

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

DOLISTA 25 mg, film-tableta
DOLISTA 50 mg, film-tableta
DOLISTA 100 mg, film-tableta
sitagliptin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dolista, 25 mg, film tablete

1 tableta sadrži:
sitagliptin 25 mg

Dolista, 50 mg, film tablete

1 tableta sadrži:
sitagliptin 50 mg

Dolista, 100 mg, film tablete

1 tableta sadrži:
sitagliptin 100 mg

Pomoćna supstanca: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Dolista, 25 mg, film tablete

Okrugla, bikonveksna, roza film tableta, sa utisnutom reljefnom oznakom "LC", sa jedne strane i drugom stranom ravnom.

Dolista, 50 mg, film tablete

Okrugla, bikonveksna, narandžasta film tableta sa utisnutom reljefnom oznakom "C", sa jedne strane i drugom stranom ravnom.

Dolista, 100 mg, film tablete

Okrugla, bikonveksna, bež film tableta sa utisnutom reljefnom oznakom "L", sa jedne strane i drugom stranom ravnom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

U odraslih bolesnika s dijabetesom mellitus tipa 2, Dolista je indicirana za poboljšanje regulacije glikemije:

kao monoterapija:

- u bolesnika neodgovarajuće kontrolisanih samo dijetom i tjelovježbom i u kojih metformin nije prikladan za liječenje zbog kontraindikacija ili nepodnošljivosti.

kao dvojna peroralna terapija, u kombinaciji:

- s metforminom kada dijeta i fizička vježba uz samo metformin ne omogućuju odgovarajuću regulaciju glikemije.
- sa sulfonilurejom kada dijeta i fizička vježba uz najvišu podnošljivu dozu same sulfonilureje ne omogućuju odgovarajuću regulaciju glikemije, a metformin nije prikladan za liječenje zbog kontraindikacija ili nepodnošljivosti.
- s agonistom receptora za aktivator proliferacije peroksisoma-gama (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*, PPAR γ) (tj. tiazolidindionom), kada je primjena agonista PPAR γ primjerena te kada dijeta i fizička vježba uz samo agonist PPAR γ ne omogućavaju odgovarajuću regulaciju glikemije.

kao trojna peroralna terapija, u kombinaciji:

- sa sulfonilurejom i metforminom kada dijeta i fizička vježba uz dvojni terapiju ovim lijekovima ne omogućuju odgovarajuću regulaciju glikemije.
- s agonistom PPAR γ i metforminom kada je primjena agonista PPAR γ primjerena te kada dijeta i fizička vježba uz dvojni terapiju ovim lijekovima ne omogućuju odgovarajuću regulaciju glikemije.

Dolista je također indicirana kao dodatak inzulinu (sa ili bez metformina) kada dijeta i fizička vježba uz stabilnu dozu inzulina ne omogućuju odgovarajuću regulaciju glikemije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

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

Propusti li bolesnik dozu lijeka Dolista, treba je uzeti čim se sjeti. Ne smije se uzeti dvostruka doza istoga dana.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

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

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

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 45 do < 60 ml/min) nije potrebno prilagođavanje doze.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 30 do < 45 ml/min) doza lijeka Dolista je 50 mg jedanput na dan.

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 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 lijeka Dolista je 25 mg jedanput na dan. Lijek se može primijeniti nezavisno o vremenu dijalize.

S obzirom da se doza prilagođava temeljem bubrežne funkcije, preporučuje se procijeniti bubrežnu funkciju prije uvođenja lijeka Dolista te periodično nakon toga.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Dolista nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, te je potreban oprez (vidjeti dio 5.2).

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

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze s obzirom na starost pacijenta.

Pedijatrijska populacija

Sitagliptin se zbog nedostatka djelotvornosti ne smije primjenjivati u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2. Sitagliptin se nije ispitivao u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina.

Način primjene

Dolista se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka Dolista

Dolista se ne smije primjenjivati u bolesnika s dijabetesom tipa 1 ili za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

Akutni pankreatitis

Primjena inhibitora DPP-4 povezuje se s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Bolesnike treba informisati o karakterističnom simptomu akutnog pankreatitisa: perzistentnoj jakoj boli u abdomenu. Nakon obustave sitagliptina primijećeno je povlačenje pankreatitisa (sa ili bez potpunog liječenja), no prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi nekrotizirajućeg ili hemoragijskog pankreatitisa i/ili smrti.

Posumnja li se na pankreatitis, mora se prekinuti primjena lijeka Dolista i drugih lijekova za koje se sumnja da bi ga mogli izazvati; potvrdi li se akutni pankreatitis, liječenje lijekom Dolista ne smije se ponovno započeti. Potreban je oprez pri liječenju bolesnika s pankreatitisom u anamnezi.

Hipoglikemija pri uzimanju u kombinaciji s drugim antihyperglikemijskim lijekovima

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Kada se razmatra primjena sitagliptina u kombinaciji s drugim lijekom protiv dijabetesa, mora se provjeriti koji su uvjeti primjene tog lijeka u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Reakcije preosjetljivosti

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti u bolesnika 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 Dolista. Treba procijeniti druge moguće uzroke te započeti liječenje dijabetesa drugim lijekovima.

Bulozni pemfigoid

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

4.4 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelovanje drugih lijekova na sitagliptin

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

Istraživanja *in vitro* ukazuju na to da je za ograničeni metabolizam sitagliptina primarno odgovoran CYP3A4, a pridonosi mu i CYP2C8. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega metabolizam, uključujući onaj putem CYP3A4, igra tek manju ulogu u klirensu sitagliptina. Metabolizam može igrati značajniju ulogu u eliminaciji sitagliptina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnoj fazi bubrežne bolesti. Iz tog razloga je moguće da potentni inhibitori CYP3A4 (tj. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromicin) mogu promijeniti farmakokinetiku sitagliptina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnom fazom bubrežne bolesti. Djelovanje potentnih inhibitora CYP3A4 u bolesnika s 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 istodobna primjena s inhibitorima OAT3 *in vivo*.

Metformin: U bolesnika s 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. Istovremena primjena 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 značajnima. Bubrežni klirens sitagliptina nije bio značajno promijenjen. Stoga se ne očekuju značajne interakcije s drugim inhibitorima p-glikoproteina.

Učinci sitagliptina na druge lijekove

Digoksin: Sitagliptin je imao nizak 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 prilagodbavanje doze digoksina. Ipak, bolesnici s 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*.

4.5 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dojenje

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

Plodnost

Podaci iz istraživanja na životinjama ne pokazuju da liječenje sitagliptinom ima uticaja na plodnost mužjaka ni ženki. Nema podataka u ljudi.

4.6 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Dolista ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Ipak, kod upravljanja vozilima ili rada sa mašinama treba uzeti u obzir da su pri primjeni ovoga lijeka prijavljene omaglica i somnolencija.

Bolesnike se također mora upozoriti na rizik od hipoglikemije kad se Dolista uzima u kombinaciji sa sulfonilurejom ili s inzulinom.

4.7 Nuspojave

Sažetak bezbjedonosnog profila

Prijavljene su ozbiljne nuspojave uključujući pankreatitis i reakcije preosjetljivosti. Hipoglikemija je prijavljena kod primjene u kombinaciji sa sulfonilurejom (4,7%-13,8%) i inzulinom (9,6%) (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz neželjenih dejstava

Nuspojave navedene ispod (Tablica 1) su razvrstane 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 ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Učestalost nuspojava utvrđenih iz placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja sitagliptina kao monoterapije i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Nuspojava	Učestalost nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
trombocitopenija	rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	
reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke odgovore ^{a,t}	nepoznata učestalost
Poremećaji metabolizma i prehrane	
hipoglikemija ^t	često
Poremećaji nervnog sistema	
glavobolja	često
omaglica	manje često

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
intersticijalna bolest pluća*	nepoznata učestalost
Gastrointestinalni poremećaji	
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 sustava	
oštećenje funkcije bubrega*	nepoznata učestalost
akutno zatajenje bubrega*	nepoznata učestalost

Nuspojave su otkrivene praćenjem nakon stavljanja lijeka u promet.

† Vidjeti dio 4.4.

‡ Vidjeti odlomak "Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti TECOS"u nastavku

Opis odabranih nuspojava

Kao dodatak gore opisanim nuspojavama povezanim s uzimanjem lijeka, nuspojave prijavljene bez obzira na uzročno-posljedičnu povezanost s liječenjem i koje se javljaju u barem 5% bolesnika i češće u bolesnika liječenih sa sitagliptinom uključivale su infekciju gornjeg respiratornog trakta i nazofaringitis.

Dodatne nuspojave prijavljene bez obzira na uzročno-posljedičnu povezanost s liječenjem koje su se pojavile češće u bolesnika liječenih sitagliptinom (nisu dostigle razinu od 5%, ali su se pojavljivale s incidencijom > 0,5% višom sa sitagliptinom od one koju je imala kontrolna grupa) uključivale su osteoartritis i bol u ekstremitetima.

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

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima sitagliptina u pedijatrijskih bolesnika s dijabetesom mellitus tipa 2 u dobi od 10 do 17 godina profil nuspojava bio je uporediv s onim opaženim u odraslih.

Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti TECOS

Ispitivanje procjene kardiovaskularnog ishoda kod primjene sitagliptina (engl. *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*, TECOS) uključivalo je 7332 bolesnika 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 bolesnika koji su primali placebo u populaciji bolesnika predviđenoj za liječenje. Obje su terapije bile dodatak standardnom liječenju usmjerenom na regionalne standardne vrijednosti HbA_{1c} i faktore kardiovaskularnog (KV) rizika. Ukupna incidencija ozbiljnih nuspojava u bolesnika liječenih sitagliptinom bila je slična onoj u bolesnika koji su primali placebo.

U populaciji bolesnika predviđenoj za liječenje, incidencija teške hipoglikemije među bolesnicima koji su na početku ispitivanja primjenjivali inzulin i/ili sulfonilureju iznosila je 2,7% u bolesnika liječenih sitagliptinom te 2,5% u onih koji su primali placebo; incidencija teške hipoglikemije među bolesnicima koji nisu primjenjivali inzulin i/ili sulfonilureju na početku ispitivanja iznosila je 1,0% u bolesnika liječenih sitagliptinom te 0,7% u onih koji su primali placebo. Incidencija neovisno potvrđenih događaja pankreatitisa iznosila je 0,3% u bolesnika liječenih sitagliptinom i 0,2% u 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 koristi/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 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 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 Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

**Odobreno
ALMBIH
10.11.2021.**

4.8 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 opaženo je minimalno produženje QTc-intervalu koje se ne smatra klinički značajnim. Nema iskustva s dozama većim od 800 mg u kliničkim ispitivanjima. U ispitivanjima višekratnih doza faze I nisu primjećene dozno zavisne klinički značajne nuspojave sitagliptina s 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 neapsorbovani 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 je ispitivanjima hemodijalizom u trajanju od 3-4 sata uklonjeno približno 13,5% doze lijeka. Ako je to klinički opravdano, može se razmotriti produljenje hemodijalize. Nije poznato može li se sitagliptin ukloniti peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Dolista pripada skupini oralnih antihiperglikemijskih lijekova koji se zovu inhibitori dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4). Poboljšana regulacija glikemije opažena s ovim lijekom vjerojatno je posredovana povišenjem nivoa aktivnih inkretinskih hormona. Inkretinski hormoni, uključujući peptid-1 nalik glukagonu (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) te inzulinotropni 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 sudjeluje 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 pankreasa putem unutarćelijskih 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 stanica gušterače. Zbog snižene koncentracije glukagona, uz istovremeno povišene nivoe inzulina, smanjuje se proizvodnja glukoze u jetri, što dovodi do sniženja razina glukoze u krvi. Učinci GLP-1 i GIP-a su zavisni o glukozu, tako da se pri niskim koncentracijama glukoze u krvi ne opaža 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. U bolesnika s dijabetesom tipa 2 s hiperglikemijom, ove promjene u razinama inzulina i glukagona dovode do sniženja hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) te nižih koncentracija glukoze u krvi natašte i poslije obroka. Mehanizam djelovanja sitagliptina ovisan je o glukozu i razlikuje se od mehanizma djelovanja sulfonilureja, koje pojačavaju lučenje inzulina čak i kada su razine glukoze u krvi niske i mogu dovesti do hipoglikemije u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i u 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.

Odobreno
ALMBIH
10.11.2021.

U dvodnevnom ispitivanju u 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 dodani učinak na koncentracije aktivnog GLP-1. Sitagliptin je, ali ne i metformin, povisio koncentracije aktivnog GLP-a.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Ukupno gledajući, sitagliptin je poboljšao regulaciju glikemije u odraslih bolesnika s dijabetesom tipa 2 kada se uzimao kao monoterapija ili u kombiniranom liječenju (vidjeti Tablicu 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 razina HbA_{1c}, 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. Opaženo 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 temelju testa podnošljivosti često uzorkovanih obroka. Incidencija hipoglikemije opažena u bolesnika 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 u bolesnika na terapiji sitagliptinom, dok je u 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-tjedna ispitivanja sitagliptina kao dodane terapije, jednom u kombinaciji s metforminom i jednom u kombinaciji s pioglitazonom. Promjena tjelesne težine od početne vrijednosti bila je slična u bolesnika liječenih sitagliptinom u odnosu na one koji su primali placebo. U ovim je ispitivanjima incidencija prijavljene hipoglikemije bila slična u bolesnika liječenih sitagliptinom u odnosu na one koji su primali placebo.

U 24-tjednom placebom kontrolisanom ispitivanju cilj je bio ocijeniti djelotvornost i sigurnost sitagliptina (100 mg jedanput na dan) dodanog glimepiridu ili glimepiridu u kombinaciji s metforminom. Dodavanje sitagliptina glimepiridu ili kombinaciji glimepirida s metforminom značajno je poboljšalo glikemijske parametre. U bolesnika liječenih sitagliptinom došlo je do blagog povećanja tjelesne težine u odnosu na bolesnike koji su primali placebo.

U 26-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju 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 u bolesnika liječenih sitagliptinom i onih koji su primali placebo. Incidencija hipoglikemije također je bila slična u bolesnika liječenih sitagliptinom i onih koji su primali placebo.

U 24-tjednom placebom kontrolisanom ispitivanju cilj je bio ocijeniti djelotvornost i sigurnost sitagliptina (100 mg jedanput na dan) kao dodatka inzulinu (u stabilnoj dozi tijekom najmanje 10 sedmica), s ili bez metformina (najmanje 1500 mg). U bolesnika koji su uzimali predmiješani inzulin srednja vrijednost dnevne doze bila je 70,9 U/dan. U bolesnika 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 skupini nije bilo značajnije promjene tjelesne težine u odnosu na početnu.

U 24-tjednom placebom kontrolisanom faktorijalnom ispitivanju početne terapije, sitagliptin u dozi od 50 mg dvaput na dan u kombinaciji s 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 skupini koja je uzimala kombinaciju sitagliptina i metformina bilo je slično onom opaženom u skupini koja je uzimala samo metformin ili placebo; u bolesnika koji su uzimali samo sitagliptin nije bilo promjene u odnosu na početne vrijednosti. Incidencija hipoglikemije bila je slična u svim liječenim skupinama.

Tablica 2. Rezultati HbA_{1c} u placebom kontrolisanim ispitivanjima monoterapije i kombinirane terapije*

Ispitivanje	Srednja vrijednost početnog HbA _{1c} (%)	Srednja vrijednost promjene u odnosu na početni HbA _{1c} (%) [†]	Srednja vrijednost promjene HbA _{1c} (%) [†] 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 bolesnika (analiza po planiranom planu ispitivanja, engl. *intention-to-treat analysis*).

[†] Srednje vrijednosti najmanjih kvadratnih pogrešaka prilagođenih prema dosadašnjoj

antihyperglikemijskoj terapiji i vrijednosti na početku liječenja.
‡ $p < 0,001$ u odnosu na placebo ili placebo + kombinaciju lijekova.

§ HbA_{1c} (%) u 18. tjednu.

|| HbA_{1c} (%) u 24. tjednu.

HbA_{1c} (%) u 26. tjednu.

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

U aktivno (metforminom) kontrolisanom ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna ispitivana je djelotvornost i sigurnost sitagliptina u dozi od 100 mg jedanput na dan ($n=528$) u odnosu na metformin ($n=522$) u bolesnika u kojih glikemija nije odgovarajuće kontrolirana samo dijetom i tjelovježbom, a koji nisu na antihyperglikemijskoj terapiji (bez terapije najmanje 4 mjeseca). Srednja vrijednost doze metformina bila je približno 1900 mg na dan. Sniženje HbA_{1c} 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 nuspojava za koje se smatralo da su povezane s lijekom bila je 2,7% u bolesnika liječenih sitagliptinom u odnosu na 12,6% u bolesnika liječenih metforminom. Incidencija hipoglikemije nije se značajno razlikovala između liječenih skupina (sitagliptin 1,3%, metformin 1,9%). Tjelesna težina se u obje skupine smanjila u odnosu na početne vrijednosti (sitagliptin -0,6 kg, metformin -1,9 kg).

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

U placebom kontrolisanom ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna i uključivalo 660 bolesnika ispitivane su djelotvornost sitagliptina u uštedi inzulina i sigurnost primjene sitagliptina (100 mg jedanput na dan) dodanog glargin inzulinu s metforminom (najmanje 1500 mg) ili bez njega tokom intenziviranja inzulinske terapije. Početna vrijednost HbA_{1c} bila je 8,74%, a početna doza inzulina 37 IU/dan.

Bolesnici su dobili upute da titiraju dozu glargin inzulina sukladno vrijednostima glukoze u krvi iz jagodice prsta natašte. U 24. tjednu porast dnevne doze inzulina iznosio je 19 IU/dan u bolesnika liječenih sitagliptinom, a 24 IU na dan u bolesnika koji su primali placebo. Sniženje vrijednosti HbA_{1c} u bolesnika liječenih sitagliptinom i inzulinom (s metforminom ili bez njega) iznosilo je -1,31% u usporedbi s -0,87% u bolesnika koji su liječeni placebom i inzulinom (s metforminom ili bez njega), što predstavlja razliku od -0,45% [95 % CI: -0,60; -0,29]. Incidencija hipoglikemije bila je 25,2% u bolesnika liječenih sitagliptinom i inzulinom (s metforminom ili bez njega), a 36,8% u bolesnika koji su liječeni placebom i inzulinom (s metforminom ili bez njega). Ta je razlika nastala uglavnom zbog većeg postotka bolesnika u skupini 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 kojemu se upoređivao sitagliptin u dozi od 25 ili 50 mg jedanput na dan s glipizidom u dozi od 2,5 do 20 mg/dan provedeno je u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega. U to su ispitivanje uključena 423 bolesnika s kroničnim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije < 50 ml/min). Nakon 54 tjedna liječenja prosječno sniženje HbA_{1c} 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 onomu opaženom u drugim ispitivanjima monoterapije u bolesnika s

Odobreno
ALMBIH
10.11.2021.

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 skupina što se tiče promjene početne tjelesne težine (sitagliptin -0,6 kg, glipizid +1,2 kg).

Drugo ispitivanje u kojemu se uspoređivao sitagliptin u dozi od 25 mg jedanput na dan s glipizidom u dozi od 2,5 do 20 mg/dan provedeno je u 129 bolesnika u završnoj fazi bubrežne bolesti koji su bili na dijalizi. Nakon 54 tjedna srednja vrijednost sniženja HbA_{1c} 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 onomu opaženom u drugim ispitivanjima monoterapije u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Incidencija hipoglikemije nije se značajno razlikovala između liječenih skupina (sitagliptin 6,3%, glipizid 10,8%).

U drugom ispitivanju u koje je uključen 91 bolesnik s dijabetesom tipa 2 i kroničnim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min), sigurnost i podnošljivost liječenja sitagliptinom u dozi od 25 ili 50 mg jedanput na dan uopšteno su bile slične placebo. Osim toga, nakon 12 sedmica je srednja vrijednost sniženja HbA_{1c} (sitagliptin -0,59%, placebo -0,18%) i glukoze u krvi natašte (sitagliptin -25,5 mg/dl, placebo -3,0 mg/dl) općenito bila slična onoj opaženoj u ostalim ispitivanjima monoterapije u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dio 5.2).

Ispitivanje TECOS bilo je randomizirano ispitivanje provedeno u 14 671 bolesnika, koji pripadaju populaciji bolesnika predviđenoj za liječenje, s vrijednostima HbA_{1c} 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 $\geq$ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²) ili placebo (7339) kao dodatak standardnom liječenju usmjerenom na regionalne standardne vrijednosti HbA_{1c} i faktore KV rizika. U ispitivanje se nisu smjeli uključiti bolesnici kojima je eGFR bio < 30 ml/min/1,73 m². Ispitivana populacija uključivala je 2004 bolesnika u dobi od $\geq$ 75 godina te 3324 bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

Tokom ispitivanja, ukupna procijenjena srednja vrijednost (SD) razlike u vrijednosti HbA_{1c} između skupine 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 u bolesnika s dijabetesom tipa 2 u usporedbi sa standardnim liječenjem bez sitagliptina (Tablica 3).

Tablica 3. Stope objedinjenih kardiovaskularnih ishoda i ključnih sekundarnih ishoda

	sitagliptin 100 mg		Placebo		Omjer hazarda (95% CI)	p-vrijednost. †
	N (%)	Stopa incidencije na 100 bolesnik-godina*	N (%)	Stopa incidencije na 100 bolesnik-godina*		
Analiza u populaciji bolesnika predviđenoj za liječenje						
Broj bolesnika	7332		7339			

**Odobreno
ALMBIH
10.11.2021.**

Primarna objedinjena mjera ishoda (smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda ili hospitalizacija zbog nestabilne angine)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (1,08)	(0,89 - 1,08)	<0,001
	sitagliptin 100 mg		Placebo				
	N (%)	Stopa incidencije na 100 bolesnik-godina*	N (%)	Stopa incidencije na 100 bolesnik-godina*	Omjer hazarda (95% CI)		p-vrijednost.†
Sekundarna objedinjena mjera ishoda (smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili moždani udar bez smrtnog ishoda)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (1,10)	(0,89 - 1,10)	<0,001
Sekundarni ishod							
Smrt zbog kardiovaskularnog uzroka	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (1,19)	(0,89 - 1,19)	0,711
Svi slučajevi infarkta miokarda (sa smrtnim ishodom i bez njega)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (1,11)	(0,81 - 1,11)	0,487
Svi slučajevi moždanog udara (sa smrtnim ishodom i bez njega)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (1,19)	(0,79 - 1,19)	0,760
Hospitalizacija zbog nestabilne angine	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (1,16)	(0,70 - 1,16)	0,419
Smrt zbog bilo kojeg uzroka	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (1,14)	(0,90 - 1,14)	0,875
Hospitalizacija zbog zatajenja srca†	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (1,20)	(0,83 - 1,20)	0,983

* Stopa incidencije na 100 bolesnik-godina izračunava se kao $100 \times (\text{ukupan broj bolesnika koji imaju} \geq 1)$

Odobreno
ALMBIH
10.11.2021.

dogadaja tijekom primjenjivog razdoblja izloženosti po ukupnom broju bolesnik-godina praćenja).

† Na temelju Coxova 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

Provedeno je 54-tjedno, dvostruko slijepo ispitivanje kako bi se ocijenile djelotvornost i sigurnost sitagliptina u dozi od 100 mg jedanput na dan u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 10 do 17 godina) s dijabetesom tipa 2 koji najmanje 12 sedmica nisu primali antihiperglikemijsku terapiju (uz HbA_{1c} od 6,5% do 10%) ili koji su najmanje 12 sedmica primali stabilnu dozu inzulina (uz HbA_{1c} od 7% do 10%). Bolesnici su bili randomizirani za primanje sitagliptina u dozi od 100 mg jedanput na dan ili placeboa tijekom 20 sedmica.

Srednja vrijednost HbA_{1c} na početku ispitivanja iznosila je 7,5%. Liječenje sitagliptinom u dozi od 100 mg nije dovelo do značajnog poboljšanja vrijednosti HbA_{1c} u 20. tjednu. Sniženje vrijednosti HbA_{1c} u bolesnika liječenih sitagliptinom (N=95) iznosilo je 0,0%, dok je u onih koji su primali placebo (N=95) iznosilo 0,2%, što čini razliku od -0,2% (95% CI: -0,7; 0,3). Vidjeti dio 4.2.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene doze od 100 mg u zdravih ispitanika sitagliptin se brzo apsorbira, a vršne 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%. Budući da istodobno uzimanje sitagliptina s punomasnim obrokom nema uticaja na farmakokinetiku, Dolista se može uzimati s 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 u 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 metaboliše. Približno se 79% sitagliptina u neizmijenjenom obliku izluči mokraćom.

Nakon peroralne primjene doze [¹⁴C]sitagliptina približno 16% radioaktivnosti izluči se u obliku metabolita sitagliptina. Otkriveno je šest metabolita u tragovima i ne očekuje se da oni pridonose 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 [¹⁴C]sitagliptina zdravim ispitanicima približno 100% primijenjene radioaktivnosti eliminisalo 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 ($IC_{50}=160\text{ }\mu\text{M}$) ili p-glikoproteinom (do $250\text{ }\mu\text{M}$) pri terapijski značajnim koncentracijama u plazmi. U jednom je kliničkom ispitivanju sitagliptin imao malen učinak na koncentracije digoksina u plazmi, što ukazuje da bi sitagliptin mogao biti blagi inhibitor p-glikoproteina.

Osobitosti u bolesnika

Farmakokinetika sitagliptina u načelu je slična u zdravih ispitanika i bolesnika s dijabetesom tipa 2.

Oštećenje funkcije bubrega

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

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

AUC sitagliptina u plazmi bio je povišen približno 2 puta u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥ 30 do < 45 ml/min) i približno 4 puta u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min), uključujući bolesnike na hemodijalizi u završnoj fazi bubrežne bolesti. Sitagliptin se manjim dijelom uklanjao hemodijalizom (13,5% tijekom hemodijalize u trajanju

3 do 4 sata započete 4 sata nakon primjene doze). Kako bi se postigle koncentracije sitagliptina u plazmi slične onima u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, preporučuje se primjena nižih doza lijeka u bolesnika s GFR-om < 45 ml/min (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze lijeka Dolista u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat ≤ 9). Nema kliničkog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat > 9). Međutim, budući da se sitagliptin primarno eliminiše putem bubrega, ne očekuje se da će teško oštećenje funkcije jetre uticati 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 uticaja 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

Farmakokinetika sitagliptina (nakon jedne doze od 50 mg, 100 mg ili 200 mg) ispitivala se u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 10 do 17 godina) s dijabetesom tipa 2. U toj je populaciji AUC sitagliptina u plazmi prilagođen za dozu bio približno 18% niži nego u odraslih bolesnika s dijabetesom tipa 2 nakon primjene doze od 100 mg. Ta se razlika u odnosu na odrasle bolesnike ne smatra klinički značajnom s obzirom na ujednačen farmakokinetički/farmakodinamički odnos između doza od 50 mg i 100 mg. Nisu provedena ispitivanja sitagliptina u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina.

Druge osobitosti bolesnika

Nije potrebno prilagođavanje doze s obzirom na pol, 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 osobitosti bolesnika nemaju klinički značajnog učinka na farmakokinetiku sitagliptina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksično djelovanje na bubrege i jetru opaženo je kod glodavaca pri 58 puta većoj sistemske izloženosti lijeku od nivoa izloženosti u ljudi, dok je nivo bez učinka utvrđen pri 19 puta većoj od nivoa izloženosti u ljudi. U štakora su opažene abnormalnosti na sjekutićima pri nivoima izloženosti 67 puta višima od kliničke izloženosti; u 14-tjednom ispitivanju na štakorima utvrđeno je da nivo bez učinka, s obzirom na ovaj nalaz, predstavlja izloženost 58 puta veća od nivoa kliničke izloženosti. Nije poznat značaj ovih nalaza za ljude. Prolazni fizički znakovi povezani s liječenjem, od kojih neki upućuju na neurotoksičnost, poput disanja otvorenih usta, salivacije, povraćanja bijele pjene, ataksije, drhtanja, smanjene aktivnosti i/ili pogrbljenog držanja tijela, opaženi su kod pasa pri nivoima izloženosti otprilike 23 puta većima od nivoa kliničke izloženosti. Histološki je, osim toga, opažena neznatna ili vrlo mala degeneracija skeletnih mišića pri dozama koje su dovele do sistemske izloženosti oko 23 puta veće od nivoa izloženosti u ljudi. Novo bez učinka za ove nalaze bila je pri razini izloženosti 6 puta većoj od razina kliničke izloženosti.

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

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

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

Istraživanja reproduktivne toksičnosti ukazala su na neznatno veću incidenciju prenatalnih malformacija rebra povezanih s liječenjem (nedostatak, nerazvijenost i valovita rebra) u mladunčadi štakora pri sistemske izloženosti 29 puta većoj od nivoa izloženosti u ljudi. Toksičnost za majku viđena je kod ženki kunića pri nivoima izloženosti 29 puta većim od razina izloženosti u ljudi.

Budući da je granica sigurnosti visoka, ovi nalazi ne upućuju na to da postoji značajan rizik za reprodukciju u 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

Dolista, 25 mg, film tablete

Jezgro:

Kalcijum hidrogen fosfat
Celuloza, mikrokristalna
Kroskarmeloza, natrijum
Natrijum stearil fumarat
Magnezijum stearat

Film:

Ready-for use smješa (PINK):

- Laktoza, monohidrat
- Hipromeloza
- Titan dioksid
- Triacetin
- Gvožđe oksid, crveno

Dolista, 50 mg, film tablete

Jezgro:

Kalcijum hidrogen fosfat
Celuloza, mikrokristalna
Kroskarmeloza, natrijum
Natrijum stearil fumarat
Magnezijum stearat

Film:

Ready-for use smješa (Orange):

- Polivinil alkohol
- Titan dioksid
- Makrogol/Polietilen glikol
- Talk
- Gvožđe oksid, žuto
- Gvožđe oksid, crveno

Dolista, 100 mg, film tablete

Jezgro:

Kalcijum hidrogen fosfat
Celuloza, mikrokristalna
Kroskarmeloza, natrijum
Natrijum stearil fumarat
Magnezijum stearat

Film:

Ready-for use smješa (BEIGE):

- Polivinil alkohol
- Titan dioksid
- Makrogol/Polietilen glikol
- Talk

Odobreno
ALMBIH
10.11.2021.

- Gvožđe oksid, žuto
- Gvožđe oksid, crveno

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

PVC/PVDC-Aluminium blister

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz lječarski recept.

7. Proizvođač (administrativno sjedište)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18, Bad Vilbel
Njemačka

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

8. Broj i datum dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

04-07.3-1-3642/20 od 10.11.2021.god

04-07.3-1-3643/20 od 10.11.2021.god

04-07.3-1-3644/20 od 10.11.2021.god

**Odobreno
ALMBIH
10.11.2021.**