КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20220112
Разрешение № BG/MA/MP - 73158 / 13-10-2026
Одобрение № 73175 / 15-10-2026

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ядинум 100 mg филмирани таблетки
Jidinum 100 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа ситаглиптин хидрохлорид монохидрат (sitagliptin hydrochloride monohydrate), съответстващ на 100 mg ситаглиптин (sitagliptin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Светлокафяви, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с релефно означение „MC“ от едната страна, с приблизителен диаметър от 10,3 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни пациенти с диабет тип 2 Ядинум е показан за подобряване на гликемичния контрол:

- като монотерапия:
  - при пациенти с незадоволителен контрол само с диета и физически упражнения и при такива, при които метформин не е подходящ поради противопоказания или непоносимост.
- като двойна перорална терапия в комбинация с:
  - метформин, когато с диета и физически упражнения плюс метформин самостоятелно не се постига задоволителен гликемичен контрол.
  - сулфонилурейно производно, когато с диета и физически упражнения плюс максимална поносима доза сулфонилурейно производно самостоятелно не се постига задоволителен гликемичен контрол и когато метформин не е подходящ поради противопоказания или непоносимост.
  - пероксизомен пролифератор-активиран рецептор гама (PPARγ) агонист (например тиазолидиндион), когато приложението на PPARγ агонист не е подходящо и когато с диета и физически упражнения плюс PPARγ самостоятелно не се постига задоволителен гликемичен контрол.
- като тройна перорална терапия в комбинация с:
  - сулфонилурейно производно и метформин, когато с диета и физически упражнения плюс двойна терапия с тези лекарствени продукти не се постига задоволителен гликемичен контрол.
  - PPARγ агонист и метформин, когато приложение на PPARγ агонист е подходящо и когато с диета и физически упражнения плюс двойна терапия с тези лекарствени продукти не се постига задоволителен гликемичен контрол.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Ядинум е показан също като допълнителна терапия към инсулин (със или без метформин), когато с диета и физически упражнения плюс стабилна доза инсулин не се постига задоволителен гликемичен контрол.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата е 100 mg ситаглиптин веднъж дневно. Когато се прилага в комбинация с метформин и/ или PPARγ агонист, дозата на метформин и/ или PPARγ агониста не трябва да се променя, като ситаглиптин се прилага едновременно.

Когато ситаглиптин се прилага в комбинация със сулфонилурейно производно или с инсулин, може да се обмисли по-ниска доза на сулфонилурейното производно или инсулина, за да се намали риска от хипогликемия (вижте точка 4.4).

Ако е пропусната доза ситаглиптин, тя трябва да бъде приета възможно най-скоро след като пациентът си спомни. Не трябва да бъде приемана двойна доза в един и същ ден.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Когато се обмисля използването на ситаглиптин в комбинация с друг антидиабетен продукт, трябва да се проверят условията на приложението му при пациенти с бъбречно увреждане.

При пациенти с леко бъбречно увреждане (гломерулна филтрация [GFR] ≥60 до ≤90 ml/min) не се налага адаптиране на дозата.
При пациенти с умерено бъбречно увреждане (GFR ≥45 до ≤60 mL/min) не се налага адаптиране на дозата.
При пациенти с умерено бъбречно увреждане (GFR ≥30 до <45 mL/min) дозата ситаглиптин е 50 mg веднъж дневно.
При пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR ≥ 15 до <30 mL/min) или в краен стадий на бъбречно заболяване (ESRD) (GFR <15 mL/min), изискващи хемодиализа или перитонеална диализа, дозата ситаглиптин е 25 mg веднъж дневно. Лечението може да се прилага независимо от времето на диализа.

Тъй като адаптирането на дозата се извършва въз основа на бъбречната функция се препоръчва оценка на бъбречната функция преди започване на лечение със ситаглиптин и периодично след това.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Ситаглиптин не е проучен при пациенти с тежко чернодробно увреждане, поради което е необходимо внимание (вижте точка 5.2).

Въпреки това, тъй като ситаглиптин се елиминира основно чрез бъбреците, не се очаква тежкото чернодробно увреждане да повлияе върху фармакокинетиката на ситаглиптин.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на възрастта.

Педиатрична популация

Ситаглиптин не трябва да се използва при деца и юноши на възраст от 10 до 17 години, поради недостатъчна ефикасност. Наличните към момента данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2.
Ситаглиптин не е проучен при педиатрични пациенти под 10-годишна възраст.

Начин на приложение

Ядинум може да се приема със или без храна.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи
Ситаглптин не трябва да се използва при пациенти с диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза.

Остър панкреатит
Употребата на ДПП-4 инхибитори се асоциира с риск от развиване на остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерния симптом на острия панкреатит: постоянна, силна болка в корема. След преустановяване на лечението със ситаглиптин (със или без поддържащо лечение) се наблюдава отшумяване на симптомите на панкреатит, но са съобщавани много редки случаи на некротизиращ или хеморагичен панкреатит и/ или смърт. Ако има подозрения за панкреатит, ситаглиптин и другите потенциално подозирани лекарствени продукти трябва да бъдат преустановени; ако се потвърди остър панкреатит, ситаглиптин не трябва да бъде започван отново.
Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

Хипогликемия, когато се прилага в комбинация с други антихипергликемични лекарствени продукти
При клиничните изпитвания на ситаглиптин като монотерапия и като част от комбинирана терапия с лекарствени продукти, за които не е известно да причиняват хипогликемия (като метформин и/ или PPARγ агонист), честотата на съобщаване на хипогликемия при ситаглиптин е сходна с честотата при пациентите, приемали плацебо.
Хипогликемия е наблюдавана, когато ситаглиптин е прилаган в комбинация с инсулин или със сулфонилурейни производни. Поради това, за да се намали риска от хипогликемия, може да се обмисли по-ниска доза на сулфонилурейно производно или инсулин (вижте точка 4.2).

Бъбречно увреждане
Ситаглиптин се екскретира чрез бъбреците. За да се постигнат плазмени концентрации на ситаглиптин сходни с тези при пациенти с нормална бъбречна функция се препоръчват по-ниски дози при пациенти с GFR <45 mL/min, както и при пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване, при които е необходима хемодиализа или перитонеална диализа (вижте точка 4.2 и точка 5.2).
Когато се обмисля прилагането на ситаглиптин в комбинация с друг антидиабетен продукт, трябва да се проверят условията за използването му при пациенти с бъбречно увреждане.

Реакции на свръхчувствителност
В постмаркетинга са съобщавани случаи на сериозни реакции на свръхчувствителност при пациенти, лекувани със ситаглиптин. Тези реакции включват анафилактичен шок, ангиоедем и ексфолиативни кожни състояния, включително Синдром на Стивънс-Джонсън. Началото на тези реакции е в рамките на първите 3 месеца след започване на лечението, като някои от случаите са съобщавани след прием на първата доза. Ако се подозира реакция на свръхчувствителност, лечението със ситаглиптин трябва да бъде преустановено. Трябва да бъдат оценени и други потенциални причини за събитието и да бъде започнато алтернативно лечение за диабет.

Булозен пемфигоид
Има постмаркетингови съобщения за булозен пемфигоид при пациенти, приемащи ДПП-4 инхибитори, включително ситаглиптин. При съмнение за булозен пемфигоид, лечението със ситаглиптин трябва да се преустанови.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Натрий
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. се счита, че не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху ситаглиптин
Клиничните данни, описани по-долу, предполагат, че рискът от клинично значими взаимодействия с едновременно прилагани други лекарствени продукти е нисък.

In vitro проучванията показват, че основният ензим, отговорен за ограничения метаболизъм на ситаглиптин е CYP3A4 при участието и на CYP2C8. При пациенти с нормална бъбречна функция, метаболизмът, включително чрез CYP3A4, играе само малка роля в клирънса на ситаглиптин. Метаболизмът може да играе и по-съществена роля в елиминирането на ситаглиптин при наличие на тежко бъбречно заболяване или краен стадий на бъбречно заболяване (КСБЗ (ESRD)). По тази причина е възможно мощните CYP3A4 инхибитори (като кетоконазол, итраконазол, ритонавир, кларитромицин) да могат да повлияят фармакокинетиката на ситаглиптин при пациенти с тежко бъбречно заболяване или КСБЗ. Ефектът на мощните CYP3A4 инхибитори за развиване на бъбречно увреждане не е установен при клинично проучване.

In vitro проучванията на транспорта показват, че ситаглиптин е субстрат на р-гликопротеин и на органичен анион транспортер-3 (OAT3). OAT3 медииранят транспорт на ситаглиптин се потиска *in vitro* от пробенецид, въпреки че рискът от клинично значими взаимодействия се счита за нисък. Съвместното приложение на OAT3 инхибитори не е оценявано *in vivo*.

Метформин: Съвместното приложение на многократни дози 1000 mg метформин и 50 mg ситаглиптин два пъти дневно не е повлияло значимо фармакокинетиката на ситаглиптин при пациенти с диабет тип 2.

Циклоспорин: Проведено е проучване, което цели да оцени ефекта на циклоспорин, мощен инхибитор на р-гликопротеин, върху фармакокинетиката на ситаглиптин. Съвместното приложение на единична перорална доза 100 mg ситаглиптин и единична перорална доза 600 mg циклоспорин повишава AUC и Cmax на ситаглиптин съответно с 29% и 68%. Тези промени във фармакокинетиката на ситаглиптин не се считат за клинично значими. Бъбречният клирънс на ситаглиптин не е променен значимо. Поради това не се очакват значими взаимодействия с други инхибитори на р-гликопротеин.

Ефекти на ситаглиптин върху други лекарствени продукти
Дигоксин: Ситаглиптин има малък ефект върху плазмените концентрации на дигоксин. След прием на 0,25 mg дигоксин съвместно със ситаглиптин 100 mg веднъж дневно за 10 дни, плазмената AUC на дигоксин се повишава средно с 11%, а плазмената Cmax средно с 18%. Не се препоръчва адаптиране на дозата на дигоксин. Въпреки това, пациетите с риск от дигоксинова токсичност трябва да бъдат проследявани за такива симптоми, когато ситаглиптин и дигоксин се приемат съвместно.

In vitro данните показват, че ситаглиптин не инхибира и не индуцира CYP450 изоензимите. При клинични проучвания ситаглиптин не променя значимо фармакокинетиката на метформин, глибурид, симвастатин, розиглитазон, варфарин или пероралните контрацептиви, предоставяйки *in vivo* доказателства за ниска вероятност от предизвикване на взаимодействия със субстрати на CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 и органичния катионен транпортер (OCT). Ситаглиптин може да бъде слаб инхибитор на р-гликопротеина *in vivo*.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Бременност
Няма достатъчно данни за употребата на ситаглиптин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози (вижте точка 5.3).
Потенциалният риск при хора не е известен.
Поради липса на данни при хора, ситаглиптин не трябва да се прилага по време на бременност.

Кърмене
Не е известно дали ситаглиптин се екскретира в кърмата при хора. Проучванията при животни показват екскреция на ситаглиптин в кърмата. Ситаглиптин не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет
Данните при животни не показват ефект на лечението със ситаглиптин върху фертилитета при мъжки и женски. Няма налични данни при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ядинум не повлиява или повлиява пренебежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при шофиране или работа с машини трябва да бъде отчетено, че са съобщавани случаи на замаяност и сънливост.
В допълнение, пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от хипогликемия, когато ситаглиптин се прилага в комбинация със сулфонилурейни производни или с инсулин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност
Съобщавани са сериозни нежелани реакции, включително панкреатит и реакции на свръхчувствителност. Има съобщения за хипогликемия при комбинация със сулфонилурейни производни (4,7% – 13,8%) и инсулин (9,6%) (вижте точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции
Нежеланите лекарствени реакции са посочени по-долу (Таблица 1) по системо-органен клас и честота. Честотата е определена както следва: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000) и с неизвестна честота (честотата не може да бъде установена от наличните данни).

Таблица 1. Честота на нежеланите реакции, идентифицирани при плацебо контролираните клинични проучвания на ситаглиптин като монотерапия и в постмаркетинговия опит

Нежелана реакция	*Честота на нежеланата реакция*
Нарушения на кръвта и лимфната система	
тромбоцитопения	Редки
Нарушения на имунната система	
реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични отговори *,†	С неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	
хипогликемия†	Чести
Нарушения на нервната система	
главоболие	Чести
замаяност	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
интерстициална белодробна болест*	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	
запек	Нечести
повръщане*	С неизвестна честота

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Нежелана реакция	*Честота на нежеланата реакция*
остър панкреатит*,†,‡	С неизвестна честота
фатален и нефатален хеморагичен и некротизиращ панкреатит*,†	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
пруритус*	Нечести
ангиоедем*,†	С неизвестна честота
обрив*,†	С неизвестна честота
уртикария*,†	С неизвестна честота
кожен васкулит*,†	С неизвестна честота
ексфолиативни кожни състояния, включително Синдром на Стивънс-Джонсън*,†	С неизвестна честота
булозен пемфигоит*	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
артралгия*	С неизвестна честота
миалгия*	С неизвестна честота
болка в гърба*	С неизвестна честота
артропатия*	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
увредена бъбречна функция*	С неизвестна честота
остра бъбречна недостатъчност*	С неизвестна честота
*Нежеланите лекарствени реакции са установени в постмаркетинговото наблюдение. † Вижте точка 4.4. ‡ Вижте проучването за безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система TECOS по-долу.	

Описание на избрани нежелани реакции

В допълнение към свързаните с лекарствения продукт нежелани реакции, описани по-горе, нежеланите събития, съобщавани независимо от причинно-следствената връзка с лечението и проявили се при най-малко 5% и по-често при пациенти, лекувани със ситаглиптин, включват инфекция на горните дихателни пътища и назофарингит.

Допълнителни нежелани лекарствени реакции, съобщавани независимо от причинно-следствената връзка с лечението, които са се проявили по-често при пациенти, лекувани със ситаглиптин (без да достигнат ниво от 5%, но проявили се с честота от > 0,5% по-висока при ситаглиптин отколкото при контролната група) включват остеоартрит и болка в крайниците.

Някои нежелани реакции са наблюдавани по-често при проучванията на комбинирана употреба на ситаглиптин с други антидиабетни лекарствени продукти, отколкото при проучванията на ситаглиптин като монотерапия. Те включват хипогликемия (честота „много чести“ при комбинация със сулфонилурейни производни и метформин), грип (често с инсулин (със или без метформин)), гадене и повръщане (често с метформин), газове (често с метформин или пиоглитазон), запек (често при комбинация със сулфонилурейни производни и метформин), периферен оток (често с пиоглитазон или при комбинация с пиоглитазон и метформин), сънливост и диария (нечесто с метформин) и сухота в устата (нечесто с инсулин (със или без метформин)).

Педиатрична популация

В клинични изпитвания със ситаглиптин при педиатрични пациенти със захарен диабет тип 2 на възраст от 10 до 17 години, профилът на нежеланите реакции е сравним с този, наблюдаван при възрастни.

Проучване за безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система TECOS Изпитването, оценяващо сърдечно-съдовите резултати при лечение със ситаглиптин (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin, TECOS), включва 7 332 пациенти, лекувани със 100 mg

ситаглиптин дневно (или 50 mg дневно, ако изходните стойности на изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) са ≥ 30 и < 50 ml/min/1,73 m²), и 7 339 пациенти на плацебо в intention-to-treat (ITT) популацията. Двете лечения са добавени към обичайните грижи съгласно местните стандарти за HbA1c и сърдечно-съдови рискови фактори. Общата честота на сериозните нежелани събития при пациенти, получаващи ситаглиптин е сходна с тази при пациентите, получаващи плацебо.

В intention-to-treat популацията сред пациентите, които използват инсулин и/или сулфонилурея на изходно ниво, честотата на тежка хипогликемия е 2,7% при пациентите, лекувани със ситаглиптин, и 2,5% при пациентите на плацебо; сред пациентите, които не използват инсулин и/или сулфонилурея на изходно ниво, честотата на тежка хипогликемия е 1,0% при пациентите, лекувани със ситаглиптин, и 0,7% при пациентите на плацебо. Честотата на потвърдени събития, отдавани на панкреатит, е 0,3% при пациентите, лекувани със ситаглиптин, и 0,2% при пациентите на плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/ риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8,
1303 София,
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

При контролираните клинични изпитвания при здрави субекти са приемани единични дози до 800 mg ситаглиптин. Минимални повишения на QTc, които не се считат за клинично значими, са наблюдавани при едно проучване при доза от 800 mg ситаглиптин. При клиничните проучвания няма опит с дози по-високи от 800 mg. При Фаза I на проучвания с многократно дозиране не са наблюдавани свързани с дозата нежелани реакции на ситаглиптин при дози до 600 mg дневно за период до 10 дни и 400 mg дневно за период до 28 дни.

В случай на предозиране е подходящо да се предприемат обичайните поддържащи мерки, например отстраняване на неабсорбираното количество от стомашно-чревния тракт, клинично наблюдение (включително и електрокардиограма) и започване на поддържащо лечение, ако е необходимо.

Ситаглиптин е слабо диализируем. При клинични проучвания приблизително 13,5% от дозата се отстранява при хемодиализна сесия, продължаваща 3 до 4 часа. При клинична необходимост може да се обмисли продължителна хемодиализа. Не е известно дали ситаглиптин се диализира при перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарства, използвани при диабет, инхибитори на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4), АТС код: A10BH01.

Механизъм на действие
Ситаглиптин е представител на класа перорални антихипергликемични агенти, наричани инхибитори на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4). Подобрението на гликемичния контрол,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

наблюдавано при този лекарствен продукт, най-вероятно се дължи на повишаване на нивата на активните инкретин хормони. Инкретин хормоните, включително глюкагон-подобния пептид-1 (GLP-1) и глюкозозависимия инсулинотропен полипептид (GIP), се освобождават от тънките черва през деня, като нивата им се повишават като отговор при хранене. Инкретините са част от ендогенна система, участваща във физиологичната регулация на глюкозната хомеостаза. Когато концентрациите на кръвна захар са нормални или повишени, GLP-1 и GIP повишават синтеза на инсулин и освобождават панкреатични бета-клетки чрез вътреклетъчни сигнални вериги, включващи цикличен АМФ.
Лечение с GLP-1 или с DPP-4 инхибитори на животински модели с диабет тип 2 демонстрира подобряване на реактивността на бета-клетките по отношение на глюкоза и стимулира биосинтеза и освобождаването на инсулин. При по-високи нива на инсулин се подобрява поемането на глюкоза от тъканите. В допълнение, GLP-1 понижава секрецията на глюкагон от панкреатичните алфа-клетки. Понижените концентрации на глюкагон заедно с по-високите нива на инсулин водят до понижаване на производството на глюкоза от черния дроб, което има за резултат понижаване на нивата на кръвна захар. Ефектите на GLP-1 и GIP са глюкозо-зависими, така че когато концентрациите на кръвна захар са ниски, не се наблюдава стимулиране на освобождаването на инсулин и потискане на глюкагоновата секреция от GLP-1. И при GLP-1, и при GIP, стимулирането на освобождаване на инсулина се покачва, когато глюкозата се повиши над нормалните концентрации. Освен това, GLP-1 не уврежда нормалния глюкагонов отговор при хипогликемия. Активността на GLP-1 и GIP е ограничена от DPP-4 ензима, който бързо хидролизира инкретин хормоните до неактивни продукти. Ситаглиптин предотвратява хидролизирането на инкретин хормоните от DPP-4, като по този начин повишава плазмените концентрации на активните форми на GLP-1 и GIP. Като повишава нивата на активния инкретин, ситаглиптин повишава освобождаването на инсулин и понижава нивата на глюкагон по глюкозо-зависим начин. При пациенти с диабет тип 2 с хипергликемия тези промени в нивата на инсулин и глюкагон водят до по-нисък хемоглобин A1c (HbA1c) и по-ниски концентрации на глюкоза на гладно и след хранене. Глюкозо-зависимият механизъм на ситаглиптин се различава от механизма на сулфонилурейните производни, който повишава секрецията на инсулин, дори когато нивата на глюкоза са ниски и може да причини хипогликемия при пациенти с диабет тип 2 и при здрави субекти. Ситаглиптин е мощен и високо селективен инхибитор на ензима DPP-4 и не инхибира близките ензими DPP-8 или DPP-9 при терапевтични концентрации.

При двудневно проучване при здрави субекти ситаглиптин самостоятелно повишава активните и общите концентрации на GLP-1 в сходна степен.
Съвместното приложение на ситаглиптин и метформин има адитивен ефект върху активните GLP-1 концентрации.
Ситаглиптин, но не и метформин, повишава активните GIP концентрации.

Клинична ефикасност и безопасност
Като цяло, ситаглиптин подобрява гликемичния контрол, когато се прилага като монотерапия или като комбинирана терапия (вижте Таблица 2).

Проведени са две проучвания за оценяване на ефикасността и безопасността на монотерапия със ситаглиптин. При две проучвания, едното с продължителност 18 седмици, а другото с продължителност 24 седмици, лечението със ситаглиптин 100 mg веднъж дневно като монотерапия води до значимо подобрение на HbA1c, плазмената глюкоза на гладно (FPG) и глюкозата 2 часа след хранене (2-часова PPG) в сравнение с плацебо. Наблюдавано е подобрение на сурогатните маркери на функцията на бета-клетките, включително HOMA-β (Хомеостазен модел за оценка-β), съотношението на проинсулин към инсулин и показателите за реактивността на бета-клетките при теста за толерантност при често даване на храна.
Наблюдаваната честота на хипогликемия при пациенти, лекувани със ситаглиптин е била сходна с тази при плацебо.
Телесното тегло не се е повишило от изходните стойности при никое от проучванията в сравнение с малко понижение при пациентите, приемали плацебо.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

При две 24-седмични проучвания на ситаглиптин като добавъчна терапия, едното при комбинация с метформин, а другото при комбинация с пиоглитазон, ситаглиптин 100 mg веднъж дневно води до значимо подобрение на гликемичните параметри в сравнение с плацебо. Промяната на телесното тегло от изходните стойности при пациентите, лекувани със ситаглиптин е сходна с тази при пациентите на плацебо. При тези проучвания е наблюдавана сходна честота на хипогликемия, съобщавана при пациентите на ситаглиптин или плацебо.

Разработено е 24-седмично плацебо контролирано проучване за оценяване на ефикасността и безопасността на ситаглиптин (100 mg веднъж дневно), добавен към глимепирид, прилаган самостоятелно или в комбинация с метформин. Добавянето на ситаглиптин или към самостоятелно приложен глимепирид, или към глимепирид в комбинация с метформин води до значимо подобрение на гликемичните параметри. При пациентите, лекувани със ситаглиптин се наблюдава леко повишаване на телесното тегло в сравнение с пациентите на плацебо.

Разработено е 26-седмично плацебо контролирано проучване за оценяване на ефикасността и безопасността на ситаглиптин (100 mg веднъж дневно), добавен към комбинация от пиоглитазон и метформин. Добавянето на ситаглиптин към пиоглитазон и метформин води до значимо подобрение на гликемичните параметри. Промяната в телесното тегло от изходните стойности на пациентите, лекувани със ситаглиптин е била сходна с тази при пациентите на плацебо. Честотата на хипогликемия също е била сходна при пациентите, лекувани със ситаглиптин или с плацебо.

Разработено е 24-седмично плацебо контролирано проучване за оценяване на ефикасността и безопасността на ситаглиптин (100 mg веднъж дневно), добавен към инсулин (стабилна доза за поне 10 седмици) със или без метформин (поне 1500 mg). При пациентите, приемали предварително смесен инсулин, средната дневна доза е била 70,9 ед./дневно. При пациентите, приемали несмесен предварително инсулин (интермедиерен/ дългодействащ), средната дневна доза е била 44,3 ед./дневно. Добавянето на ситаглиптин към инсулин води до значимо подобрение на гликемичните параметри. Не са наблюдавани значими промени в телесното тегло от изходните стойности при никоя от групите.

24-седмично плацебо контролирано факторално проучване на начално лечение 50 mg ситаглиптин два пъти дневно в комбинация с метформин (500 mg или 1000 mg два пъти дневно) показва значимо подобрение на гликемичните параметри в сравнение с монотерапия с всеки от продуктите. Понижаването на телесното тегло при комбинацията от ситаглиптин и метформин е било сходно с това, наблюдавано при самостоятелно приложен метформин или плацебо; няма промяна от изходните стойности при пациенти, лекувани само със ситаглиптин. Честотата на хипогликемия е била сходна във всички групи на лечение.

*Таблица 2. HbA1c резултати при плацебо контролирани проучвания като монотерапия или като комбинирана терапия**

Проучване	*Средни изходни стойности на HbA1c (%)*	*Средна промяна на изходните стойности на HbA1c (%)†*	*Плацебо-коригирана средна промяна спрямо изходните стойности на HbA1c (%)† (95 % CI)*
Проучвания на монотерапия			
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно[§] (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6‡ (-0,8; -0,4)
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно[II] (N= 229)	8,0	-0,6	-0,[illegible] (-1,0; -0,6)
Проучвания на комбинирана терапия			

Проучване	*Средни изходни стойности на HbA1c (%)*	*Средна промяна на изходните стойности на HbA1c (%)†*	*Плацебо-коригирана средна промяна спрямо изходните стойности на HbA1c (%)† (95 % CI)*
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, добавен към фонова терапия с метформин[II] (N=453)	8,0	-0,7	-0,7‡ (-0,8, -0,5)
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, добавен към фонова терапия с пиоглитазон[II] (N=163)	8,1	-0,9	-0,7‡ (-0,9, -0,5)
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, добавен към фонова терапия с глимепирид[II] (N=102)	8,4	-0,3	-0,6‡ (-0,8, -0,3)
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, добавен към фонова терапия с глимепирид + метформин[II] (N=115)	8,3	-0,6	-0,9‡ (-1,1, -0,7)
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, добавен към фонова терапия с пиоглитазон + метформин# (N=152)	8,8	-1,2	-0,7‡ (-1,0, -0,5)
Начално лечение (два пъти дневно)[II] : ситаглиптин 50 mg + метформин 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6‡ (-1,8, -1,3)
Начално лечение (два пъти дневно)[II] : ситаглиптин 50 mg + метформин 1 000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1‡ (-2,3, -1,8)
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, добавен към фонова терапия с инсулин (± метформин)[II] (N=305)	8,7	-0,6~	-0,6‡,~ (-0,7, -0,4)

* Популация от всички лекувани пациенти (intention-to-treat анализ).
† Най-малките средни квадранти са коригирани спрямо статуса при предходното антихипергликемично лечение и стойността на изходното ниво.
‡ p <0,001 в сравнение с плацебо или плацебо + комбинирано лечение.
§ HbA1c (%) на 18-та седмица.
|| HbA1c (%) на 24-та седмица.
HbA1c (%) на 26-та седмица.
~ Най-малките средни квадранти са коригирани спрямо употребата на метформин при визита 1 (да/ не), употребата на инсулин при визита 1 (предварително смесен спрямо такъв, който не е смесен предварително [интермедиерен или дългодействащ]) и изходна стойност. Взаимодействието при лечението по подгрупи (употреба на метформин и инсулин) не е значимо (p > 0,10).

Разработено е 24-седмично контролирано с активното вещество (метформин) проучване за оценяване на ефикасността и безопасността на ситаглиптин 100 mg веднъж дневно (N=528) в

сравнение с метформин (N=522) при пациенти с незадоволителен гликемичен контрол от диета и физически упражнения, които не са на антихипергликемично лечение (прекъснали лечението за поне 4 месеца). Средната доза метформин е била приблизително 1900 mg дневно. Понижението на HbA1c от изходните стойности в размер на 7,2% е било -0,43% за ситаглиптин и -0,57% за метформин (анализ съгласно протокола). Общата честота на стомашно-чревни нежелани реакции, оценени като свързани с лекарството, при пациенти, лекувани със ситаглиптин е била 2,7% в сравнение с 12,6% при пациентите, лекувани с метформин. Честотата на хипогликемия не се различава съществено между лекуваните групи (1,3% при ситаглиптин, 1,9% при метформин). Телесното тегло е понижено от изходните стойности и при двете групи (-0,6 кг при ситаглиптин, -1,9 кг при метформин).

При проучване, сравняващо ефикасността и безопасността на добавен ситаглиптин 100 mg веднъж дневно или глипизид (сулфонилурейно производно) при пациенти с незадоволителен гликемичен контрол от монотерапия с метформин, ситаглиптин има сходен на глипизид ефект при понижаването на HbA1c. Средната доза глипизид, използвана в сравнителната група е 10 mg дневно, като приблизително 40% от пациентите са имали нужда от доза ≤5 mg дневно по време на проучването. Въпреки това, повече пациенти от групата на ситаглиптин са преустановили приема поради липса ефект отколкото в групата на глипизид. Пациентите, лекувани със ситаглиптин, показват значимо средно понижение на телесното тегло от изходните стойности в сравнение със значимо покачване на тегло при пациентите, приемали глипизид (-1,5 спрямо +1,1 kg). При това проучване съотношението проинсулин към инсулин, което е маркер за ефективност на синтеза и освобождаването на инсулин се подобрява при лечение със ситаглиптин и се влошава при лечение с глипизид. Честотата на хипогликемия при групата на ситаглиптин (4,9%) е значимо по-ниска от тази в групата на глипизид (32,0%).

Проведено е 24-седмично плацебо контролирано проучване, включващо 660 пациента и оценяващо ефикасността, водеща до намаляване на дозите инсулин и безопасността на ситаглиптин (100 mg веднъж дневно), добавен към инсулин гларжин със или без метформин (поне 1500 mg) по време на интензифицирането на инсулиновата терапия. Изходните стойности на HbA1c са били 8,74%, а изходната доза инсулин е била 37 IU/дневно. Пациентите са били инструктирани да титрират дозата си инсулин гларжин въз основа на стойностите на кръвната захар на гладно, измерени чрез кръвен тест с убождане на пръста. През Седмица 24 повишението на дневната доза инсулин е било 19 IU/дневно при пациенти, лекувани със ситаглиптин, и 24 IU/дневно при пациенти на плацебо.
Понижението на HbA1c при пациенти, лекувани със ситаглиптин и инсулин (със или без метформин) е било -1,31% в сравнение с -0,87% при пациентите на плацебо и инсулин (със или без метформин), разлика от -0,45% [95% CI: -0,60, -0,29]. Честотата на хипогликемия е била 25,2% при пациенти, лекувани със ситаглиптин и инсулин (със или без метформин) и 36,8% при пациенти на плацебо и инсулин (със или без метформин). Разликата се дължи основно на по-високия процент пациенти в плацебо групата, които са имали 3 или повече епизода на хипогликемия (9,4 срещу 19,1%). Няма разлика в честотата на тежка хипогликемия.

Проведено е проучване, сравняващо ситаглиптин 25 mg или 50 mg веднъж дневно с глипизид 2,5 mg до 20 mg дневно при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане. Това проучване включва 423 пациенти с хронично бъбречно увреждане (изчислена степен на гломерулна филтрация <50 ml/min). След 54 седмици средното понижение на HbA1c от изходните стойности е било -0,76% при ситаглиптин и -0,64% при глипизид (анализ по протокол). При това проучване профилите на ефикасност и безопасност на ситаглиптин 25 mg или 50 mg веднъж дневно като цяло са били сходни с тези, наблюдавани при другите проучвания на монотерапия при пациенти с нормална бъбречна функция. Честотата на хипогликемия в ситаглиптин групата (6,2%) е значимо по-ниска от тази в глипизид групата (17,0%). Наблюдавана е също и значима разлика между групите по отношение на промените на телесното тегло от изходните стойности (-0,6 кг при ситаглиптин; +1,2 кг при глипизид).

Друго проучване, сравняващо ситаглиптин 25 mg веднъж дневно с глипизид 2,5 mg до 20 mg дневно е проведено при 129 пациенти с КСБЗ на диализа. След 54 седмици средното

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

понижение на HbA1c от изходните стойности е било -0,72% при ситаглиптин и -0,87% при глипизид. При това проучване профилът на ефикасност и безопасност на ситаглиптин 25 mg веднъж дневно е бил сходен с този, наблюдаван при други проучвания на монотерапия при пациенти с нормална бъбречна функция. Честотата на хипогликемия не се различава съществено между лекуваните групи (6,3% при ситаглиптин; 10,8% при глипизид).

При друго проучване, включващо 91 пациенти с диабет тип 2 и хронично бъбречно увреждане (креатининов клирънс <50 ml/min), безопасността и поносимостта на лечението със ситаглиптин 25 mg или 50 mg веднъж дневно като цяло са били сходни с плацебо. В допълнение, след 12 седмици средното понижение на HbA1c (-0,59% при ситаглиптин; -0,18% при плацебо) и FPG (-25,5 mg/dL при ситаглиптин; -3,0 mg/dL при плацебо) като цяло са били сходни с тези, наблюдавани при други проучвания на монотерапия при пациенти с нормална бъбречна функция (вижте точка 5.2).

TECOS е рандомизирано проучване при 14 671 пациенти в intention-to-treat популацията с HbA1c ≥ 6,5 до 8,0 %, с установено сърдечно-съдово заболяване, които получават ситаглиптин (7 332) 100 mg дневно (или 50 mg дневно, ако изходните стойности на eGFR са ≥ 30 и < 50 ml/min/1,73 m²) или плацебо (7 339), добавени към обичайните грижи съгласно местните стандарти за HbA1c и сърдечно-съдови рискови фактори. Пациенти с eGFR < 30 ml/min/1,73 m² не са включени в проучването. Изследваната популация включва 2 004 пациенти на възраст ≥ 75 години и 3 324 пациенти с бъбречно увреждане (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

По време на проучването общата изчислена средна разлика (SD) в стойностите на HbA1c между групите на ситаглиптин и плацебо е 0,29 % (0,01), 95 % CI (-0,32, -0,27); p < 0,001. Първичната крайна точка по отношение на сърдечно-съдовата система е съставна от първата поява на сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт или хоспитализация поради нестабилна стенокардия. Вторичните крайни точки по отношение на сърдечно-съдовата система включват първата поява на сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален инсулт, обща смъртност; и хоспитализации поради застойна сърдечна недостатъчност.
След проследяване с медиана на продължителност от 3 години, ситаглиптин не повишава риска от големи нежелани сърдечно-съдови събития или риска от хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, когато се добавя към обичайните грижи при пациенти с диабет тип 2 в сравнение с обичайните грижи без ситаглиптин (Таблица 3).

Таблица 3. Честоти на комбинирани сърдечно-съдови резултати и на ключови вторични резултати

	Ситаглиптин 100 mg		*Плацебо*		*Коефициент на риска (95% CI)*	*p-стойност†*
	N (%)	*Честота на 100 пациенто-години**	*N (%)*	*Честота на 100 пациенто-години**		
Анализ в Intention-to-Treat популацията						
Брой пациенти	7 332		7 339		0,98 (0,89–1,08)	<0.001
Първична съставна крайна точка (Сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт или хоспитализация,	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		

	Ситаглиптин 100 mg		*Плацебо*		*Коефициент на риска (95% CI)*	*p-стойност†*
	N (%)	*Честота на 100 пациенто-години**	*N (%)*	*Честота на 100 пациенто-години**		
поради нестабилна стенокардия)						
Вторична съставна крайна точка (Сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален инсулт)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0.001
Вторичен резултат						
Сърдечно-съдова смърт	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Всякакъв вид миокарден инфаркт (фатален и нефатален)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Всякакъв вид инсулт (фатален и нефатален)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Хоспитализация поради нестабилна стенокардия	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Смърт поради всякаква причина	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Хоспитализация поради сърдечна недостатъчност‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Честотата на 100 пациенто-години е изчислена като 100 × (общия брой пациенти с ≥ 1 събитие по време на допустимия период на експозиция спрямо общия брой пациенто-години на проследяване).

† Въз основа на модел на Cox, стратифициран по регион. За съставните крайни точки p-стойностите съответстват на тест за неинфериорност, търсещ да покаже, че коефициентът на риска е по-малък от 1,3. За всички други крайни точки p-стойностите съответстват на тест за разликите в коефициент на риска.

‡ Анализът на хоспитализацията поради сърдечна недостатъчност е коригиран за анамнеза за сърдечна недостатъчност на изходно ниво.

<u>Педиатрична популация</u>

Проведено е 54-седмично, двойносляпо проучване за оценка на ефикасността и безопасността на ситаглиптин 100 mg веднъж дневно при педиатрични пациенти (на възраст от 10 до 17 години) с диабет тип 2, които не са били на антихипергликемична терапия поне 12 седмици (с HbA1c 6,5% до 10%) или са били на стабилна доза инсулин поне 12 седмици (с HbA1c 7% до

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

10%). Пациентите са рандомизирани на ситаглиптин 100 mg веднъж дневно или плацебо в продължение на 20 седмици.

Средното изходно ниво на HbA1c е 7,5%. Лечението със ситаглиптин 100 mg не осигурява значително подобрение на HbA1c на 20 седмици. Намалението на HbA1c при пациенти, лекувани със ситаглиптин (N = 95) е 0,0% в сравнение с 0,2% при пациенти, лекувани с плацебо (N = 95), разлика от -0,2% (95% CI: -0,7, 0,3). Вижте точка 4.2.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
След перорално приложение на доза от 100 mg при здрави субекти ситаглиптин се абсорбира бързо, като пикови плазмени концентрации (медиана Tmax) се достигат 1 до 4 часа след дозата, средната плазмена AUC на ситаглиптин е 8,52μM•hr, а Cmax 950 nM. Абсолютната бионаличност на ситаглиптин е приблизително 87%. Тъй като приемът на храна с високо съдържание на мазнини не оказва влияние върху фармакокинетиката, ситаглиптин може да бъде приеман със или без храна.

Плазмената AUC на ситаглиптин се повишава по дозо-пропорционален модел. Дозопропорционалност не е установена при Cmax и C24hr (Cmax се повишава повече, отколкото при дозо-пропорционален модел, а C24hr се повишава по-малко, отколкото при дозо-пропорционален модел).

Разпределение
Средният обем на разпределение при стабилно състояние след еднократна интравенозна доза ситаглиптин 100 mg при здрави субекти е приблизително 198 литра. Фракцията ситаглиптин, обратимо свързана с плазмените протеини е ниска (38%).

Биотрансформация
Ситаглиптин се елиминира основно непроменен в урината, а метаболизмът е второстепенен път. Приблизително 79% от ситаглиптин се екскретира непроменен в урината.

След перорална доза [^{14}C] ситаглиптин приблизително 16% от радиоактивността се екскретира като метаболити на ситаглиптин. Открити са следи от шест метаболита, които не се очаква да допринесат за плазмента ДПП-4 инхибиторна активност на ситаглиптин. *In vitro* проучванията показват, че основният ензим, отговорен за ограничения метаболизъм на ситаглиптин е CYP3A4 с участието и на CYP2C8.

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

Елиминиране
След приложение на перорална доза [^{14}C] ситаглиптин при здрави субекти приблизително 100% от приетата радиоактивност се елиминира в изпражненията (13%) или в урината (87%) в рамките на една седмица след приемане на дозата. Привидният терминален t1/2 след перорална доза ситаглиптин 100 mg е приблизително 12,4 часа. Ситаглиптин се натрупва само минимално при многократно прилагане. Бъбречният клирънс е приблизително 350 ml/min.

Елиминирането на ситаглиптин става основно чрез бъбречна екскреция и включва активна тубулна секреция. Ситаглиптин е субстрат на човешкия органичен анионен транспортер-3 (hOAT-3), който може би участва в бъбречното елиминиране на ситаглиптин. Клиничното значение на hOAT-3 в транспорта на ситаглиптин не е установено. Ситаглиптин също е субстрат на p-гликопротеин, който може би участва и в медиирането на бъбречното елиминиране на ситаглиптин. Въпреки това, циклоспорин, инхибитор на p-гликопротеин, не понижава бъбречния клирънс на ситаглиптин. Ситаглиптин не е субстрат на OCT2, или OAT1, или PEPT1/2 транспортерите. *In vitro* ситаглиптин не инхибира OAT3 (IC50=160μM) или p-гликопротеин (до

250 μM) медиирания транспорт в терапевтично значими плазмени концентрации. При клинично проучване ситаглиптин оказва малък ефект върху плазмените концентрации на дигоксин, което показва, че ситаглиптин може да бъде слаб инхибитор на р-гликопротеин.

Характеристика на пациентите
Фармакокинетиката на ситаглиптин най-общо е сходна при здрави субекти и пациенти с диабет тип 2.

Бъбречно увреждане
Проведено е отворено проучване с еднократна доза за оценяване на фармакокинетиката на намалена доза ситаглиптин (50 mg) при пациенти с различна степен на хронично бъбречно увреждане в сравнение с нормални здрави контролни индивиди. Проучването включва пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, както и пациенти с КСБЗ на хемодиализа. В допълнение, ефектите на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на ситаглиптин при пациенти с диабет тип 2 и леко, умерено или тежко бъбречно увреждане (включително КСБЗ) са оценени с помощта на популационни фармакокинетични анализи.

В сравнение с нормалните здрави контролни субекти, плазмената AUC на ситаглиптин е увеличена с приблизително 1,2 пъти и 1,6 пъти съответно при пациенти с леко бъбречно увреждане (GFR ≥60 до <90 ml/ min) и пациенти с умерено бъбречно увреждане (GFR ≥45 до <60 ml/ min).
Тъй като увеличенията от тази величина не са клинично значими, не е необходимо коригиране на дозата при тези пациенти.

Плазмената AUC на ситаглиптин се е увеличила приблизително 2 пъти при пациенти с умерено бъбречно увреждане (GFR ≥30 до <45 ml/ min) и приблизително 4 пъти при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/ min), включително при пациенти с ESRD на хемодиализа. Ситаглиптин се отстранява умерено чрез хемодиализа (13,5% за 3- до 4-часова сесия на хемодиализа, започваща 4 часа след дозата). За постигане на плазмени концентрации на ситаглиптин, подобни на тези при пациенти с нормална бъбречна функция, се препоръчват по-ниски дози при пациенти с GFR <45 ml/ min (вижте точка 4.2).

Чернодробно увреждане
Не е необходимо адаптиране на дозата ситаглиптин при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (оценка по Child-Pugh ≤ 9). Няма клиничен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане (оценка по Child-Pugh >9). Въпреки това, тъй като ситаглиптин се елиминира предимно чрез бъбреците, не се очаква тежкото чернодробно увреждане да повлияе фармакокинетиката на ситаглиптин.

Пациенти в старческа възраст
Не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на възрастта. Възрастта няма клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на ситаглиптин въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на данните от Фаза I и Фаза II. Пациентите в старческа възраст (65 до 80 години) са имали приблизително 19% по-високи плазмени концентрации на ситаглиптин в сравнение с по-млади субекти.

Педиатрична популация
Фармакокинетиката на ситаглиптин (единична доза от 50 mg, 100 mg или 200 mg) е изследвана при педиатрични пациенти (на възраст от 10 до 17 години) с диабет тип 2. При тази популация коригираната за дозата AUC на ситаглиптин в плазмата е приблизително 18% по-ниска в сравнение с възрастни пациенти с диабет тип 2 за доза от 100 mg. Това не се счита за клинично значима разлика в сравнение с възрастни пациенти въз основа на плоската PK / PD връзка между дозата от 50 mg и 100 mg. Не са провеждани проучвания със ситаглиптин при педиатрични пациенти на възраст <10 години.

Други характеристики на пациентите

Не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на пол, раса или индекс на телесната маса (BMI). Тези характеристики нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ситаглиптин въз основа на комбинирания анализ на фармакокинетичните данни от Фаза I и на популационния фармакокинетичен анализ на данните от Фаза II.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Бъбречна и чернодробна токсичност се наблюдава при гризачи при стойности на системна експозиция 58 пъти по-висока от нивото на експозиция при хора, а нивото без ефект е определено на 19 пъти по-високо от това при хора. Аномалии на резците са наблюдавани при плъхове при нива на експозиция 67 пъти по-високи от нивото на клинична експозиция; нивото, при което няма подобен ефект е определено на 58 пъти по-високо съгласно резултатите от 14-седмично проучване при плъхове. Значимостта на тази находка при хора не е известна. Преходни, свързани с лечението физични прояви, някои от които предполагат наличието на неврологична токсичност, като дишане с отворена уста, саливация, емезис на бяла пяна, атаксия, треперене, намалена активност и/ или изгърбена поза се наблюдават при кучета при нива на експозиция приблизително 23 пъти по-високи от нивото на клинична експозиция. В допълнение, много лека до лека костно-мускулатурна дегенерация се наблюдава и хистологично при дози, даващи нива на системна експозиция приблизително 23 пъти по-високи от нивото на експозиция при хора. При тези резултати, нивото без подобен ефект е при експозиция 6-кратно по-висока от нивото на клинична експозиция.

Ситаглиптин не е показал генотоксичност при предклиничните проучвания. Ситаглиптин не е карциногенен при мишки. При плъхове е наблюдавана повишена честота на чернодробни аденоми и карциноми при нива на системна експозиция 58 пъти над нивата на експозиция при хора. Тъй като е доказано, че хепатотоксичността корелира с индуцирането на чернодробна неоплазия при плъхове, тази повишена честота на чернодробни тумори при плъхове най-вероятно е вторична, следствие от хронична хепатотоксичност при високи дози. Поради високата граница на безопасност (19 пъти при това ниво без ефект), тези неопластични промени не се считат за значими при хората.

Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжки и женски плъхове, получили ситаглиптин преди и по време на чифтосването.

При проучване на пре-/ постнаталното развитие при плъхове ситаглиптин не показва нежелани реакции.

Проучванията за репродуктивна токсичност показват наличието на свързана с лечението леко увеличена честота на малформация на ребрата при фетуса (липсващи, хипопластични и плаващи ребра) при поколението на плъхове при нива на системна експозция повече от 29 пъти по-високи от тези при хора. Токсичност на майката се наблюдава при зайци при нива над 29 пъти по-високи от нивата на експозиция при хора. Поради високата граница на безопасност, тези находки не предполагат съществуването на съответния риск за репродуктивността при хора. Ситаглиптин се екскретира в значими количества в млякото на кърмещи плъхове (съотношението мляко/ плазма е 4:1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

<u>Ядро на таблетката</u>
Калциев хидрогенфосфат, безводен
Микрокристална целулоза E460
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Натриев стеарилфумарат

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Филмово покритие
Опадрай II бяло 85F18422

- Поливинилов алкохол
- Титанов диоксид E171
- Макрогол 3350
- Талк

Червен железен оксид E172
Жълт железен оксид E172

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от Полиамид/ Алуминий/ PVC/ алуминий, съдържащи 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd, Konstantinoupoleos 1-10, Limassol, 3011, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20220112

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01 април 2022 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2026