

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ситабел 100 mg филмирани таблетки
Sitabel 100 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Кръгла, бежова филмирана таблетка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни пациенти със захарен диабет тип 2 Ситабел е показан за подобряване на гликемичния контрол:

като монотерапия:

- при пациенти с незадоволителен контрол само чрез диета и упражнения, и при които метформин е неподходящ поради противопоказания или непоносимост.

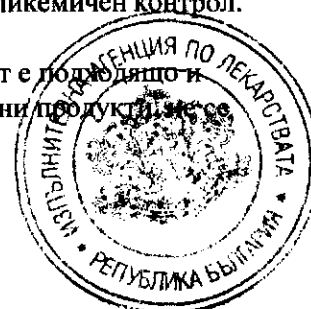
като двойна перорална терапия в комбинация с:

- метформин, когато с диета и упражнения, плюс прилаган самостоятелно метформин, не се постига задоволителен гликемичен контрол.
- сулфониурейно производно, когато с диета и упражнения, плюс максимална поносима доза сулфониурейно производно самостоятелно, не се постига задоволителен гликемичен контрол и когато метформин е неподходящ поради противопоказания или нетолерантност.
- пероксизомен пролифератор–активиран рецептор гама (PPAR γ) агонист (напр. тиазолидиндион), когато използването на PPAR γ агонист е подходящо и когато с диета и упражнения, плюс PPAR γ агонист, прилаган самостоятелно, не се постига задоволителен гликемичен контрол.

като тройна перорална терапия в комбинация с:

- сулфониурейно производно и метформин, когато с диета и упражнения плюс двойна терапия с тези лекарствени продукти, не се постига задоволителен гликемичен контрол.
- PPAR γ агонист и метформин, когато използването на PPAR γ агонист е подходящо и когато с диета и упражнения, плюс двойна терапия с тези лекарствени продукти, не се постига задоволителен гликемичен контрол.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20220129
Разрешение №	B6/17/17/6-58771
Одобрение №	18-04-2022



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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата е 100 mg ситаглиптин един път дневно. Когато се използва в комбинация с метформин и/или PPAR γ агонист, дозата на метформин и/или PPAR γ агониста не трябва да се променя, като Ситабел се прилага едновременно.

Когато Ситабел се използва в комбинация със сулфонилурейно производно или с инсулин, може да се обмисли по-ниска доза сулфонилурейно производно или инсулин, за да се намали риска от хипогликемия (вж. точка 4.4).

Ако се пропусне доза Ситабел, трябва да се вземе незабавно, когато пациентът се сети. В един и същи ден не трябва да се взема двойна доза.

Специални популации

Бъбречно увреждане

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

При пациенти с бъбречно увреждане в лека степен (скорост на гломерулна филтрация [GFR] ≥ 60 до < 90 ml/min) не се налага корекция на дозата.

При пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен (GFR ≥ 45 до < 60 ml/min) не се налага корекция на дозата.

При пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен (GFR ≥ 30 до < 45 ml/min) дозата Ситабел е 50 mg веднъж дневно.

При пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен (GFR ≥ 15 до < 30 ml/min) или с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD) (GFR < 15 ml/min), включително тези изискващи хемодиализа или перитонеална диализа, дозата Ситабел е 25 mg веднъж дневно. Лечението може да бъде приложено независимо от времето за диализа.

Преди започване на лечението с Ситабел и периодично след това се препоръчва оценка на бъбречната функция, тъй като е необходимо корекция на дозата на базата на бъбречната функция.

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на прилаганата доза при пациенти с леко до средно тежко чернодробно увреждане. Ситабел не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане и следва да се подхожда внимателно (вж. точка 5.2).

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

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата в съответствие с възрастта.



Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Ситабел може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Ситабел не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза.

Остър панкреатит

Употребата на DPP-4 инхибитори е свързана с риск от развитие на остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерния симптом на остър панкреатит: персистираща, много силна коремна болка. След прекратяване на ситаглиптин, се наблюдава отшумяване на панкреатита (със или без поддържащо лечение), но в много редки случаи е съобщавано за некротизиращ или хеморагичен панкреатит и/или смърт. Ако има съмнения за панкреатит, трябва да се прекрати приемът на Ситабел и други потенциално подозирани лекарствени продукти; ако се потвърди остър панкреатит, приемът на Ситабел не трябва да се възобновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

Хипогликемия, когато се прилага в комбинация с други антихипергликемични лекарствени продукти

При клинични изпитвания, Ситабел като монотерапия и като част от комбинирана терапия с лекарствени продукти, за които е известно, че не причиняват хипогликемия (напр. метформин и/или PPAR γ агонист), съобщените нива на хипогликемия при ситаглиптин са сходни с тези при пациенти получавали плацебо. Хипогликемия е наблюдавана, когато ситаглиптин е използван в комбинация с инсулин или сулфонилурейно производно. Следователно, за да се намали рискът от хипогликемия, трябва да се обмисли по-ниска доза сулфонилурейно производно или инсулин (вж. точка 4.2).

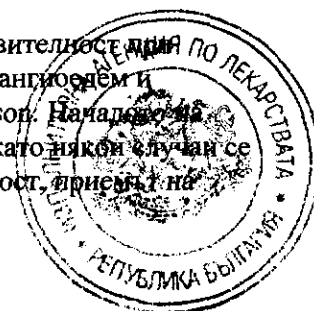
Бъбречно увреждане

Ситаглиптин се екскретира бъбречно. За да се достигнат плазмените концентрации на ситаглиптин, подобни на тези при пациенти с нормална бъбречна функция, при пациенти с GFR < 45 ml/min се препоръчват по-ниски дози, както и при пациенти с ESRD, изискващи хемодиализа или перитонеална диализа (вж. точки 4.2 и 5.2).

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

Реакции на свръхчувствителност

Съобщени са постмаркетингови случаи на сериозни реакции на свръхчувствителност при пациенти, лекувани със ситаглиптин. Тези реакции включват анафилаксия, ангиоедем и екфолиативни състояния на кожата, включително синдром на Stevens-Johnson. Началото на тези реакции е по време на първите 3 месеца след започване на лечението, като някои случаи се проявяват след първата доза. Ако се подозира реакция на свръхчувствителност, трябва да се



Ситабел трябва да бъде прекратен. Трябва да бъдат оценени други потенциални причини за състоянието и да се започне алтернативно лечение на диабета.

Булозен пемфигоид

При пациенти, приемащи DPP-4 инхибитори, включително ситаглиптин, има постмаркетингови съобщения за булозен пемфигоид. Ако има съмнения за булозен пемфигоид, приемът на Ситабел трябва да се преустанови.

Натрий

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху ситаглиптин

Представените по-долу клинични данни предполагат, че рискът от клинично значими взаимодействия с едновременно прилагани 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 малка роля в клирънса на ситаглиптин. Метаболизмът може да играе по-съществена роля в елиминирането на ситаглиптин при тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (ESRD). Поради тази причина е възможно мощни CYP3A4 инхибитори (като кетоконазол, итраконазол, ритонавир, кларитромицин) да променят фармакокинетиката на ситаглиптин при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или ESRD. Въздействието на мощните CYP3A4 инхибитори при наличие на бъбречно увреждане не е оценявано в клинично проучване.

In vitro проучванията на транспорта показват, че ситаглиптин е субстрат на р-гликопротеина и на транспортера на органични аниони-3 (OAT3). OAT3-медирият транспорт на ситаглиптин се потиска *in vitro* от пробенецид, макар че рискът от клинично значими взаимодействия се оценява като нисък. Едновременното приложение с OAT3 инхибитори не е оценявано *in vivo*.

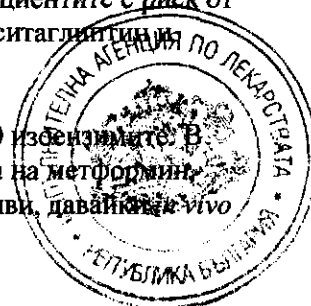
Метформин: Едновременното, многократно приложение на доза от 1000 mg метформин два пъти дневно с 50 mg ситаглиптин не променя значимо фармакокинетиката на ситаглиптин при пациенти с диабет тип 2.

Циклоспорин: Проведено е проучване за оценка ефекта на циклоспорина, мощен инхибитор на р-гликопротеин, върху фармакокинетиката на ситаглиптин. Едновременното приложение на еднократна перорална доза от 100 mg ситаглиптин и еднократна перорална доза от 600 mg циклоспорин повишава AUC и C_{max} на ситаглиптин съответно с приблизително 29 % и 68 %. Тези промени във фармакокинетиката на ситаглиптин не се приемат за клинично значими. Бъбречният клирънс на ситаглиптин не се променя значимо. Поради това, не се очакват значими взаимодействия с други р-гликопротеин инхибитори.

Ефекти на ситаглиптин върху други лекарствени продукти

Дигоксин: Ситаглиптин има слаб ефект върху плазмената концентрация на дигоксин. След прилагането на 0,25 mg дигоксин едновременно със 100 mg ситаглиптин дневно в продължение на 10 дни, плазмената AUC на дигоксин нараства средно с 11 %, а плазмената C_{max} средно с 18 %. Не се препоръчва коригиране на дозата дигоксин. В същото време, пациентите с риск от дигоксинова токсичност трябва да бъдат под наблюдение за такава, когато ситаглиптин и дигоксин се прилагат едновременно.

In vitro данните показват, че ситаглиптин не потиска и не индуцира CYP450 изoenзимите. В клинични проучвания ситаглиптин не променя значимо фармакокинетиката на метформин, глибурид, симвастатин, розиглитазон, варфарин или перорални контрацептиви, давайки *in vivo*



данни за малка вероятност от предизвикване на взаимодействия със субстрати на CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 и транспортер на органични катиони (OCT). Ситаглиптин може да бъде слаб инхибитор на р-гликопротеина *in vivo*.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на ситаглиптин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Поради липсата на данни при хора Ситабел не трябва да се използва при бременност.

Кърмене

Не е известно дали ситаглиптин се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват, че ситаглиптин се екскретира в млякото. Ситабел не трябва да се използва при кърмене.

Фертилитет

Данните от проучвания при животни не предполагат влияние върху фертилитета на мъжки и женски плъхове при лечение със ситаглиптин. Липсват данни при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ситабел не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. В същото време при шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид, че са докладвани случаи на замайване и сънливост.

В допълнение, пациентите трябва да се предупреждават за риска от хипогликемия, когато Ситабел се използва в комбинация със сулфонилурейно производно или с инсулин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Съобщавани са сериозни нежелани реакции, включително панкреатит и реакции на свръхчувствителност. Съобщавана е хипогликемия в комбинация със сулфонилурейно производно (4,7 %-13,8 %) и инсулин (9,6 %) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са посочени по-долу (Таблица 1) според системно-органна класификация и честота. По честота се определят като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Честота на нежеланите реакции установени по време на плацебо-контролирани клинични проучвания при монотерапия със ситаглиптин и при 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



Нежелана реакция	Честота на нежеланата реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	
хипогликемия [†]	Чести
Нарушения на нервната система	
главоболие	Чести
замайване	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
интерстициална белодробна болест [*]	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	
запек	Нечести
повръщане [*]	С неизвестна честота
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 заболявания, включително синдром на Stevens-Johnson ^{*,†}	С неизвестна честота
булозен пемфигоид [*]	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	
нарушена бъбречна функция [*]	С неизвестна честота
остра бъбречна недостатъчност [*]	С неизвестна честота

* Нежеланите реакции са идентифицирани по време на 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 реакции, съобщавани независимо от причинно-следствената връзка с лечението и възникващи при поне 5 % и повече от пациентите, лекувани със ситаглиптин, включват инфекция на горните дихателни пътища и назофарингит. Допълнителни нежелани реакции, съобщавани независимо от причинно-следствената връзка с лечението, които са възниквали по-често при пациенти, лекувани със ситаглиптин (без да достигнат нива 5 %, но възникващи с честота > 0,5 % по-висока в групата със ситаглиптин в сравнение с контролната група), включват остеоартрит и болка в крайниците.

Някои нежелани реакции са наблюдавани по-често при проучвания за комбинирана употреба на ситаглиптин с други антидиабетни лекарствени продукти в сравнение с проучвания за монотерапия със ситаглиптин. Те включват хипогликемия (категория на честота „много чести“ с комбинация на сулфонилурейно производно и метформин), грипоподобни симптоми („чести“ с инсулин (със или без метформин)), гадене и повръщане („чести“ с метформин), попуване на корема („чести“ с



метформин или пиоглитазон), запек („чести“ с комбинация на сулфонилурейно производно и метформин), периферен оток („чести“ с пиоглитазон или с комбинация на пиоглитазон и метформин), сънливост и диария („нечести“ с метформин) и сухота в устата („нечести“ с инсулин (със или без метформин)).

Педиатрична популация

В клинични изпитвания със ситаглиптин при педиатрични пациенти със захарен диабет тип 2 на възраст 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 HbA_{1c} 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 сулфонилурей 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 сулфонилурей 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:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ №8

1303 София

тел. +359 2 8903417

ел. поща: bda@bda.bg

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

При контролирани клинични изпитвания със здрави индивиди се прилагат еднократни дози до 800 mg ситаглиптин. Минимално повишение на QTc, което не се счита за клинично значимо, се наблюдава при едно проучване с доза от 800 mg ситаглиптин. Няма опит с дози над 800 mg при клинични проучвания. При проучвания Фаза I с многократно прилагане, няма свързани с дозата клинични нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при ситаглиптин с дози до 600 mg дневно за периоди до 10 дни и 400 mg дневно за периоди до 28 дни.

В случай на предозиране е подходящо да се предприемат обикновените поддържащи мерки, като отстраняване на неабсорбирания материал от стомашно-чревния тракт, клинично наблюдение (включително и електрокардиограма) и при нужда започване на поддържащо лечение.

Ситаглиптин е слабо диализируем. При клинични проучвания приблизително 13,5% от дозата



се отстранява при продължаваща 3 до 4 часа хемодиализна сесия. При преценка за клинична необходимост може да се предприеме по-продължителна диализа. Не е известно дали ситаглиптин се диализира при перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

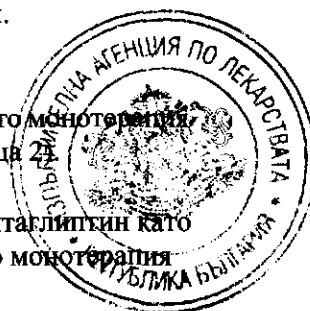
Ситабел е от класа на пероралните антихипергликемични продукти, наречени дипептидил пептидаза 4 (DPP-4) инхибитори. Подобреният гликемичен контрол, наблюдаван при този лекарствен продукт, най-вероятно се дължи на повишаване нивата на активните инкретин хормони. Инкретин хормоните, включително глюкагон-подобния пептид-1 (GLP-1) и глюкоза-зависимия 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 кръвната захар са нормални или повишени, GLP-1 и GIP повишават синтеза и освобождаването на инсулин от панкреатичните бета-клетки чрез вътреклетъчни сигнални вериги, включващи цикличен АМФ. Третирането 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. Освен това, GLP-1 намалява секрецията на глюкагон от панкреатичните алфа-клетки. Намалените концентрации на глюкагон, заедно с по-високите нива на инсулин, води до намаляване на продуцираната от черния дроб глюкоза, а от там и до намаляване нивата на кръвната захар. Ефектите на GLP-1 и GIP са глюкозозависими, така че когато концентрациите на кръвната захар са ниски, не се наблюдава стимулиране на инсулиново освобождаване и потискане на глюкагоновата секреция от GLP-1. При GLP-1 и при GIP, стимулирането на освобождаване на инсулин се покачва, когато глюкозата се повиши над нормалните концентрации. Освен това, GLP-1 не уврежда нормалния отговор на глюкагона при хипогликемия. Активността на GLP-1 и GIP се ограничава от DPP-4 ензима, който бързо хидролизира инкретин хормоните до неактивни продукти. Ситаглиптин предотвратява хидролизата на инкретин хормоните от DPP-4, с което 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 глюкоза-зависим начин. При пациенти с диабет тип 2 с хипергликемия, тези промени в нивата на инсулин и глюкагон водят до намаляване на хемоглобин A_{1c} (HbA_{1c}) и по-ниски концентрации на глюкоза на гладно и след нахранване. Глюкозозависимият механизъм на ситаглиптин се различава от механизма на сулфонилуридите, които повишават секрецията на инсулин, дори когато нивата на глюкоза са ниски и това може да доведе до хипогликемия при пациенти с диабет тип 2 и при нормални индивиди. Ситаглиптин е мощен и високо селективен инхибитор на ензима DPP-4 и не потиска близките ензими DPP-8 или DPP-9 в терапевтични концентрации.

При двудневно проучване на здрави лица, ситаглиптин, приложен самостоятелно, повишава активната GLP-1 концентрация, докато метформина, приложен самостоятелно, повишава активната и общата GLP-1 концентрация в сходна степен. Едновременното прилагане на ситаглиптин и метформин има адитивен ефект върху активната GLP-1 концентрация. Ситаглиптин, за разлика от метформин, повишава активната GIP концентрация.

Клинична ефикасност и безопасност

Като цяло, ситаглиптин подобрява гликемичния контрол, когато се използва като монотерапия или в комбинирано лечение при възрастни пациенти с диабет тип 2 (вж. Таблица 2).

Проведени са две проучвания за оценка на ефикасността и безопасността на ситаглиптин като монотерапия. Лечението със ситаглиптин в доза от 100 mg веднъж дневно като монотерапия



дава значително подобрене по отношение на HbA_{1c}, плазмена глюкоза на гладно (FPG), и ниво на глюкозата 2 часа след хранене (2 часа PPG), в сравнение с плацебо в две проучвания, едното с 18- и другото с 24-седмична продължителност. Наблюдавано е подобрене на сурогатните маркери на функциониране на бета-клетката, в това число НОМА-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, третирани със ситаглиптин, е сходна с тази при плацебо. Телесното тегло в сравнение с изходните стойности не се повишава при лечение със ситаглиптин в нито едно от двете проучвания, в сравнение със слабо редуциране при пациентите, третирани с плацебо.

Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно осигурява значимо подобрене на гликемичните параметри в сравнение с плацебо при две 24-седмични проучвания за ситаглиптин като допълнително лечение, едното в комбинация с метформин и другото в комбинация с пиоглитазон. Промяната в телесно тегло спрямо изходното ниво е подобна при пациенти, лекувани със ситаглиптин и плацебо. При тези проучвания има подобна честота на хипогликемия, съобщена при пациенти, лекувани със ситаглиптин или плацебо.

24-седмично плацебо-контролирано клинично проучване е предназначено да оцени ефикасността и безопасността на ситаглиптин (100 mg веднъж дневно), прибавен към глимепирид самостоятелно или глимепирид в комбинация с метформин. Добавянето на ситаглиптин към глимепирид самостоятелно или глимепирид и метформин осигурява значително подобрене на гликемичните параметри. Пациентите, лекувани със ситаглиптин, имат слабо повишение на телесното тегло в сравнение с тези, получавали плацебо.

26-седмично плацебо-контролирано клинично проучване е предназначено да оцени ефикасността и безопасността на ситаглиптин (100 mg веднъж дневно), добавен към комбинация на пиоглитазон и метформин. Добавянето на ситаглиптин към пиоглитазон и метформин осигурява значителни подобрения на гликемичните параметри. Промяната в телесното тегло от изходно ниво е подобна на тази при пациенти, лекувани със ситаглиптин, в сравнение с плацебо. Честотата на хипогликемия също е подобна при пациентите, лекувани със ситаглиптин или плацебо.

24-седмично плацебо-контролирано клинично проучване е предназначено да оцени ефективността и безопасността на ситаглиптин (100 mg веднъж дневно) като допълнителна терапия към инсулин (при постоянна доза за най-малко 10 седмици) със или без метформин (най-малко 1 500 mg). При пациенти приемащи предварително смесен инсулин, средната дневна доза е 70,9 U/дневно. При пациенти приемащи инсулин, който не е смесен предварително (интермедиерен/дългодействащ), средната дневна доза е 44,3 U/дневно. Добавянето на ситаглиптин към инсулин осигурява значително подобрене на гликемичните параметри. Няма значителна промяна в телесното тегло спрямо изходното ниво при двете групи.

При 24-седмично плацебо-контролирано факторално проучване на начално лечение, ситаглиптин 50 mg два пъти дневно в комбинация с метформин (500 mg или 1000 mg два пъти дневно) се постига значително подобрене на гликемичните параметри в сравнение с всяка монотерапия. Намалението на телесното тегло при комбинацията ситаглиптин и метформин е подобно на това наблюдавано при метформин самостоятелно или плацебо; няма промяна спрямо изходните стойности при пациенти на ситаглиптин самостоятелно. Честотата на хипогликемия е лодобна сред лекуваните групи.



Таблица 2: Резултати за HbA_{1c} при проучвания с плацебо-контролирана монотерапия и комбинирано лечение*

Проучване	Средни стойности на изходно ниво HbA _{1c} (%)	Средна промяна спрямо изходно ниво HbA _{1c} (%) [†]	Коригирана, спрямо плацебо, средна промяна спрямо изходно ниво HbA _{1c} (%) [†] (95 % CI)
Проучвания с монотерапия			
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно [§] (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8, -0,4)
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно [*] (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0, -0,6)
Проучвания с комбинирано лечение			
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, добавен към фонова терапия с метформин [*] (N=453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8, -0,5)
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, добавен към фонова терапия с пиоглитазон [*] (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, добавен към фонова терапия с глимепирид [*] (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8, -0,3)
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, добавен към фонова терапия с глимепирид + метформин [*] (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)



Проучване	Средни стойности на изходно ниво HbA _{1c} (%)	Средна промяна спрямо изходно ниво HbA _{1c} (%) [†]	Коригирана, спрямо плацебо, средна промяна спрямо изходно ниво HbA _{1c} (%) [†] (95 % CI)
Начално лечение (два пъти дневно): ситаглиптин 50 mg + метформин 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 [†] (-1,8, -1,3)
Начално лечение (два пъти дневно): ситаглиптин 50 mg + метформин 1000 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)* (N=305)	8,7	-0,6 [†]	-0,6 ^{†,†} (-0,7, -0,4)

* Популацията от всички лекувани пациенти (intention-to-treat анализ).

[†] Най-малките средни квадрати са коригирани спрямо статуса при преходното антихипергликемично лечение и стойността на изходно ниво.

[‡] p < 0,001 в сравнение с плацебо или плацебо + комбинирано лечение.

[§] HbA_{1c} (%) на 18-та седмица.

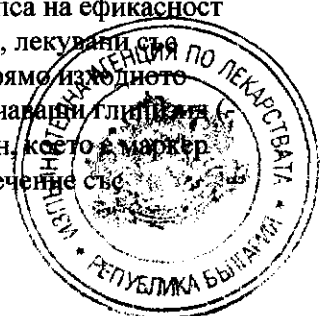
[¶] HbA_{1c} (%) на 24-та седмица.

[#] HbA_{1c} (%) на 26-та седмица.

^{††} Най-малките средни квадрати са коригирани спрямо употребата на метформин при визита 1 (да/не), употребата на инсулин при визита 1 (предварително смесен срещу такъв, който не е смесен предварително [интермедиерен или дългодействащ]) и изходна стойност. Взаимодействията при лечението по подгрупи (употребата на метформин и инсулин) не са значими (p > 0,10).

24-седмично, контролирано с активно вещество (метформин) проучване, предназначено да оцени ефикасността и безопасността на 100 mg ситаглиптин веднъж дневно (N=528) в сравнение с метформин (N=522) при пациенти с незадоволителен гликемичен контрол от диета и упражнения, които не са на антихипергликемична терапия (прекъснали терапията в последните 4 месеца). Средната доза метформин е приблизително 1900 mg на ден. Намалването на HbA_{1c} от средното изходно ниво 7,2 % е -0,43 % за ситаглиптин и -0,57 % за метформин (анализ съгласно протокола). Общата честота на стомашно-чревни нежелани реакции, считани за свързани с лекарството при пациенти, лекувани със ситаглиптин, е 2,7 % в сравнение с 12,6 % при пациенти, лекувани с метформин. Честотата на хипогликемия не се различава значимо между лекуваните групи (ситаглиптин 1,3 %; метформин 1,9 %). Телесното тегло в двете групи е намаляло спрямо изходното ниво (ситаглиптин -0,6 kg; метформин -1,9 kg).

При проучване за сравняване ефикасността и безопасността от добавяне на ситаглиптин 100 mg веднъж дневно или глипизид (сулфонилуреино производно) при пациенти с неадекватен гликемичен контрол на монотерапия с метформин, ситаглиптин е подобен на глипизид по отношение намаляване на HbA_{1c}. Средната доза на глипизид, използвана в сравнителната група е 10 mg на ден, като по време на проучването приблизително 40 % от пациентите са се нуждаели от доза ≤ 5 mg на ден. Обаче, в групата на ситаглиптин поради липса на ефикасност повече пациенти са прекъснали, отколкото в групата на глипизид. Пациенти, лекувани със ситаглиптин, показват значително средно понижаване на телесното тегло спрямо изходното ниво в сравнение със значително повишение на теглото при пациенти, получаващи глипизид (-1,5 срещу +1,1 kg). В това проучване, отношението проинсулин към инсулин, което е маркер на ефективност на синтеза и освобождаване на инсулин, се подобрява при лечение със



ситаглиптин и се влошава при лечение с глипизид. Честотата на хипогликемията в групата на ситаглиптин (4,9 %) е значително по-ниска, отколкото в групата на глипизид (32,0 %).

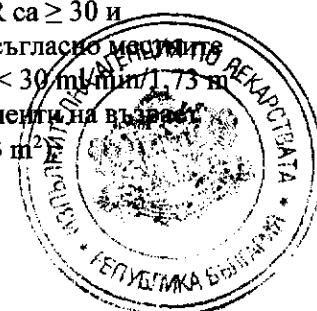
24-седмично плацебо-контролирано клинично проучване, включващо 660 пациенти е предназначено да оцени ефикасността водеща до намаляване на инсулиновите дози и безопасността на ситаглиптин (100 mg веднъж дневно), когато е прибавен към инсулин гларжин със или без метформин (поне 1 500 mg) по време на интензифицирането на инсулиновата терапия. Изходната стойност на HbA_{1c} е 8,74 % и началната доза инсулин е 37 IU/дневно. Пациентите са инструктирани да титрират тяхната доза инсулин гларжин въз основа на стойностите на кръвната захар на гладно, измерени чрез кръвен тест с убождане на пръста. На 24-та седмица, увеличаването на дневната доза инсулин е 19 IU/дневно при пациенти, лекувани със ситаглиптин и 24 IU/дневно при пациенти на плацебо. Понижаването на HbA_{1c} при пациенти, лекувани със ситаглиптин и инсулин (със или без метформин) е -1,31 % в сравнение с -0,87 % при пациенти, лекувани с плацебо и инсулин (със или без метформин), разлика от -0,45 % [95 % CI: -0,60; -0,29]. Честотата на хипогликемия е 25,2 % при пациенти, лекувани със ситаглиптин и инсулин (със или без метформин) и 36,8 % при пациенти, лекувани с плацебо и инсулин (със или без метформин). Разликата се дължи основно на по-високия процент пациенти в групата на плацебо, изпитали 3 или повече епизода на хипогликемия (9,4 спрямо 19,1 %). Няма разлика в честотата на тежка хипогликемия.

При пациенти със средно тежка до тежка форма на бъбречно увреждане е проведено проучване, сравняващо ситаглиптин в доза от 25 mg или 50 mg веднъж дневно спрямо глипизид в доза от 2,5 mg до 20 mg/дневно. В това проучване са включени 423 пациенти с хронично бъбречно увреждане (изчислена степен на гломерулна филтрация < 50 ml/min). След 54 седмици, средното намаление на HbA_{1c} спрямо изходното ниво е -0,76 % със ситаглиптин и -0,64 % с глипизид (анализ по протокол). В това проучване, профилът на ефикасност и безопасност на ситаглиптин в доза от 25 или 50 mg веднъж дневно е като цяло сходен с този, наблюдаван при други проучвания с монотерапия при пациенти с нормална бъбречна функция. Честотата на хипогликемия в групата на ситаглиптин (6,2 %) е значително по-ниска от тази в групата на глипизид (17,0 %). Има също така значителна разлика между групите по отношение на промяна на телесното тегло спрямо изходното ниво (ситаглиптин -0,6 kg; глипизид +1,2 kg).

Друго проучване, сравняващо ситаглиптин в доза от 25 mg веднъж дневно и глипизид в доза от 2,5 mg до 20 mg/дневно е проведено при 129 пациенти с ESRD, които са на диализа. След 54 седмици, средното намаляване на HbA_{1c} спрямо изходното ниво е -0,72 % със ситаглиптин и -0,87 % с глипизид. В това проучване, профилът на ефикасност и безопасност на ситаглиптин с доза от 25 mg веднъж дневно е като цяло сходен с този, наблюдаван при други проучвания с монотерапия при пациенти с нормална бъбречна функция. Няма значима разлика в честотата на хипогликемия между лекуваните групи (ситаглиптин 6,3 %; глипизид 10,8 %).

В 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 в доза от 25 mg или 50 mg веднъж дневно като цяло са сходни с тези при плацебо. В допълнение, след 12 седмици, средното намаление на HbA_{1c} (ситаглиптин -0,59 %; плацебо -0,18 %) и FPG (ситаглиптин -25,5 mg/dl; плацебо -3,0 mg/dl) като цяло са подобни на тези при други проучвания с монотерапия при пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точка 5.2).

TECOS е рандомизирано проучване при 14 671 пациенти в intention-to-treat популацията с HbA_{1c} ≥ 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 HbA_{1c} 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).



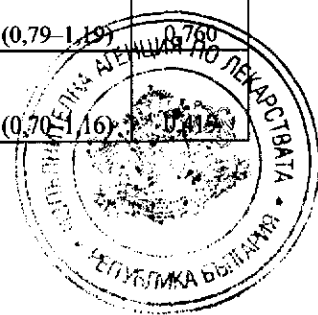
По време на проучването, общата изчислена средна разлика (SD) в стойностите на HbA_{1c} между групите на ситаглиптин и плацебо е 0,29 % (0,01), 95 % CI (-0,32, -0,27); p < 0,001.

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; първата поява на индивидуалните компоненти на първичната съставна; 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 пациенти години*	N (%)	Честота на 100 пациенти години *		
Анализ в Intention-to-Treat популацията						
Брой пациенти	7 332		7 339			
Първична съставна крайна точка (Сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт или хоспитализация, поради нестабилна стенокардия)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
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)	0,414



	Ситаглиптин 100 mg		Плацебо		Коефициент на риска (95% CI)	p-стойност†
	N (%)	Честота на 100 пациенто години*	N (%)	Честота на 100 пациенто години *		
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 $100 \times$ (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.

Педиатрична популация

Проведено е 54-седмично, двойносляпо проучване за оценка на ефикасността и безопасността на ситаглиптин 100 mg веднъж дневно при педиатрични пациенти (на възраст 10 до 17 години) с диабет тип 2, които не са на антихипергликемична терапия поне от 12 седмици (с HbA_{1c} 6,5% до 10%) или са на постоянна доза инсулин в продължение на най-малко 12 седмици (с HbA_{1c} 7% до 10%). Пациентите са рандомизирани на ситаглиптин 100 mg веднъж дневно или плацебо за период от 20 седмици.

Средната стойност на HbA_{1c} на изходно ниво е 7,5%. Лечението със ситаглиптин 100 mg не дава значително подобрение в HbA_{1c} след 20 седмици. Понижаването на HbA_{1c} при пациенти, лекувани със ситаглиптин (N=95) е 0,0% в сравнение с 0,2% при пациенти, третираны 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 100 mg доза на здрави индивиди, ситаглиптин бързо се абсорбира, с достигане на върхови плазмени концентрации (медиана T_{max}) 1 до 4 часа след дозирането, средна плазмена AUC на ситаглиптин 8,52 μM•hr, C_{max} 950 nM. Абсолютната бионаличност на ситаглиптин е приблизително 87 %. Тъй като приемането на ситаглиптин едновременно с богата на мазнини храна не повлиява фармакокинетиката, Ситабел може да се прилага с или без храна.

Плазмената AUC на ситаглиптин се повишава по доза-пропорционален модел.

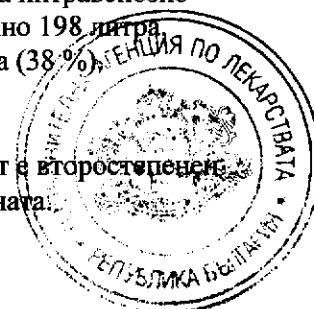
Дозопрорционалност не е установена за C_{max} и C_{24часа} (C_{max} се повишава повече, отколкото при доза-пропорционален модел, а C_{24часа} се увеличава по-малко, отколкото при доза-пропорционален модел).

Разпределение

Средният обем на разпределение в стационарно състояние след еднократна интравенозно приложена доза от 100 mg ситаглиптин на здрави индивиди е приблизително 198 литра. Фракцията ситаглиптин обратимо свързана с плазмените протеини, е ниска (38%).

Биотрансформация

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



След перорална доза [¹⁴C]ситаглиптин, приблизително 16 % от радиоактивността се екскретира като метаболити на ситаглиптин. На ниво следи са установени шест метаболита, които не се очаква да допринасят за плазмената DPP-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 [¹⁴C]ситаглиптин на здрави индивиди, приблизително 100 % от приложената радиоактивност се елиминира с фекалиите (13 %) или урината (87 %) до една седмица след приложението на дозата. Привидният терминален $t_{1/2}$ след 100 mg перорална доза ситаглиптин 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 човешки транспортер на органични аниони-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 е субстрат и на р-гликопротеин, който може би участва и в медирането на бъбречното елиминиране на ситаглиптин. В същото време циклоспорин, един р-гликопротеин инхибитор, не намалява бъбречния клирънс на ситаглиптин. Ситаглиптин не е субстрат на OAT2 или OAT1 или PEPT1/2 транспортерите. *In vitro* ситаглиптин не потиска OAT3 (IC₅₀=160 μM) или р-гликопротеин (до 250 μM) медирания транспорт в терапевтично релевантни плазмени концентрации. При клинично проучване ситаглиптин има малък ефект върху плазмените концентрации на дигоксин, което показва, че ситаглиптин може да е слаб инхибитор на р-гликопротеин.

Характеристика при пациентите

Фармакокинетиката на ситаглиптин е като цяло сходна при здрави индивиди и пациенти с диабет тип 2.

Бъбречно увреждане

Проведено е отворено проучване при еднократно приложение за оценка на фармакокинетиката на намалена доза ситаглиптин (50 mg) при пациенти с различна степен на хронично бъбречно увреждане в сравнение със здрави контроли. Проучването включва пациенти с бъбречно увреждане в лека, умерена или тежка степен, както и пациенти с ESRD на хемодиализа. Освен това, ефектите на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на ситаглиптин при пациенти с диабет тип 2 и бъбречно увреждане в лека, умерена или тежка степен (включително ESRD), са оценени чрез популационни фармакокинетични анализи.

В сравнение със здрави контроли, плазмената AUC на ситаглиптин се повишава с приблизително 1,2 пъти при пациенти с бъбречно увреждане в лека степен (GFR ≥ 60 до < 90 ml/min) и съответно 1,6 пъти при пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен (GFR ≥ 45 до < 60 ml/min). Тъй като размерът на повишението не е клинично значим, не се налага коригиране на дозата при тези пациенти.

Плазмената AUC на ситаглиптин се повишава приблизително 2 пъти при пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен (GFR ≥ 30 до < 45 ml/min) и приблизително 4 пъти при пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен (GFR < 30 ml/min), включително при пациенти с ESRD на хемодиализа. Ситаглиптин се отстранява слабо при хемодиализа (13,5 % за 3- до 4-часова хемодиализна сесия започваща 4 часа след приложението). За да се достигнат плазмени концентрации на ситаглиптин, подобни на тези при пациенти с нормална бъбречна функция, при пациенти с GFR < 45 ml/min се препоръчват по-ниски дози (вж. точка 4.2).



Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата Ситабел при пациенти с леко или средно тежко чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh ≤ 9). Няма клиничен опит с пациенти с тежко чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh > 9). В същото време, тъй като ситаглиптин се елиминира основно бъбречно, не се очаква тежкото чернодробно увреждане да повлияе върху фармакокинетиката на ситаглиптин.

Пациенти в старческа възраст

Не се налага корекция на дозата в зависимост от възрастта. Възрастта не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ситаглиптин както е видно от данните от фармакокинетичен популационен анализ Фаза I и Фаза II. Индивидите в старческа възраст (65 до 80 години) имат приблизително 19 % по-високи плазмени концентрации на ситаглиптин в сравнение с по-млади индивиди.

Педиатрична популация

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

Други характеристики на пациентите

Не се налага корекция на дозата в зависимост от пол, раса или индекс на телесна маса (BMI). Тези характеристики нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ситаглиптин според комбинирания анализ на фармакокинетичните данни от проучвания Фаза I и популационен фармакокинетичен анализ на данните от проучвания Фаза I и 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 експозицията при хора, а нивото без ефект е определено на 19 пъти по-високо от това при хора. Аномалии на резците се наблюдават 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. Значението на тази находка при хора не е известно. Транзиторни, свързани с лечението физически прояви, някои от които предполагат наличието на неврологична токсичност, като дишане с отворена уста, саливация, емеzis 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. Освен това, много лека до лека костно-мускулна 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 в хода на предклинични проучвания. Ситаглиптин не е бил канцерогенен за мишки. При плъхове има повишена честота на чернодробни аденоми и карциноми при нива на системна експозиция, 58 пъти по-високи от тези при хора. Тъй като е установено, че хепатотоксичността корелира с индуцирането на чернодробна неоплазия при плъхове, тази повишена честота на чернодробни тумори при плъховете е вероятно вторична следствие от хронична хепатотоксичност при тази висока доза. Поради високата граница на безопасност (19-пъти при това ниво без ефект), тези неопластични промени не се считат релевантни за хора.



Няма нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки и женски плъхове получили ситаглиптин преди и по време на чифтосване.

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

Проучванията върху репродуктивната токсичност показват наличието на свързана с лечението, леко увеличена честота на малформации на ребра на фетуса (липсващи, хипопластични и плаващи ребра) при поколението на плъхове при нива на системна експозиция повече от 29 пъти по-високи от тези при хора. Токсичност на майката се наблюдава при зайци при нива повече от 29 пъти по-високи от нивата на експозиция при хора. Поради високата граница на безопасност, тези находки не предполагат съществуването на съответен риск за репродуктивността при хора. Ситаглиптин се секретира в значими количества в млякото на кърмещи плъхове (отношение кърма/плазма: 4:1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

калциев хидрогенфосфат, безводен (E341)
микрокристална целулоза PH102
кроскармелоза натрий (AC-DI-SOL) (E468)
силициев диоксид, колоиден безводен
натриев стеарилфумарат
магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие:

поливинилов алкохол
титанов диоксид (E171)
макрогол (E1521),
талк (E553b)
жълт железен оксид (E172)
червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от бяло непрозрачно PVC/PE/PVDC/Al фолио.

Един блистер съдържа 14 броя филмирани таблетки
Размер на опаковката: 28 броя филмирани таблетки (1 опаковка/ 2 блистера).



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

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД
ул. „Околовръстен път“ № 36
гр. София 1415, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен №

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2022

