

Sažetak karakteristika lijeka

1. NAZIV LIJEKA

SITABEL
50 mg
100 mg
filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Sitabel 50 mg jedna tableta sadrži 50 mg sitagliptina u obliku sitagliptin hidroklorid monohidrata.
Sitabel 100 mg: jedna tableta sadrži 100 mg sitagliptina u obliku sitagliptin hidroklorid monohidrata.

Za popis svih pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Sitabel 50 mg: Okrugla, filmom obložena tableta svijetlo bež boje.
Sitabel 100 mg: Okrugla, filmom obložena tableta bež boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kod odraslih pacijenata s dijabetesom melitus tipa 2, SITABEL je indiciran za poboljšanje regulacije šećera u krvi:

kao monoterapija:

- kod pacijenata kod kojih dijeta i tjelesna vježba ne daju zadovoljavajuće rezultate regulacije šećera u krvi, a kod kojih nije primjereno liječenje metforminom zbog kontraindikacija ili nepodnošljivosti.

kao dvojna peroralna terapija u kombinaciji sa:

- metforminom kada dijeta, tjelesna vježba i primjena samog metformina ne omogućavaju odgovarajuću kontrolu glikemije.
- sulfonilureom kad dijeta, tjelesna vježba i primjena najveće podnošljive doze same sulfoniluree ne omogućavaju odgovarajuću kontrolu glikemije, a primjena metformina nije primjerena zbog kontraindikacija ili nepodnošljivosti.
- agonistima gama receptora, aktiviranih peroksizomskim proliferatorom (PPAR γ - peroxisome proliferator-activated receptor gamma) (npr. tiazolidindion) kada je primjena PPAR γ agonista primjerena i kad dijeta, tjelesna vježba i primjena samog PPAR γ agonista ne omogućavaju odgovarajuću kontrolu glikemije.

kao trojna peroralna terapija u kombinaciji sa:

- sulfonilureom i metforminom kad dijeta, tjelesna vježba i primjena dvojne terapije ovim lijekovima ne omogućavaju odgovarajuću kontrolu glikemije.
- agonistima PPAR γ i metforminom kada je primjena PPAR γ agonista primjerena i kad dijeta, tjelesna vježba i primjena dvojne terapije ovim lijekovima ne omogućavaju odgovarajuću kontrolu glikemije.

SITABEL je također indiciran kao dopuna inzulinu (sa ili bez metformina) kad dijeta i tjelesna vježba uz uobičajenu dozu inzulina ne omogućavaju odgovarajuću kontrolu 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 , doziranje metformina i/ili agoniste PPAR treba održavati, uz istovremenu primjenu lijeka SITABEL.

Kada se SITABEL primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilureom ili inzulinom, potrebno je uzeti u obzir snižavanje doze sulfoniluree ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Propuštenu dozu lijeka SITABEL pacijent treba uzeti čim prije. Ne smije se uzeti dvostruka doza istog dana.

Posebne populacije

Pacijenti s oštećenjem funkcije bubrega

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

Kod pacijenata s blagim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije [GFR] od 60 do < 90 ml/min) nije potrebno prilagođavati dozu.

Kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR od ≥ 45 do < 60 ml/min) nije potrebno prilagođavati dozu.

Kod pacijenata s umjerenim oštećenjem bubrega (GFR od ≥ 30 do < 45 ml/min) doza lijeka SITABEL iznosi 50 mg jedanput na dan.

Kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR od ≥ 15 do < 30 ml/min) te onih u terminalnoj 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 SITABEL iznosi 25 mg jedanput na dan. Lijek se može primijeniti neovisno o vremenu dijalize.

S obzirom da se doza prilagođava na osnovu bubrežne funkcije, preporučuje se procjena bubrežne funkcije prije započinjanja liječenja lijekom SITABEL te povremeno nakon toga.

Pacijenti s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. SITABEL nije ispitivan kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije jetre, te je potreban oprez (vidjeti dio 5.2).

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

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu prema starosnoj dobi.

Pedijatrijska populacija

Sitagliptin se zbog nedovoljne efikasnosti ne smije primjenjivati kod 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 nije ispitivan kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 10 godina.

Način primjene

SITABEL se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Općenito

SITABEL se ne smije primjenjivati kod pacijenata s dijabetesom tipa 1 niti za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

Akutni pankreatitis

Primjena inhibitora DPP-4 se povezuje sa rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Stoga pacijenti treba da budu upoznati s karakterističnim simptomom akutnog pankreatitisa: uporna i jaka bol u stomaku. Opaženo je povlačenje pankreatitisa nakon prekida uzimanja sitagliptina (sa ili bez pomoćnog liječenja), ali su prijavljeni vrlo rijetki slučajevi nekrotizirajućeg ili hemoragičnog pankreatitisa i/ili smrti. Ukoliko se sumnja na pankreatitis, treba prekinuti s primjenom lijeka SITABEL kao i drugih lijekova na koje se sumnja da bi ga mogli izazvati; ukoliko se akutni pankreatitis potvrdi, liječenje lijekom SITABEL MET se ne smije ponovo započeti. Potreban je oprez u liječenju pacijenata sa pankreatitisom u anamnezi.

Hipoglikemija pri uzimanju u kombinaciji sa drugim antidijabeticima

U kliničkim ispitivanjima lijeka SITABEL u monoterapiji, odnosno u kombinaciji s drugim lijekovima za koje nije poznato da mogu uzrokovati hipoglikemiju (npr. metforminom i/ili agonistom PPAR γ), učestalost hipoglikemije kod pacijenata koji su uzimali sitagliptin je bila slična onoj kod pacijenata koji su uzimali placebo. Hipoglikemija je primijećena kada se sitagliptin uzimao u kombinaciji sa inzulinom ili sulfonilureom. Stoga je potrebno uzeti u obzir snižavanje doze sulfoniluree ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Sitagliptin se izlučuje putem bubrega. Kako bi se postigle koncentracije sitagliptina u plazmi slične onima kod pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom, preporučuje se primjena manjih doza lijeka kod pacijenata sa GFR-om < 45 ml/min, kao i kod pacijenata u terminalnoj 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, treba provjeriti koji su uslovi primjene toga lijeka kod pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega.

Reakcije preosjetljivosti

Nakon stavljanja lijeka u promet su prijavljene ozbiljne reakcije preosjetljivosti kod pacijenata liječenih sitagliptinom. Te reakcije uključuju anafilaksiju, angioedem i eksfolijativna stanja kože, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom. Ove reakcije su nastupile unutar prva tri mjeseca nakon početka liječenja sitagliptinom, a u nekim slučajevima prijavljene su nakon prve doze. Kod sumnje na reakciju preosjetljivosti treba prekinuti liječenje lijekom SITABEL, procijeniti koji su drugi mogući uzroci 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. Ukoliko postoji sumnja na bulozni pemfigoid, treba prekinuti liječenje lijekom SITABEL MET.

Natrij

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelovanje drugih lijekova na sitagliptin

Podaci iz kliničkih ispitivanja, navedeni u nastavku, ukazuju na nizak rizik od klinički značajnih interakcija s drugim lijekovima primijenjenih istovremeno sa sitagliptinom.

Istraživanja *in vitro* ukazuju na to da je za ograničeni metabolizam sitagliptina primarno odgovoran CYP3A4, a pridonosi 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 je moguće da potentni inhibitori CYP3A4 (tj. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromicin) mogu promijeniti farmakokinetiku sitagliptina kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnom fazom

bubrežne bolesti. Efekti potentnih inhibitora CYP3A4 kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nisu procijenjeni u kliničkom ispitivanju.

Istraživanja transporta *in vitro* su pokazala 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 sa inhibitorima OAT3 *in vivo*.

Metformin: Višestruka primjena doza od 1000 mg metformina dvaput na dan istovremeno sa 50 mg sitagliptina kod pacijenata s dijabetesom tipa 2 nije značajno uticala na farmakokinetiku sitagliptina.

Ciklosporin: Provedeno je ispitivanje djelovanja ciklosporina, snažnog inhibitora p-glikoproteina, na farmakokinetiku sitagliptina. Pri istovremenoj primjeni jednokratne peroralne doze od 100 mg sitagliptina i jednokratne peroralne doze od 600 mg ciklosporina došlo je do povećanja AUC (eng. *area under curve*, površina ispod krive) i C_{max} sitagliptina za oko 29% te ciklosporina za 68%. Ove promjene u farmakokinetici sitagliptina se ne smatraju klinički značajnim. Bubrežni klirens sitagliptina nije značajno izmijenjen. Stoga se ne očekuju značajne interakcije sa ostalim inhibitorima p-glikoproteina.

Efekti sitagliptina na druge lijekove

Digoksin: Sitagliptin je imao mali efekat na koncentracije digoksina u plazmi. Nakon istovremene primjene digoksina u dozi od 0,25 mg i sitagliptina u dozi od 100 mg na dan u trajanju od deset dana, AUC digoksina u plazmi je porastao u prosjeku za 11%, a C_{max} u plazmi za prosječno 18%. Ne preporučuje se prilagođavanje doze digoksina. Ipak, pacijente s rizikom od toksičnosti digoksina treba nadzirati 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 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dojenje

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

Plodnost

Podaci iz istraživanja na životinjama ne pokazuju da liječenje sitagliptinom utiče na plodnost mužjaka ni ženki. Nema podataka za ljude.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama

SITABEL ne utiče ili ima zanemariv uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama. Ipak, prilikom upravljanja motornim vozilom ili rada na mašini treba uzeti u obzir da su prilikom primjene sitagliptina prijavljene omaglica i somnolencija.

Pored toga, kada se SITABEL uzima u kombinaciji sa sulfonilureom ili inzulinom, pacijente treba upozoriti da postoji rizik od pojave hipoglikemije.

4.8 Neželjeni efekti

Sažetak sigurnosnog profila

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

Tabelarni prikaz neželjenih efekata

Neželjene reakcije navedene u nastavku (Tabela 1) su razvrstane prema klasifikaciji organskih sistema i ukupnoj učestalosti pojavljivanja. Učestalost pojavljivanja definisana je 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).

Tabela 1: Učestalost neželjenih efekata iz placebom kontrolisanih kliničkih ispitivanja monoterapije sitagliptinom i metforminom i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

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

artropatija*	nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	
poremećaj funkcije bubrega*	nepoznato
akutno zatajenje bubrega*	nepoznato

* Neželjeni efekti su utvrđeni praćenjem nakon stavljanja lijeka u promet.

† Vidjeti dio 4.4.

‡ Vidjeti odlomak "Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti TECOS" u nastavku.

Opis odabranih neželjenih efekata

Kao dodatak gore opisanim neželjenim efektima povezanim sa uzimanjem lijeka, neželjeni efekti prijavljeni bez obzira na uzročno-posljedičnu povezanost sa liječenjem i koji se javljaju kod barem 5% pacijenata i češće kod pacijenata liječenih sa sitagliptinom uključivali su infekciju gornjeg respiratornog trakta i nazofaringitis.

Dodatni neželjeni efekti prijavljeni bez obzira na uzročno-posljedičnu povezanost sa liječenjem koji su se pojavili češće kod pacijenata liječenih sitagliptinom (nisu dostigle nivo od 5%, ali su se pojavljivale sa incidencijom >0,5% višom sa sitagliptinom od one koju je imala kontrolna grupa) uključivali su osteoartritis i bol u ekstremitetima.

Neki neželjeni efekti su primijećeni 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 lijeka sitagliptin kod pedijatrijskih pacijenata sa dijabetesom mellitus tipa 2 u dobi od 10 do 17 godina profil nuspojava načelno je bio uporediv s onim opaženim kod kodraslih.

Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti TECOS

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

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

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte

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 neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata 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 Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima su zdravim ispitanicima davane jednokratne doze do najviše 800 mg sitagliptina. Minimalno povećanje korigovanog QT intervala je prijavljeno u jednom ispitivanju primjene doze od 800 mg sitagliptina, ali ono nije bilo klinički značajno. Nema iskustva iz kliničkih studija s primjenom doza viših od 800 mg. U fazi I ispitivanja višekratnih doziranja nisu prijavljeni neželjeni efekti povezani s primjenom sitagliptina u dozi od 600 mg dnevno do 10 dana i 400 mg dnevno do 28 dana.

U slučaju predoziranja treba primijeniti pomoćne mjere, npr. ukloniti neapsorbovani lijek iz probavnog sistema, uvesti klinički nadzor (uključujući i EKG) te započeti pomoćno liječenje ako je potrebno.

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 produžene hemodijalize. Nije poznato može li se sitagliptin ukloniti peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi za liječenje dijabetesa; inhibitori dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4).
ATC klasifikacija: A10BH01

Mehanizam djelovanja

SITABEL pripada grupi oralnih antidijabetika koji se nazivaju inhibitorima dipeptidil-peptidaze-4 (DPP-4). Poboljšana regulacija glikemije primijećena prilikom primjene ovoga lijeka vjerovatno je posredovana povišenjem nivoa aktivnih inkretinskih hormona. Ti se hormoni, uključujući peptid-1 sličan glukagonu (engl. *glucagon-like peptide-1*, skr. GLP-1) te inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozu (eng. *glucose-dependent insulintropic polypeptide*, skr. GIP), izlučuju u crijevima tokom dana, a njihove vrijednosti rastu nakon obroka. Inkretini su dio endogenog sistema koji učestvuje u fiziološkoj regulaciji homeostaze glukoze. Kada je koncentracija glukoze u krvi normalna ili povišena, GLP-1 i GIP povećavaju sintezu inzulina i njegovo izlučivanje iz beta ćelija gušterače putem unutarćelijskih signalnih mehanizama uključujući ciklični AMP. U istraživanjima na životinjama liječenje dijabetesa tipa 2 sa GLP-1, odnosno inhibitorima DPP-4 poboljšava odgovor beta ćelija na glukozu te potiče biosintezu i izlučivanje inzulina. S porastom nivoa inzulina raste i unos glukoze u tkivo. Dodatno GLP-1 smanjuje izlučivanje glukagona iz alfa ćelija gušterače. Pad koncentracija glukagona, uz istovremeno povišene vrijednosti inzulina, dovodi do smanjenja proizvodnje glukoze u jetri što dovodi do pada vrijednosti glukoze u krvi. Efekti GLP-1 i GIP-a ovisni su o glukozu tako da pri niskim vrijednostima glukoze u krvi GLP-1 neće poticati izlučivanje inzulina, niti suzbijanje izlučivanja glukagona. Za GLP-1 i GIP vrijedi da stimuliraju otpuštanje inzulina čim se vrijednost glukoze u krvi podigne iznad normalne koncentracije. Nadalje, GLP-1 ne ometa normalan odgovor glukagona na hipoglikemiju. Djelovanje GLP-1 i GIP-a ograničava enzim DPP-4 koji vrlo brzo hidrolizira inkretinske hormone u neaktivne oblike. Sitagliptin sprječava ovu hidrolizu putem DPP-4, čime u plazmi povećava koncentraciju aktivnih oblika GLP-1 i GIP-a. Podizanjem vrijednosti aktivnih hormona inkretina, sitagliptin povećava izlučivanje inzulina i snižava vrijednosti glukagona ovisno o vrijednosti glukoze u krvi. Kod pacijenata s dijabetesom tipa 2 i hiperglikemijom ove promjene u vrijednostima inzulina i glukagona dovode do sniženja vrijednosti hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) te nižih koncentracija glukoze u krvi prije i poslije obroka. Mehanizam djelovanja sitagliptina ovisan je o glukozu i razlikuje se od mehanizma djelovanja sulfoniluree koja pojačava sekreciju inzulina čak i kada je koncentracija glukoze u krvi niska i može dovesti do hipoglikemije kako kod pacijenata s dijabetesom tipa 2 tako i kod zdravih osoba. Sitagliptin je snažan 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 sam je povišio koncentraciju aktivnog GLP-1 dok je metformin sam povišio koncentraciju i aktivnog i ukupnog GLP-1 do sličnog opsega. Istovremena primjena sitagliptina i metformina imala je dodatni efekat na koncentracije aktivnog GLP-1. Sitagliptin je, ali ne i metformin, povišio koncentraciju aktivnog GIP-a.

Klinička efikasnost i sigurnost

Ukupno gledajući, sitagliptin je poboljšao regulaciju glikemije kada se uzimao kao monoterapija ili u kombinovanom liječenju (vidjeti Tabelu 2).

Provedena su dva klinička ispitivanja, kako bi se utvrdila efikasnost i sigurnost primjene monoterapije sitagliptinom. Liječenje sitagliptinom u dozi od 100 mg jedanput na dan u monoterapiji je dovelo do značajnog poboljšanja vrijednosti HbA_{1c} i glukoze u plazmi natašte, odnosno dva sata nakon obroka u poređenju sa placebom u dva klinička ispitivanja, od kojih je jedno trajalo 18, a drugo 24 sedmice. Također je opaženo poboljšanje surogat markera funkcije beta ćelija, uključujući procjenu modela homeostaze beta (tzv. *Homeostasis Model Assessment-β*, skr. HOMA-β), omjer proinzulina i inzulina te rezultate odgovora beta ćelija pomoću testa podnošljivosti često uzorkovanih obroka (engl. *frequently-sampled meal tolerance test*). Učestalost hipoglikemije zabilježena kod pacijenata liječenih sitagliptinom je bila slična onoj u placebo grupi. Ni u jednom ispitivanju nije došlo do porasta tjelesne težine u poređenju s početnom kod pacijenata koji su primali sitagliptin, dok je kod pacijenata koji su primali placebo došlo do neznatnog gubitka tjelesne težine.

Sitagliptin 100 mg jedanput na dan kao dodatna terapija doveo je do značajnog poboljšanja glikemijskih pokazatelja u poređenju sa placebom u dva 24-sedmična klinička ispitivanja; jednom u kombinaciji s metforminom i drugom u kombinaciji s pioglitazonom. Promjena tjelesne težine od početne vrijednosti je bila podjednaka u grupi koja je uzimala sitagliptin u odnosu na placebo grupu. U ovim kliničkim ispitivanjima učestalost hipoglikemije je bila podjednaka u grupi koja je uzimala sitagliptin u odnosu na placebo grupu.

Placebom kontrolisano kliničko ispitivanje u trajanju od 24 sedmice imalo je za cilj procijeniti efikasnost i sigurnost primjene sitagliptina (100 mg jedanput na dan) kao dodatka glimepiridu ili glimepiridu u kombinaciji s metforminom. Dodatak sitagliptina samom glimepiridu ili u kombinaciji s metforminom značajno je poboljšao pokazatelje glikemije. Pacijenti liječeni sitagliptinom su imali neznatan porast tjelesne težine u odnosu na one koji su uzimali placebo.

U 26-sedmičnom placebo kontrolisanom ispitivanju cilj je bio procijeniti efikasnost i sigurnost primjene sitagliptina (100 mg jedanput na dan) kao dodatka kombinaciji pioglitazona i metformina. Dodatak sitagliptina pioglitazonu i metforminu značajno je poboljšao glikemijske parametre. Promjena tjelesne težine u odnosu na početnu je bila podjednaka kod pacijenata liječenih sitagliptinom i onih koji su uzimali placebo. Učestalost hipoglikemije je također bila podjednaka kod pacijenata liječenih sitagliptinom i onih koji su uzimali placebo.

Placebom kontrolisano kliničko ispitivanje u trajanju od 24 sedmice imalo je za cilj procijeniti efikasnost i sigurnost primjene sitagliptina (100 mg jedanput na dan) kao dodatka inzulinu (uz nepromijenjenu dozu najmanje 10 sedmica) sa ili bez metformina (najmanje 1500 mg). Kod pacijenata koji su uzimali prethodno izmiješani inzulin, prosječna dnevna doza je iznosila 70,9 jedinica/dan. Kod pacijenata koji su uzimali predhodno neizmiješan inzulin (srednje/dugo djelovanje), prosječna dnevna doza je iznosila 44,3 jedinice/dnevno. Dodatak sitagliptina inzulinu značajno je poboljšao glikemijske parametre. Ni u jednoj grupi nije došlo do značajnog odstupanja od osnovne tjelesne težine.

U 24-sedmičnom placebo kontrolisanom faktorijskom ispitivanju početnog liječenja, sitagliptin u dozi od 50 mg dvaput na dan u kombinaciji s metforminom (500 mg ili 1000 mg dvaput na dan) značajno je poboljšao pokazatelje glikemije u poređenju sa svakim lijekom zasebno. Gubitak tjelesne težine pri uzimanju kombinacije sitagliptina i metformina je bio sličan onom pri uzimanju samog metformina ili placeba; nije bilo promjena u odnosu na početne vrijednosti kod pacijenata koji su uzimali sam sitagliptin. Učestalost hipoglikemije je bila slična u svim terapijskim grupama.

Tabela 2: Rezultati HbA_{1c} u placebom kontrolisanim ispitivanjima kombinovane terapije sitagliptinom i metforminom*

Ispitivanje	Srednja vrijednost HbA _{1c} (%)	Prosječna promjena u odnosu na početne vrijednosti HbA _{1c} (%)†	Prosječna promjena 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 kao dodatak na postojeću terapiju metforminom° (N=453)	8,0	-0,7	-0,7‡ (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg jedanput na dan kao dodatak na postojeću terapiju pioglitazonom° (N=163)	8,1	-0,9	-0,7‡ (-0,9, -0,5)
Sitagliptin 100 mg jedanput na dan kao dodatak na postojeću terapiju glimepiridom° (N=102)	8,4	-0,3	-0,6‡ (-0,8, -0,3)
Sitagliptin 100 mg jedanput na dan kao dodatak na postojeću terapiju glimepiridom i metforminom° (N=115)	8,3	-0,6	-0,9‡ (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg jedanput na dan kao dodatak na postojeću terapiju pioglitazonom + metforminom# (N=152)	8,8	-1,2	-0,7‡ (-1,0, -0,5)
Početna terapija (dvaput na dan)°: Sitagliptin 50 mg + metformin 500 (N=183)	8,8	-1,4	-1,6‡ (-1,8; -1,3)
Sitagliptin 100 mg jedanput na dan kao dodatak na postojeću terapiju 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 grešaka prilagođene prema dotadašnjoj antihiperglikemijskoj terapiji i vrijednostima na početku liječenja.

‡ p < 0,001 u poređenju s placebom ili placebom + kombinovanim liječenjem.

§ HbA_{1c} (%) u 18. sedmici

° HbA_{1c} (%) u 24. sedmici

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

¶ Srednje vrijednosti najmanjih kvadratnih grešaka prilagođenih s obzirom na primjenu inzulina prilikom 1. posjete (predmiješani naspram nemiješani [srednje dugog ili dugog djelovanja]) i vrijednosti na početku liječenja.

U aktivnom metforminom kontrolisanom kliničkom ispitivanju u trajanju od 24 sedmice se ispitala efikasnost i sigurnost primjene sitagliptina u dozi od 100 mg jedanput na dan (N=528) u poređenju s metforminom (N=522) kod pacijenata kod kojih dijeta i tjelesna vježba nisu dali zadovoljavajuće rezultate regulacije šećera u krvi i koji nisu uzimali antihiperglikemijsku terapiju (terapiju ne uzimaju najmanje 4 mjeseca). Prosječna dnevna doza metformina je iznosila približno 1900 mg. Smanjenje HbA_{1c} u odnosu na prosječne početne vrijednosti od 7,2% je iznosilo -0,43% za sitagliptin i -0,57% za metformin (analiza po realizovanom protokolu, engl. *per protocol analysis*). Sveukupna učestalost neželjenih reakcija u probavnom sistemu za koje se smatra da su povezane s primjenom lijeka kod pacijenata koji su liječeni sitagliptinom je iznosila 2,7% u odnosu na 12,6% kod pacijenata liječenih metforminom. Među liječenim grupama nije postojala značajna razlika u učestalosti hipoglikemije (sitagliptin, 1,3%; metformin, 1,9%). Kod obje grupe je tjelesna težina smanjena u odnosu na početnu (sitagliptin, -0,6 kg; metformin, -1,9 kg).

U ispitivanju u kojem se upoređivala efikasnost i sigurnost primjene dodatnog liječenja sitagliptinom 100 mg jedanput na dan, odnosno glipizidom (derivat sulfoniluree) kod pacijenata kod kojih liječenje samim metforminom nije bilo dovoljno za regulaciju glikemije, sitagliptin i glipizid su bili podjednako uspješni u sniženju HbA_{1c}. Srednja doza glipizida u poredbenoj grupi je bila 10 mg na dan, s tim da je oko 40% ispitanika primalo dozu glipizida od 5 mg na dan tokom cijelog ispitivanja. Međutim, zbog nedovoljne efikasnosti u grupi koja je uzimala sitagliptin liječenje je prekinulo više pacijenata nego kod one koja je uzimala glipizid. Kod pacijenata koji su uzimali sitagliptin je zabilježen značajan prosječni gubitak tjelesne težine u poređenju sa značajnim porastom tjelesne težine kod pacijenata koji su uzimali glipizid (-1,5 kg naprema +1,1 kg). U istom se ispitivanju omjer proinzulina i inzulina, kao pokazatelja efikasnosti sinteze i izlučivanja inzulina, poboljšao kod primjene sitagliptina, a pogoršao kod primjene glipizida. Učestalost hipoglikemije u grupi koja je uzimala sitagliptin (4,9%) je bila značajno niža od one u grupi koja je uzimala glipizid (32,0%).

U placebo kontrolisanom ispitivanju koje je trajalo 24 sedmice i uključivalo 660 pacijenata ispitivana je efikasnost sitagliptina u uštedi inzulina i sigurnost primjene sitagliptina (100 mg jedanput na dan) dodanog terapiji sa inzulin glarginom i metforminom (najmanje 1500 mg) ili bez metformina, tokom intenziviranja inzulinske terapije. Početna vrijednost HbA_{1c} je bila 8,74%, a početna doza inzulina 37 i.j./dan. Pacijenti su dobili uputstva da titriraju dozu inzulina glargina u skladu sa vrijednostima glukoze u krvi iz jagodice prsta natašte. U 24. sedmici porast dnevne doze inzulina je iznosio 19 i.j./dan kod pacijenata liječenih sitagliptinom, a 24 i.j./dan kod pacijenata koji su primali placebo. Sniženje vrijednosti HbA_{1c} kod pacijenata liječenih sitagliptinom i inzulinom (s metforminom ili bez njega) je iznosilo -1,31% u poređenju sa -0,87% kod pacijenata koji su liječeni placebo i inzulinom (s metforminom ili bez njega), što predstavlja razliku od -0,45% [95% CI: -0,60; -0,29]. Incidenca hipoglikemije je bila 25,2% kod pacijenata liječenih sitagliptinom i inzulinom (s metforminom ili bez njega), a 36,8% kod pacijenata koji su liječeni placebo i inzulinom s metforminom ili bez njega. Ta razlika je nastala uglavnom zbog većeg procenta pacijenata u grupi koja je primala placebo koji su imali 3 ili više epizoda hipoglikemije (9,4 naspram 19,1%). Nije bilo razlike u incidenci teške hipoglikemije.

Jedno ispitivanje u kojem se upoređivala primjena sitagliptina u dozi od 25 ili 50 mg jedanput na dan s primjenom glipizida u dozi od 2,5 do 20 mg na dan je provedeno kod pacijenata s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. U to su ispitivanje uključena 423 pacijenata s hroničnim oštećenjem bubrežne funkcije (procijenjena brzina glomerularne filtracije < 50 ml/min). Nakon 54 sedmice liječenja prosječno sniženje nivoa HbA_{1c} u odnosu na početne vrijednosti je iznosilo -0,76% uz sitagliptin te -0,64% uz glipizid (analiza po realiziranom protokolu). U ovom ispitivanju je profil efikasnosti i sigurnosti primjene sitagliptina u dozi od 25 ili 50 mg jedanput na dan općenito bio sličan onom opaženom u ostalim ispitivanjima monoterapije kod pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom. Učestalost hipoglikemije u grupi koja je uzimala sitagliptin (6,2%) je bila značajno manja nego u grupi liječenoj glipizidom (17,0%). Zabilježena je i značajna razlika između grupa što se tiče promjene početne tjelesne težine (sitagliptin -0,6 kg, glipizid +1,2 kg).

Drugo ispitivanje u kojem se upoređivala primjena sitagliptina u dozi od 25 mg jedanput na dan s primjenom glipizida u dozi od 2,5 do 20 mg na dan je provedeno kod 129 pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne bolesti koji su na dijalizi. Nakon 54. sedmice liječenja prosječno sniženje vrijednosti HbA_{1c} u odnosu na početne vrijednosti je iznosilo -0,72% uz sitagliptin te -0,87% uz glipizid. U ovom ispitivanju je profil efikasnosti i sigurnosti primjene sitagliptina u dozi od 25 mg jedanput na dan općenito bio sličan onom opaženom u ostalim ispitivanjima monoterapije kod pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom. Učestalost hipoglikemije se nije značajno razlikovala između ispitivanih grupa (sitagliptin 6,3%, glipizid 10,8%).

U drugom ispitivanju u koje je uključen 91 bolesnik s dijabetesom tipa 2 i hroničnim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 50 ml/min), sigurnost primjene i podnošljivost liječenja sitagliptinom u dozi od 25 ili 50 mg jedanput na dan su općenito bile slične placebo. Osim toga, nakon 12 sedmica liječenja je prosječno sniženje vrijednosti HbA_{1c} (sitagliptin -0,59%, placebo -0,18%) i vrijednosti glukoze u krvi natašte (sitagliptin -25,5 mg/dl, placebo -3,0 mg/dl) u načelu bilo slično onom opaženom u ostalim ispitivanjima monoterapije kod pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom (vidjeti dio 5.2).

TECOS je bilo randomizovano ispitivanje koje je provedeno kod 14 671 pacijenata, koji pripadaju populaciji pacijenata predviđenoj za liječenje, s vrijednostima HbA_{1c} od ≥ 6,5 do 8,0% i sa

potvrđenom KV bolešću, koji 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 HbA_{1c} i faktore KV rizika. U ispitivanje se nisu smjeli uključiti pacijenti kojima je eGFR bio < 30 ml/min/1,73 m². Ispitivana populacija je uključivala 2004 pacijenata u dobi od ≥ 75 godina te 3324 pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

Tokom ispitivanja, ukupna procijenjena srednja vrijednost (SD) razlike u vrijednosti HbA_{1c} između grupe liječene sitagliptinom i one koja je primala placebo je iznosila 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27); $p < 0,001$.

Primarna kardiovaskularna krajnja tačka ispitivanja je bila 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 krajnje tačke ispitivanja su uključivale prvi nastup smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili nastup moždanog udara bez smrtnog ishoda; prva pojava pojedinih elemenata primarne krajnje tačke ispitivanja; 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 neželjenih 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			
	N (%)	Stopa incidencije na 100 pacijent-godina*	N (%)	Stopa incidencije na 100 pacijent-godina*	Omjer hazarda (95 % CI)	p-vrijednost†
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 ishoda ili hospitalizacija zbog nestabilne angine)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89-1,08)	<0,001
Sekundarna objedinjena mjera ishoda (smrt zbog kardiovaskularnog uzorka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili moždani udar bez smrtnog ishoda)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89-1,10)	<0,001
Sekundarni ishod						
Smrt zbog kardiovaskularnog uzroka	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (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 (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 (0,79-1,19)	0,760
Hospitalizacija zbog nestabilne angine	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 - 1,16)	0,419
Smrt zbog bilo kojeg uzroka	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90-1,14)	0,875
Hospitalizacija zbog zatajenja srca [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)	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 temelju Coxova modela stratificiranog prema regijama. Za objedinjene krajnje tačke ispitivanja p-vrijednosti odgovaraju ispitivanju inferiornosti kojim se želi dokazati da je omjer hazarda manji od 1,3. Za sve ostale krajnje tačke ispitivanja p-vrijednosti odgovaraju ispitivanju razlika u omjerima hazarda.

‡ Analiza hospitalizacije zbog zatajenja srca je prilagođena za zatajenje srca u anamnezi na početku ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Provedeno je dvostruko slijepo ispitivanje koje je trajalo 54 sedmice kako bi se procijenile efikasnost i sigurnost korištenja 100 mg sitagliptina jedanput na dan kod pedijatrijskih pacijenata (u dobi od 10 do 17 godina) koji imaju dijagnozu dijabetesa tipa 2 i koji nisu primali anti-hiperglikemijsku terapiju barem 12 sedmica (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%). Pacijenti su bili randomizirani za primanje sitagliptina u dozi od 100 mg jedanput na dan ili placebo tokom 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. sedmici. Sniženje vrijednosti HbA_{1c} kod pacijenata liječenih sitagliptinom (N=95) iznosilo je 0,0%, dok je kod 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 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene doze od 100 mg kod zdravih ispitanika, sitagliptin se brzo apsorbira, a maksimalne koncentracije u plazmi (medijan T_{max}) nastupaju od 1 do 4 sata nakon uzimanja doze; srednji AUC sitagliptina u plazmi je iznosio 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, a C_{max} 950 nM. Apsolutna bioraspoloživost sitagliptina je približno 87%. Budući da istovremeno uzimanje sitagliptina s punomasnim obrokom nema efekt na farmakokinetiku lijeka, sitagliptin se može uzimati s hranom ili bez nje.

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

Distribucija

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

Biotransformacija

Sitagliptin se primarno izlučuje u neizmijenjenom obliku putem urina, a tek manji dio se metabolizira. Približno 79% sitagliptina se u neizmijenjenom obliku izlučuje urinom.

Nakon primjene peroralne doze [¹⁴C] sitagliptina približno 16% radioaktivnosti se izlučilo 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 enzim CYP3A4, uz doprinos CYP2C8.

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

Eliminacija

Nakon primjene peroralne doze [^{14}C] sitagliptina kod zdravih ispitanika, približno 100% primijenjene radioaktivnosti se izluči fecesom (13%) ili urinom (87%) unutar jedne sedmice doziranja. Prividni terminalni $t_{1/2}$ sitagliptina nakon peroralne doze od 100 mg je bio oko 12,4 sati. Sitagliptin se minimalno akumulira nakon višekratnih doza. Bubrežni klirens sitagliptina je bio približno 350 ml/min.

Eliminacija sitagliptina se primarno odvija putem bubrega i to aktivnom tubularnom sekrecijom. Sitagliptin je supstrat humanog organskog anionskog transportera-3 (hOAT-3) koji bi mogao biti uključen u eliminaciju sitagliptina putem bubrega. Nije utvrđen klinički značaj hOAT-3 u transportu sitagliptina. Usto je sitagliptin i supstrat p-glikoproteina za koji se također smatra da bi mogao posredovati u eliminaciji sitagliptina putem bubrega. Međutim, ciklosporin kao inhibitor p-glikoproteina nije smanjio bubrežni klirens sitagliptina. Sitagliptin nije supstrat transportera OCT2, OAT1 ili PEPT1/2. *In vitro* sitagliptin ne inhibira transport posredovan OAT3 ($\text{IC}_{50}=160\text{ }\mu\text{M}$) ili p-glikoproteinom (do $250\text{ }\mu\text{M}$) pri terapijski značajnim koncentracijama u plazmi. U kliničkom ispitivanju je sitagliptin imao neznatan efekat na koncentracije digoksina u plazmi, što ukazuje na to da bi sitagliptin mogao biti slabi inhibitor p-glikoproteina.

Specifičnosti kod pacijenata

Farmakokinetika sitagliptina je u principu slična kod zdravih osoba i pacijenata s dijabetesom tipa 2.

Oštećenje funkcije bubrega

U provedenom otvorenom ispitivanju primjene jedne doze lijeka se utvrđivala farmakokinetika snižene doze sitagliptina (50 mg) kod pacijenata s različitim stepenima hroničnog oštećenja funkcije bubrega u poređenju sa zdravim kontrolnim ispitanicima. U ispitivanje su bili uključeni pacijenti sa blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, kao i pacijenti sa završnom fazom bubrežne bolesti na hemodijalizi. Osim toga, pomoću populacijskih farmakokinetičkih analiza procijenjeni su učinci oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku sitagliptina kod pacijenata sa dijabetesom 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 $< 90\text{ ml/min}$) i pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{GFR} \geq 45$ do $< 60\text{ ml/min}$) AUC sitagliptina u plazmi je bio povišen 1,2 puta odnosno 1,6 puta. Budući da povećanja ovog reda nisu klinički relevantna, kod ovih pacijenata nije potrebno prilagođavanje doze.

AUC sitagliptina u plazmi je bio povišen približno 2 puta kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{GFR} \geq 30$ do $< 45\text{ ml/min}$) i približno 4 puta kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{GFR} < 30\text{ ml/min}$), uključujući pacijente sa završnom fazom bubrežne bolesti na hemodijalizi. Sitagliptin se umjereno uklanja hemodijalizom (13,5% nakon dijalize u trajanju 3-4 sata započete 4 sata nakon doze lijeka).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze sitagliptina za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat ≤ 9). Nema kliničkog iskustva kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat > 9). Međutim, budući da se sitagliptin primarno izlučuje putem bubrega, ne očekuje se da bi teško oštećenje funkcije jetre moglo uticati na farmakokinetiku sitagliptina.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze s obzirom na dob. Prema analizi podataka populacijske farmakokinetike iz I i II faze kliničkih ispitivanja, dob nije imala klinički značajan uticaj na farmakokinetiku sitagliptina. Stariji ispitanici (od 65 do 80 godina) su imali približno 19% više koncentracije sitagliptina u plazmi u poređenju s mlađim ispitanicima.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika sitagliptina (nakon jedne doze od 50 mg, 100 mg ili 200 mg) ispitivala se u kod pedijatrijskih pacijenata (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 kod odraslih pacijenata s dijabetesom tipa 2 nakon primjene doze od 100 mg. Nisu provedena ispitivanja sitagliptina kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 10 godina.

Ostale specifičnosti kod pacijenata

Nije potrebno prilagođavanje doze s obzirom na spol, rasu ili indeks tjelesne mase (ITM). Prema kompozitnoj analizi farmakokinetičkih podataka iz faze I kao i podataka o populacijskoj farmakokinetici faza I i II, ova obilježja nemaju klinički značajnog efekta na farmakokinetiku sitagliptina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksično djelovanje na bubrege i jetru je primijećeno kod glodara prilikom sistemske izloženosti lijeku u koncentracijama koje su bile 58 puta veće od vrijednosti kod ljudi, dok je prag netoksičnog djelovanja utvrđen pri 19 puta većoj izloženosti nego kod ljudi. U 14-sedmičnom istraživanju na štakorima pri 67 puta višim vrijednostima izloženosti od kliničke primijećene su abnormalnosti na sjekutićima, ali pri 58 puta višim vrijednostima takav efekat nije primijećen. Nije poznato značenje ovih saznanja za ljude. Prolazni fizički znakovi povezani s liječenjem, od kojih neki upućuju na neurotoksičnost, kao što su disanje otvorenih usta, salivacija, povraćanje bijele pjene, ataksija, drhtanje, smanjena aktivnost i/ili pogrbljeno držanje primijećeni su kod pasa pri vrijednostima izloženosti otprilike 23 puta višim od kliničke. Histološki je također primijećena neznatna ili vrlo mala degeneracija skeletnih mišića pri dozama koje su dovele do sistemske izloženosti oko 23 puta više od ljudske. Vrijednosti izloženosti pri kojima su prestali ovi efekti su bile šest puta više od kliničkih vrijednosti izloženosti.

Sitagliptin se u pretkliničkim istraživanjima nije pokazao genotoksičnim. Kod miševa se nije pokazao kancerogenim. Kod štakora je primijećena povećana učestalost adenoma i karcinoma jetre pri sistemskoj izloženosti 58 puta većoj od vrijednosti izloženosti kod ljudi. Budući da je utvrđena korelacija između hepatotoksičnosti lijeka i nastanka neoplazma u jetri štakora, pri tako visokoj dozi vjerovatna je povećana učestalost tumora jetre zbog hroničnog toksičkog djelovanja na jetru. Budući da je sigurnosni prag visok (19 puta veća izloženost bez efekta), ove neoplazme se ne smatraju važnim za primjenu lijeka kod ljudi.

Kod mužjaka i ženki štakora koji su sitagliptin primali prije i tokom parenja nisu primijećeni efekti na plodnost povezani s primjenom lijeka.

Sitagliptin nije pokazao štetne efekte u istraživanju prenatalnog i postnatalnog razvoja provedenom na štakorima.

Istraživanja reproduktivne toksičnosti su ukazala na neznatno povećanje incidencije malformacija rebra fetusa (nedostatak, hipoplazija i "valovita" rebra) kod mladunčadi štakora pri sistemskoj izloženosti 29 puta većoj od vrijednosti izloženosti kod ljudi. Toksičnost za majku je primijećena kod ženki kunića pri izloženosti 29 puta većoj od vrijednosti izloženosti kod ljudi. Budući da je sigurnosni prag visok, ova saznanja ne upućuju na to da postoji značajan rizik za reprodukciju kod ljudi. Sitagliptin se u velikim količinama izlučuje u mlijeko ženki štakora (omjer mlijeka i plazme je 4:1).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

SITABEL 50 mg

Jezgra tablete

bezvodni kalcijev hidrogenfosfat
mikrokristalna celuloza PH 102
kroskarmeloza natrij (AC-DI-SOL)
koloidni silicijev dioksid 200 bezvodni
natrij stearyl fumarat
magnezijev stearat

Film-obloga: Opadry II 85F17498 Svijetlo bež
polivinil alkohol (E1203)
titanijev dioksid (E171)
makrogol/PEG (1521)
talk (E553b)
žuti željezov oksid (E172)
crveni željezov oksid (E172)

SITABEL 100 mg

Jezgra tablete

bezvodni kalcijev hidrogenfosfat
mikrokristalna celuloza PH 102
kroskarmeloza natrij (AC-DI-SOL)
koloidni silicijev dioksid 200 bezvodni
natrij stearilfumarat
magnezijev stearat

Film-obloga: Opadry II 85F17438 Bež
polivinil alkohol (E1203)
titanijev dioksid (E171)
makrogol/PEG (1521)
talk (E553b)
žuti željezov oksid (E172)
crveni željezov oksid (E172)

6.2 Inkopatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Bijeli neprozirni blisteri (PVC/PE/PVDC/Al).

SITABEL 50 mg filmom obložene tablete su dostupne u pakovanju od 28 filmom obloženih tableta (blister pakovanje, 2x14 tableta).

SITABEL MET 100 mg filmom obložene tablete su dostupne u pakovanju od 28 filmom obloženih tableta (blister pakovanje, 2x14 tableta).

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ili otpad je potrebno ukloniti u skladu s lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET, PROIZVOĐAČA I PROIZVOĐAČA GOTOVOG LIJEKA

Proizvođač (administrativno sjedište)

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No: 14
Ümraniye 34768 İstanbul Türkiye

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja gotovog lijeka u promet)

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
Sancaklar Mahallesi Eski Akçakoca Caddesi No: 299
81100 Düzce Türkiye

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

NOBEL LIJEK d.o.o. Sarajevo
Hasiba Brankovića 9, 71 000 Sarajevo, BiH

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

Sitabel 28x50 mg filmom obložena tableta: 04-07.3-1-7893/21 od 06.06.2023.

Sitabel 28x100 mg filmom obložena tableta: 04-07.3-1-7894/21 od 06.06.2023.