

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение I
Разрешение №
ВЗ/МА/МР - 67175-6 / 22-11-2024

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Яволар 50 mg/850 mg филмирани таблетки
Jivolar 50 mg/850 mg film-coated tablets
Яволар 50 mg/1000 mg филмирани таблетки
Jivolar 50 mg/1000 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Яволар 50 mg/850 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа ситаглиптинов фосфат монохидрат (sitagliptin phosphate monohydrate), еквивалентен на 50 mg ситаглиптин (sitagliptin) и 850 mg метформин хидрохлорид (metformin hydrochloride).

Яволар 50 mg/1000 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа ситаглиптинов фосфат монохидрат (sitagliptin phosphate monohydrate), еквивалентен на 50 mg ситаглиптин (sitagliptin) и 1000 mg метформин хидрохлорид (metformin hydrochloride).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Яволар 50 mg/850 mg филмирани таблетки
Розови, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, гладки от едната страна и с релефно означение "МС" от другата, с размери на ядрото 9,8 mm x 20,1 mm.

Яволар 50 mg/1000 mg филмирани таблетки
Керемиденочервени, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, гладки от едната страна и с релефно лого на Медокеми от другата, с размери на ядрото 10,2 mm x 21,2 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни пациенти със захарен диабет тип 2:

- Яволар е показан като допълнение към диета и упражнения за подобряване на гликемичния контрол при пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с максималната поносима за тях доза метформин самостоятелно или, които вече се лекуват с комбинация от ситаглиптин и метформин.
- Яволар е показан в комбинация със сулфонилурейни производни (т.е. тройно комбинирано лечение) като допълнение към диета и упражнения при пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с максималната поносима за тях доза метформин и сулфонилурей.
- Яволар е показан като тройно комбинирано лечение с пероксизомен пролифератор-активиран рецептор гама (PPAR γ) агонист (напр. тиазолидиндион) като допълнение към



диета и упражнения при пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с максималната поносима за тях доза метформин и PPAR γ агонист.

- Яволар също е показан като добавка към инсулин (т.е. тройно комбинирано лечение) като допълнение към диетата и упражненията за подобряване на гликемичния контрол при пациенти, когато постоянната доза на инсулин и метформин самостоятелно не осигурява адекватен гликемичен контрол.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата на антихипергликемичното лечение с Яволар трябва да бъде индивидуализирана на базата на настоящия режим на пациента, ефективността и толерантността, като не се превишава максималната препоръчвана дневна доза от 100 mg ситаглиптин.

Възрастни с нормална бъбречна функция (GFR \geq 90 ml/мин)

При пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с максималната поносима доза метформин като монотерапия

При пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с метформин самостоятелно, обичайната начална доза трябва да достави доза ситаглиптин в доза 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза) плюс дозата метформин, която вече е приемана.

При пациенти, които преминават от едновременно прилагане на ситаглиптин и метформин

При пациенти, които преминават от съвместно прилагане на ситаглиптин и метформин, лечението с Яволар трябва да се започне с дозата ситаглиптин и метформин, която вече е приемана.

При пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с двойно комбинирано лечение с максималната поносима доза метформин и сулфонилурея

Дозата трябва да достави ситаглиптин в доза 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза) и доза метформин, подобна на дозата, която вече е приемана. Когато Яволар се използва в комбинация със сулфонилурея, може да се наложи употребата на по-ниска доза сулфонилурея, за да се намали рискът от хипогликемия (вижте точка 4.4).

При пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с двойно комбинирано лечение с максималната поносима доза метформин и PPAR γ агонист

Дозата трябва да достави ситаглиптин в доза 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза) и доза метформин, подобна на дозата, която вече е приемана

При пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с двойно комбинирано лечение с инсулин и максималната поносима доза метформин

Дозата трябва да достави ситаглиптин в доза 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза) и доза метформин, подобна на дозата, която вече е приемана. Когато Яволар се използва в комбинация с инсулин, може да е необходима по-ниска доза инсулин, за да се намали рискът от хипогликемия (вижте точка 4.4).

За различните дози метформин, Яволар се предлага в концентрация по 50 mg ситаглиптин и 850 mg метформин хидрохлорид или 1 000 mg метформин хидрохлорид.

Всички пациенти трябва да продължат препоръчаната им диета с адекватно разпределение на приема на въглехидрати през деня.



Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация [GFR] \geq 60 ml/мин). Преди започване на лечение с продукти, съдържащи метформин, трябва да се направи оценка на GFR стойностите, а след това - поне веднъж годишно. При пациенти с повишен риск от по-нататъшно прогресиране на бъбречно увреждане и при пациенти в старческа възраст трябва по-често да се прави оценка на бъбречната функция, например на всеки 3-6 месеца.

За предпочитане е максималната дневна доза метформин да бъде разделена на 2-3 дневни дози. Факторите, които могат да увеличат риска от лактатна ацидоза (вж. точка 4.4), трябва да бъдат преразгледани, преди да се обмисли започване на лечение с метформин при пациенти с GFR < 60 ml/мин.

Ако не е достъпна дозова форма на Яволар с адекватно количество на активното вещество, вместо комбинация с фиксирани дози трябва да се използват отделните монокомпоненти.

GFR ml/min	Метформин	Ситаглиптин
60-89	Максималната дневна доза е 3 000 mg. Може да се обмисли понижаване на дозата във връзка с влошаването на бъбречната функция.	Максималната дневна доза е 100 mg.
45-59	Максималната дневна доза е 2 000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.	Максималната дневна доза е 100 mg.
30-44	Максималната дневна доза е 1 000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.	Максималната дневна доза е 50 mg.
< 30	Метформин е противопоказан.	Максималната дневна доза е 25 mg.

Чернодробно увреждане

Яволар не трябва да се използва при пациенти с чернодробно увреждане (вижте точка 5.2).

Старческа възраст

Тъй като метформин и ситаглиптин се екскретират чрез бъбреците, Яволар трябва да се използва с повишено внимание при напредване на възрастта. Необходимо е мониториране на бъбречната функция, за да се подпомогне предпазването от свързаната с метформин лактатна ацидоза, най-вече в старческа възраст (вижте точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

Яволар 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. Яволар не е проучван при педиатрични пациенти на възраст под 10 години.

Начин на приложение

Яволар трябва да се приема два пъти дневно с храна за намаляване на нежеланите реакции от страна на стомашно-чревния тракт, свързани с метформин.

4.3 Противопоказания

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

Всеки тип остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетонацидоза).



Диабетна прекома.

Тежка бъбречна недостатъчност (GFR <30 ml/мин) (вижте точка 4.4)

Остри състояния с възможност да изменят бъбречната функция като:

- дехидратация,
- тежка инфекция,
- шок,
- вътресъдово приложение на йодирани контрастни вещества (вижте точка 4.4).

Остро или хронично заболяване, което може да причини хипоксия на тъканите като:

- сърдечна или респираторна недостатъчност,
- скорошен инфаркт на миокарда,
- шок.

Чернодробно увреждане

Остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм.

Кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Ситаглиптин/метформин не трябва да се използва при пациенти с диабет тип 1 и не трябва да си използва 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 приема на ситаглиптин/метформин и други потенциално подозирани лекарствени продукти; ако се потвърди остър панкреатит, приемът на ситаглиптин/метформин не трябва да се възобновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза, много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, най-често настъпва при остро влошаване на бъбречната функция, кардио-респираторно заболяване или сепсис. Натрупването на метформин настъпва при остро влошаване на бъбречната функция и увеличава риска от лактатна ацидоза.

В случай на дехидратация (тежко повръщане, диария, треска или намален прием на течности) трябва временно да се спре приемът на метформин и е препоръчително да се установи връзка с медицински специалист.

Приемът на лекарствени продукти, които могат остро да увредят бъбречната функция (като антихипертензивни средства, диуретици и НСПВС) трябва да се започне с повишено внимание при пациенти, лекувани с метформин. Други рискови фактори за лактатна ацидоза са прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност, недостатъчно контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване и всякакви състояния, свързани с хипоксия, както и едновременната употреба на лекарствени продукти, които могат да причинят лактатна ацидоза (вижте точки 4.3 и 4.5).

Пациентите и/или болногледачите трябва да бъдат информирани за риска от лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнея, коремна болка, мускулни крампи, астения и хипотермия, последвани от кома. В случай на съмнение за симптоми пациентът



трябва да спре приема на метформин и незабавно да потърси лекарска помощ. Диагностичните лабораторни находки са понижено кръвно рН (<7,35), повишени нива на плазмения лактат (>5 mmol/l) и повишена анионна разлика и съотношение лактат/пируват.

Бъбречна функция

Преди започване на лечението трябва да се направи оценка на стойностите на GFR и редовно след това (вижте точка 4.2). Ситаглиптин/метформин са противопоказани при пациенти с GFR < 30 ml/мин и трябва да бъде временно спряно при наличие на състояния, които променят бъбречната функция (вижте точка 4.3).

Хипогликемия

Пациенти, получаващи ситаглиптин/метформин в комбинация със сулфонилурейя или с инсулин, може да са изложени на риск от хипогликемия. Следователно, може да е необходимо намаляване на дозата на сулфонилурейята или на инсулина.

Реакции на свръхчувствителност

Има постмаркетингови съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност при пациенти, лекувани със ситаглиптин. Тези реакции включват анафилаксия, ангиоедем и ексфолиативни състояния на кожата, включително синдром на Stevens-Johnson. Началото на тези реакции настъпва в рамките на първите три месеца от започване на лечението със ситаглиптин, някои случаи настъпват след първата доза. Ако се подозира реакция на свръхчувствителност, приемът на ситаглиптин/метформин трябва да се прекрати, трябва да се оценят други потенциални причини на събитието и трябва да се назначи алтернативно лечение на диабета (вижте точка 4.8).

Булозен пемфигоид

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

Операция

Ситаглиптин/метформин трябва да се спре по време на операция под обща, спинална или епидурална анестезия. Лечението може да бъде възобновено не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяването на храненето през уста, и при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна.

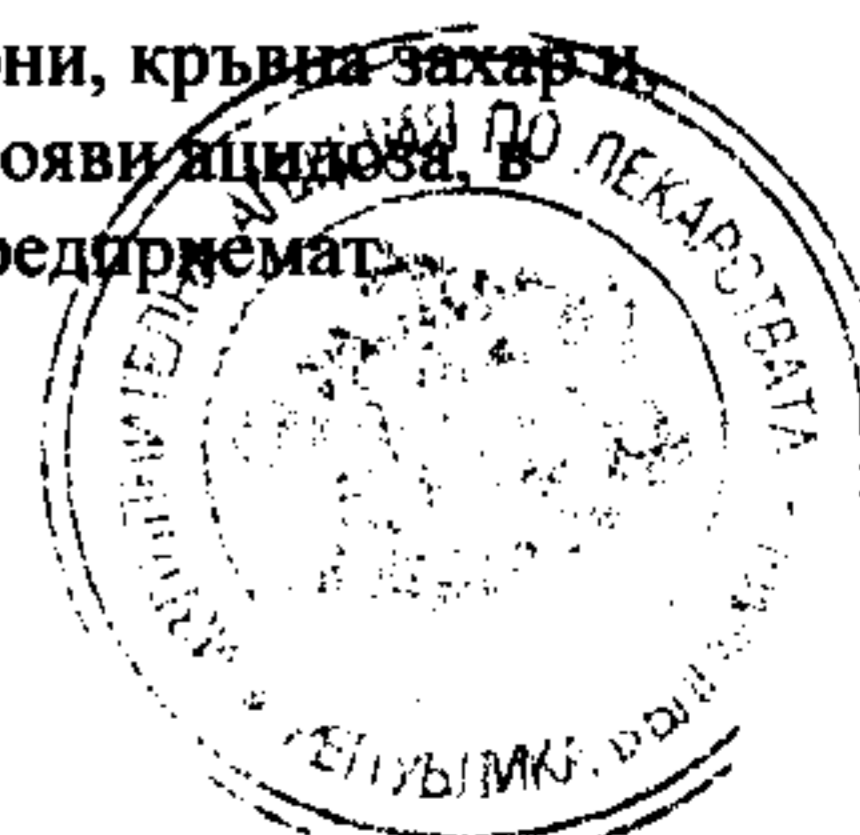
Приложение на йодирани контрастни вещества

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до контраст-индуцирана нефропатия, водеща до натрупването на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза. Ситаглиптин/метформин трябва да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна (вижте точки 4.3 и 4.5).

Промяна в клиничния статус на пациенти с контролиран диабет тип 2

Пациенти с диабет тип 2, преди това добре контролиран със ситаглиптин/метформин, които развиват отклонения в лабораторни показатели или клинично заболяване (най-вече неясно или слабо дефинирано заболяване), трябва незабавно да се оценят за наличие на кетоацидоза или лактатна ацидоза. Оценката трябва да включва серумни електролити и кетони, кръвна захар и ако се налага, рН на кръвта, нива на лактат, пируват и метформин. Ако се появи ацидоза, в която и да е форма, лечението трябва да се спре незабавно и трябва да се предприемат подходящи противодействащи мерки.

Дефицит на витамин В12



Метформин може да намали серумните нива на витамин В12. Рискът от ниски нива на витамин В12 се увеличава с увеличаване на дозата метформин, продължителността на лечението и/или при пациенти с рискови фактори, за които е известно, че причиняват дефицит на витамин В12. В случай на съмнение за дефицит на витамин В12 (като анемия или невропатия), серумните нива на витамин В12 трябва да се проследяват. Периодично проследяване на витамин В12 може да се наложи при пациенти с рискови фактори за дефицит на витамин В12. Терапията с метформин трябва да продължи, докато се понася добре и не е противопоказана, и да се осигури подходящо коригиращо лечение за дефицит на витамин В12 в съответствие с настоящите клинични насоки.

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

Едновременното многократно прилагане на ситаглиптин (50 mg два пъти дневно) и метформин (1 000 mg два пъти дневно) не е променило значително фармакокинетиката както на ситаглиптин, така и на метформин при пациенти с диабет тип 2.

Не са извършвани проучвания за фармакокинетични лекарствени взаимодействия със ситаглиптин/метформин; обаче такива проучвания са провеждани с отделните активни вещества, ситаглиптин и метформин.

Не се препоръчва съвместна употреба

Алкохол

Алкохолната интоксикация се свързва с повишен риск от лактатна ацидоза, особено в случаи на гладуване, недохранване или чернодробна недостатъчност.

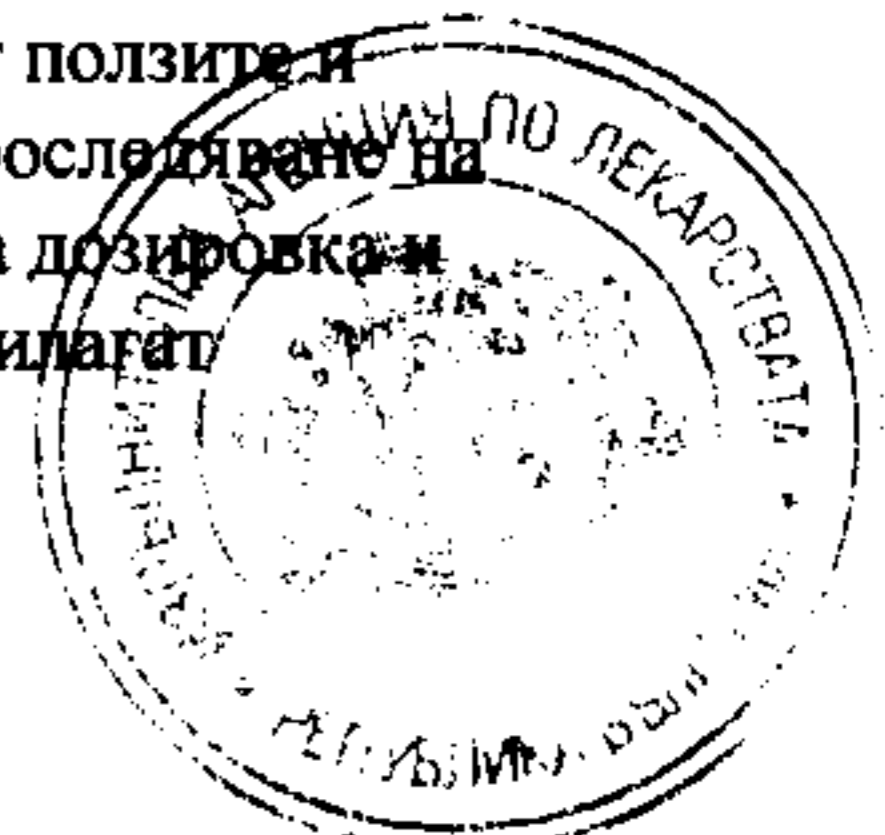
Йодирани контрастни вещества

Ситаглиптин/метформин трябва задължително да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна (вижте точки 4.3 и 4.4).

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Някои лекарствени продукти могат да се отразят неблагоприятно на бъбречната функция, което може да увеличи риска от лактатна ацидоза, например НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа (COX) II, ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, особено бримкови диуретици. При започването или употребата на такива продукти в комбинация с метформин е необходимо внимателно проследяване на бъбречната функция.

Съпътстващата употреба на лекарствени продукти, които повлияват общите транспортни системи в бъбречните тубули, включени в бъбречното елимиране на метформин (напр. инхибитори на органичния катионен транспортер-2 [OCT2]/мултилекарствения и токсин-екструдирещ протеин [Multidrug and toxic compound extrusion, MATE] като ранолазин, вандетаниб, долутегравир и циметидин), могат да повишат системната експозиция на метформин и да увеличат риска от лактатна ацидоза. Трябва да се обмислят ползите и рисковете от съпътстващата употреба. Трябва да се обмисли внимателно проследяване на гликемичния контрол, адаптиране на дозата в рамките на препоръчителната дозировка и промени в лечението на диабета, когато такива лекарствени продукти се прилагат едновременно.



Глюкокортикоидите (прилагани по системен и локален път) бета-2-агонистите и диуретиците имат присъщо хипергликемично действие. Пациентите трябва да се информират и по-често да измерват кръвната си захар, особено в началото на лечението с такива лекарствени продукти. Ако е необходимо, дозата на антихипергликемичния лекарствен продукт трябва да се адаптира по време на лечение с другия лекарствен продукт и при неговото прекратяване.

АСЕ-инхибиторите могат да понижат нивата на кръвната захар. Ако е необходимо, дозата на антихипергликемичния лекарствен продукт трябва да се адаптира по време на лечението с другия лекарствен продукт и при неговото прекратяване.

Ефекти на други лекарствени продукти върху ситаглиптин

In vitro и клиничните данни описани по-долу предполагат, че рискът от клинично значими взаимодействия при едновременно приложение с други лекарствени продукти е нисък.

In vitro проучвания показват, че основния ензим отговорен за ограничения метаболизъм на ситаглиптин е CYP3A4, с участие на CYP2C8. При пациенти с нормална бъбречна функция, метаболизмът, включително и чрез CYP3A4, играе само малка роля в клирънса на ситаглиптин. Метаболизмът може да играе по-важна роля при елиминирането на ситаглиптин в условия на остро бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (ТБН). Поради тази причина е възможно мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, ритонавир, кларитромицин) да променят фармакокинетиката на ситаглиптин при пациенти с тежко бъбречно увреждане или ТБН. Ефектите на мощните CYP3A4 инхибитори в условия на бъбречно увреждане не са оценявани при клинично проучване.

In vitro проучвания за транспорта показват, че ситаглиптин е субстрат на р-гликопротеина и транспортера на органични аниони-3 (OAT3). OAT3 медирият транспорт на ситаглиптин се инхибира *in vitro* от пробенездид, въпреки че рискът от клинично значими взаимодействия се смята за нисък. Едновременното приложение на OAT3 инхибитори не е оценено *in vivo*.

Циклоспорин

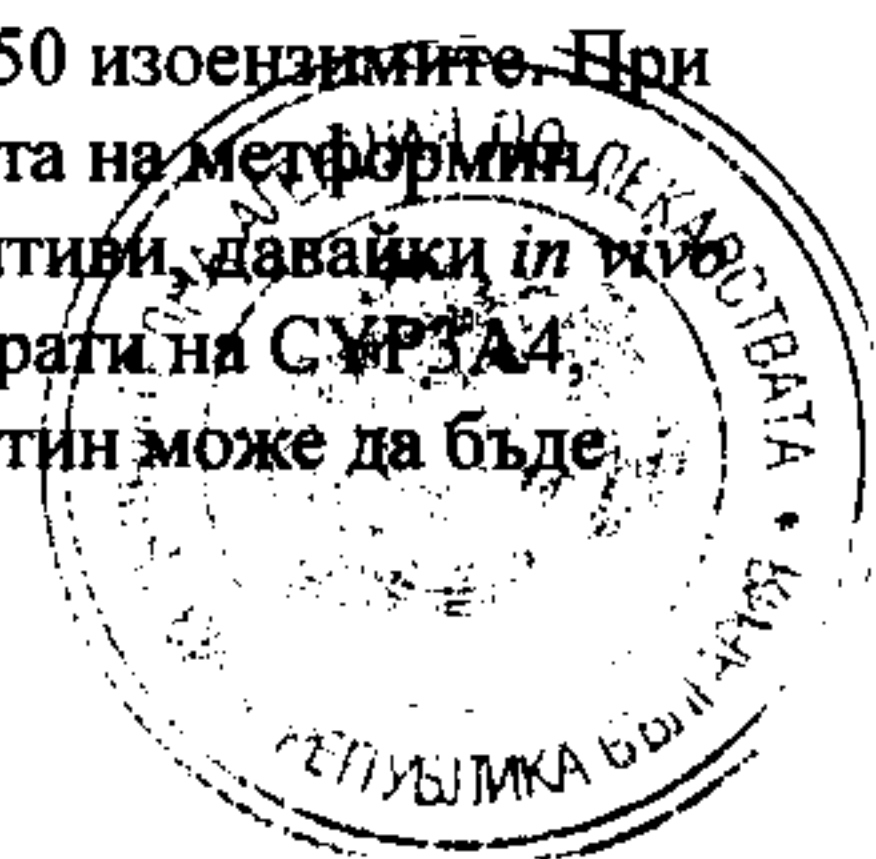
Проведено е проучване за оценяване на ефекта на циклоспорин, мощен инхибитор на р-гликопротеина, върху фармакокинетиката на ситаглиптин. Едновременното приложение на единична перорална доза 100 mg ситаглиптин и единична перорална доза 600 mg циклоспорин повишава AUC и C_{max} на ситаглиптин съответно с приблизително 29% и 68%. Тези промени във фармакокинетиката на ситаглиптин не се смятат за клинично значими. Бъбречният клирънс на ситаглиптин не е значително променен. Следователно, не се очакват значими взаимодействия с други инхибитори на р-гликопротеина.

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 проследявани за такава, когато ситаглиптин и дигоксин се прилагат едновременно.

In vitro данните показват, че ситаглиптин не потиска и не индуцира CYP450 изоензимите. При 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 транспортери 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 от употребата на ситаглиптин при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози ситаглиптин (вижте точка 5.3).

Ограничените данни предполагат, че употребата на метформин при бременни не е свързан с повишен риск от конгенитални малформации. Проучванията с метформин при животни не показват вредни ефекти във връзка с бременността, ембрионалното и феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вижте точка 5.3).

Ситаглиптин/метформин не трябва да се използва по време на бременност. Ако пациентката иска да забременее или ако настъпи бременност, лечението трябва да се прекрати и пациентката да премине на лечение с инсулин възможно най-скоро.

Кърмене

Не са провеждани проучвания при кърмещи животни с комбинираните активни вещества на този лекарствен продукт. При проучвания, провеждани с отделните активни вещества, и ситаглиптин, и метформин се екскретират в млякото на лактиращи плъхове. При хора метформин се екскретира в кърмата в малки количества. Не е известно дали ситаглиптин се екскретира в кърмата. Следователно ситаглиптин/метформин не трябва да се използва при жени, които кърмят (вижте точка 4.3).

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Яволар 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 при ситаглиптин са докладвани случаи на замайване и сънливост.

Освен това, пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от хипогликемия, когато ситаглиптин/метформин се използва в комбинация със сулфонилурейно производно или с инсулин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

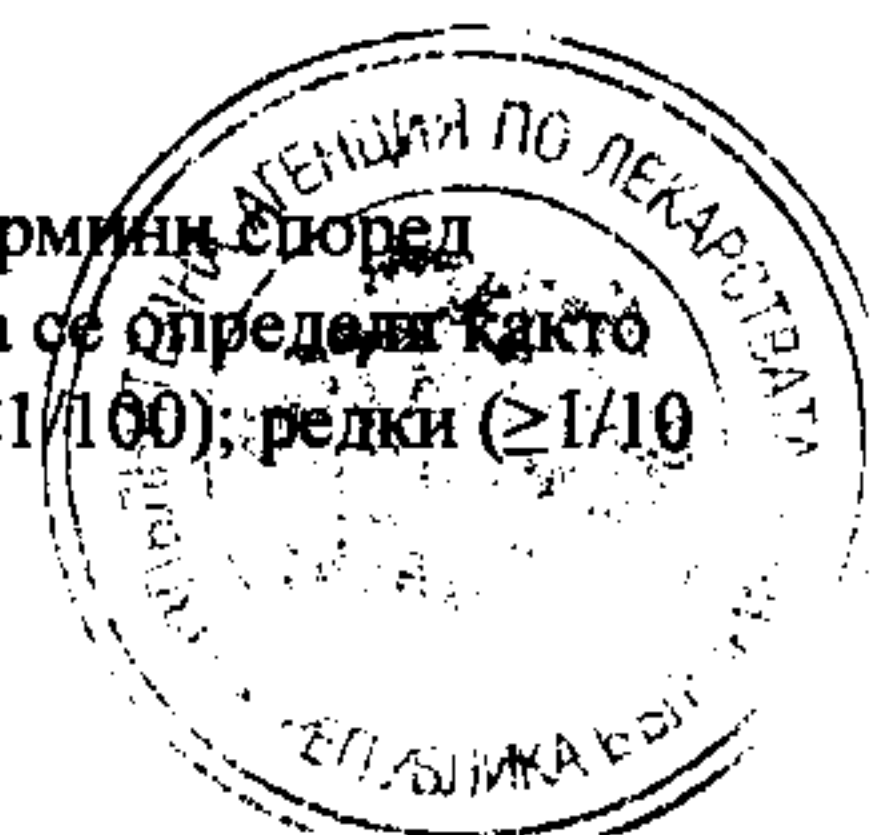
Резюме на профила на безопасност

Няма проведени терапевтични клинични проучвания със ситаглиптин/метформин таблетки, но биоеквивалентността на ситаглиптин/метформин е доказана при едновременното приложение на ситаглиптин и метформин (вижте точка 5.2). Съобщавани са сериозни нежелани реакции, включително панкреатит и реакции на свръхчувствителност. Съобщавана е хипогликемия при комбинация със сулфонилурейно производно (13,8%) и с инсулин (10,9%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Ситаглиптин и метформин

Нежеланите реакции са изброени по-долу с препоръчаните от MedDRA термини според системно-органна класификация и абсолютна честота (Таблица 1). Честотата се определя както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10$



000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000); 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 със ситаглиптин и метформин самостоятелно и при постмаркетинговия опит

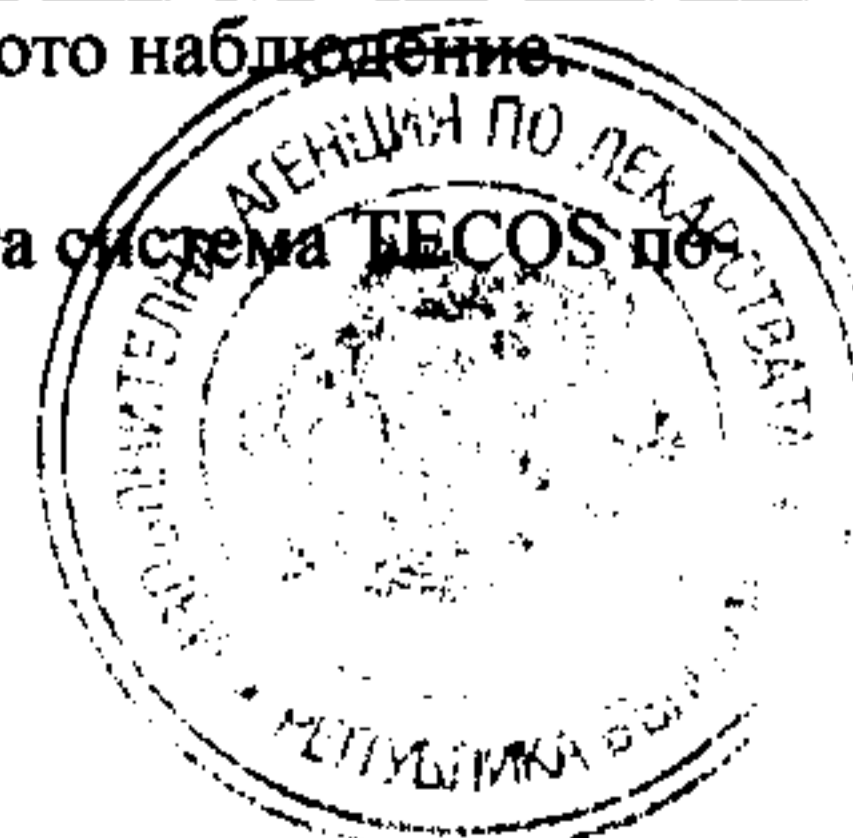
Нежелана реакция	Честота на нежеланата реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	
тромбоцитопения	Редки
Нарушения на имунната система	
реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични отговори*, †	С неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	
хипогликемия †	Чести
намаление на нивата на витамин В12/дефицит †	Чести
Нарушения на нервната система	
сънливост	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
интерстициална белодробна болест*	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	
гадене	Чести
флатуленция	Чести
повръщане	Чести
диария	Нечести
запек	Нечести
болка в горната част на корема	Нечести
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 крайниците*	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



Някои нежелани реакции са наблюдавани по-често при проучвания за комбинирана употреба на ситаглиптин и метформин с други антидиабетни лекарствени продукти в сравнение с проучвания на ситаглиптин и метформин самостоятелно. Те включват хипогликемия (категория на честота „много чести“ със сулфонилурейно производно или инсулин), запек („чести“ със сулфонилурейно производно), периферен оток („чести“ с пиоглитазон) и главоболие и сухота в устата („нечести“ с инсулин).

Ситаглиптин

При проучвания върху монотерапия със ситаглиптин 100 mg веднъж дневно самостоятелно в сравнение с плацебо, съобщените нежелани реакции са главоболие, хипогликемия, запек и замайване.

Сред тези пациенти нежеланите събития, съобщавани независимо от причинно-следствена връзка с лекарствения продукт, с честота най-малко 5%, включват инфекции на горните дихателни пътища и назофарингит. Освен това, са съобщени остеоартрит и болка в крайниците, с честота нечести (> 0,5% по-висока сред участниците, получили ситаглиптин, отколкото тази в контролната група).

Метформин

Стомашно-чревни симптоми са съобщавани много често при клинични проучвания и при постмаркетинговата употреба на метформин. Стомашно-чревните симптоми като гадене, повръщане, диария, болка в корема и загуба на апетит се появяват по-често при започване на лечението и в повечето случаи преминават спонтанно. Допълнителни нежелани реакции, свързани с метформин, включват метален вкус (чести); лактатна ацидоза, нарушения на чернодробната функция, хепатит, уртикария, еритема и сърбеж (много редки). Категориите по честота се основават на наличната информация в Кратката характеристика на продукта на метформин, одобрена в ЕС.

Педиатрична популация

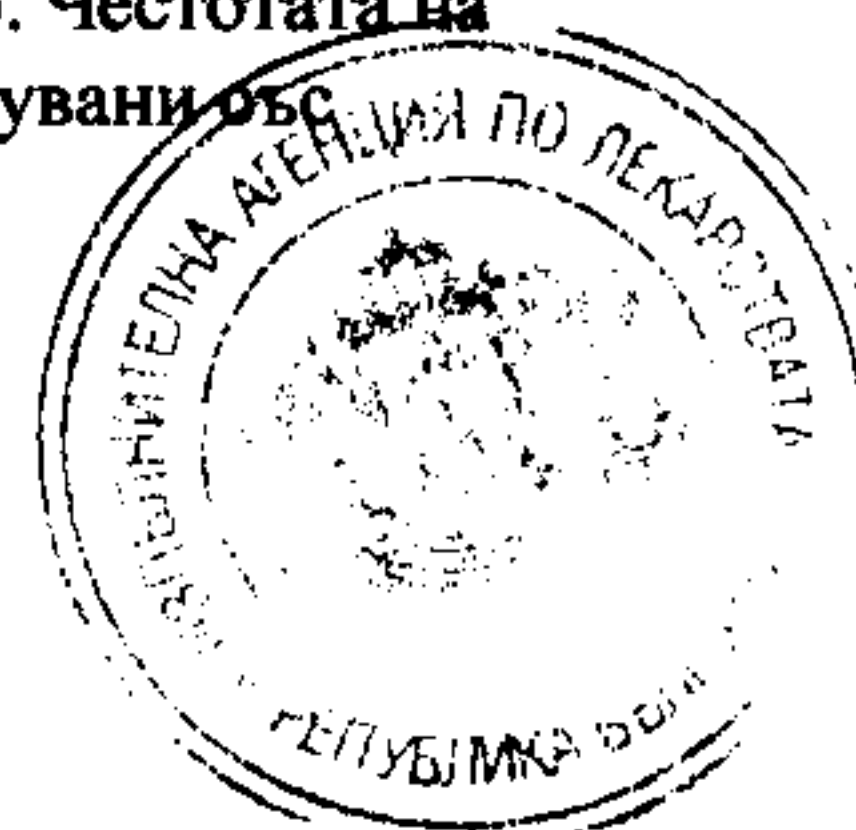
В клинични проучвания със ситаглиптин/метформин при педиатрични пациенти със захарен диабет тип 2 на възраст от 10 до 17 години профилът на нежеланите реакции като цяло е сравним с този, наблюдаван при възрастни. При педиатрични пациенти, които са или не са на основно лечение с инсулин, ситаглиптин се свързва с повишен риск от хипогликемия.

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 7332 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/мин/1,73 m²), и 7339 пациенти на плацебо в intention-to-treat 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 сулфонилурейя 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 сулфонилурейя 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 контролирани клинични проучвания със здрави участници се прилагат еднократни дози до 800 mg ситаглиптин. Минимално удължаване 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.

Голямо предозиране с метформин (или едновременно съществуващ риск от лактатна ацидоза) може да доведе до лактатна ацидоза, която е спешен медицински случай и трябва да се лекува в болница. Най-ефективният метод за отстраняване на лактата и метформина е хемодиализата.

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.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

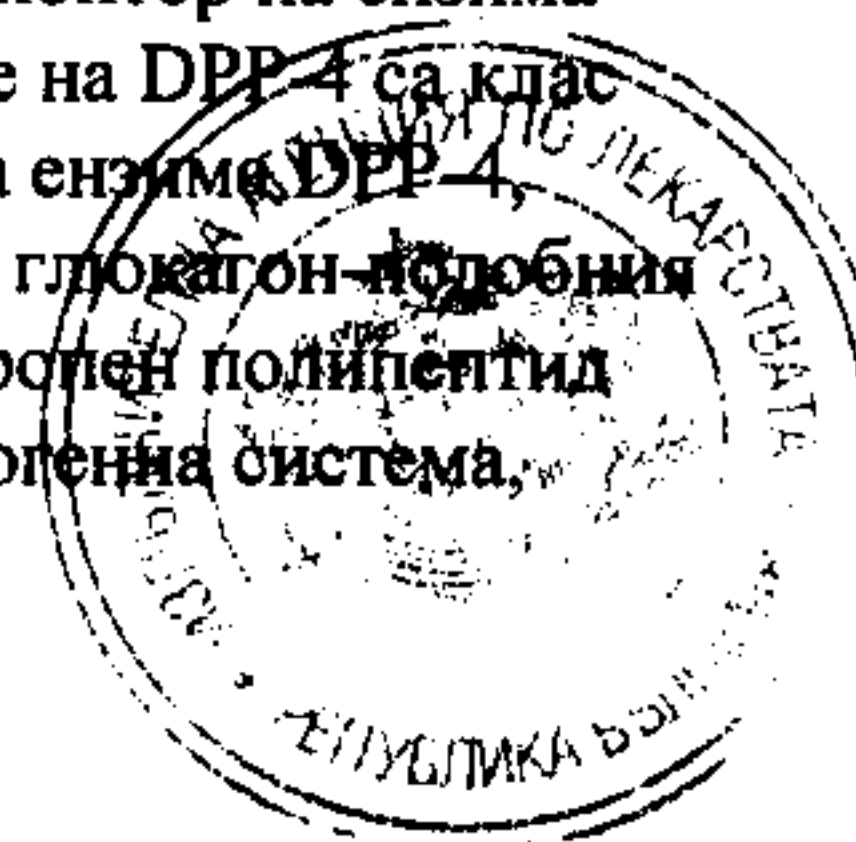
Фармакотерапевтична група: Антидиабетни лекарствени продукти, Комбинации от перорални лекарствени продукти за намаляване на кръвната захар, АТС код: A10BD07

Това е комбинация от два антихипергликемични лекарствени продукта с допълващ се механизъм на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: ситаглиптинов фосфат, дипептидил пептидаза 4 (DPP-4) инхибитор и метформинов хидрохлорид, представител на класа на бигванидините.

Ситаглиптин

Механизъм на действие

Ситаглиптин фосфат е перорално активен, мощен и високоселективен инхибитор на ензима дипептидил пептидаза 4 (DPP-4) за лечение на диабет тип 2. Инхибиторите на DPP-4 са клас вещества, които действат като енхансери на инкретин. Чрез инхибиране на ензима DPP-4, ситаглиптин повишава нивата на два известни активни инкретин хормона, глюкагон-подобния пептид-1 (Glucagon-like peptide 1, GLP-1) и глюкоза-зависимия инсулиноотропен полипептид (Glucose-dependent insulintropic peptide, GIP). Инкретините са част от ендокринната система,



участваща във физиологичната регулация на глюкозната хомеостаза. Когато концентрациите на кръвната захар са нормални или повишени, GLP-1 и GIP засилват синтеза и освобождаването на инсулин от панкреатичните бета-клетки. Освен това, GLP-1 намалява секрецията на глюкагон от панкреатичните алфа клетки, водейки до намалено производство на чернодробна глюкоза. Когато нивата на глюкоза в кръвта са ниски, освобождаването на инсулин не се стимулира и секрецията на глюкагон не се потиска. Ситаглиптин е мощен и високо селективен инхибитор на ензима DPP-4 и не инхибира сходните по структура ензими DPP-8 или DPP-9 в терапевтични концентрации. Ситаглиптин се различава по химична структура и фармакологично действие от аналозите на GLP-1, инсулин, сулфонилурея или меглитиниди, бигванидини, агонисти на активирания от пероксизом пролифератора гама-рецептор (PPAR γ), алфа-глюкозидазни инхибитори и аналози на амилин.

При двудневно проучване при здрави участници, ситаглиптин, приложен самостоятелно, повишава активната GLP-1 концентрация, докато метформин 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 самостоятелно или комбинирано лечение при възрастни пациенти с диабет тип 2.

При клинични проучвания ситаглиптин като монотерапия подобрява гликемичния контрол чрез значително намаление на хемоглобин A1c (HbA1c) и глюкозата на гладно и след хранене. Намалението на плазмената глюкоза на гладно (ПГГ) е наблюдавано на 3-та седмица, първата времева точка, в която е измерена ПГГ. Наблюдаваната честота на хипогликемия при пациенти, лекувани със ситаглиптин е подобна с тази при плацебо. Телесното тегло не се е увеличило спрямо изходните стойности при лечение със ситаглиптин. Наблюдавано е подобрене на сурогатните маркери на функциониране на бета-клетките, в това число НОМА- β (Хомеостазен модел за оценка- β), съотношението на проинсулин към инсулин и показателите за реактивност на бета-клетките при теста за толерантност при често даване на храна.

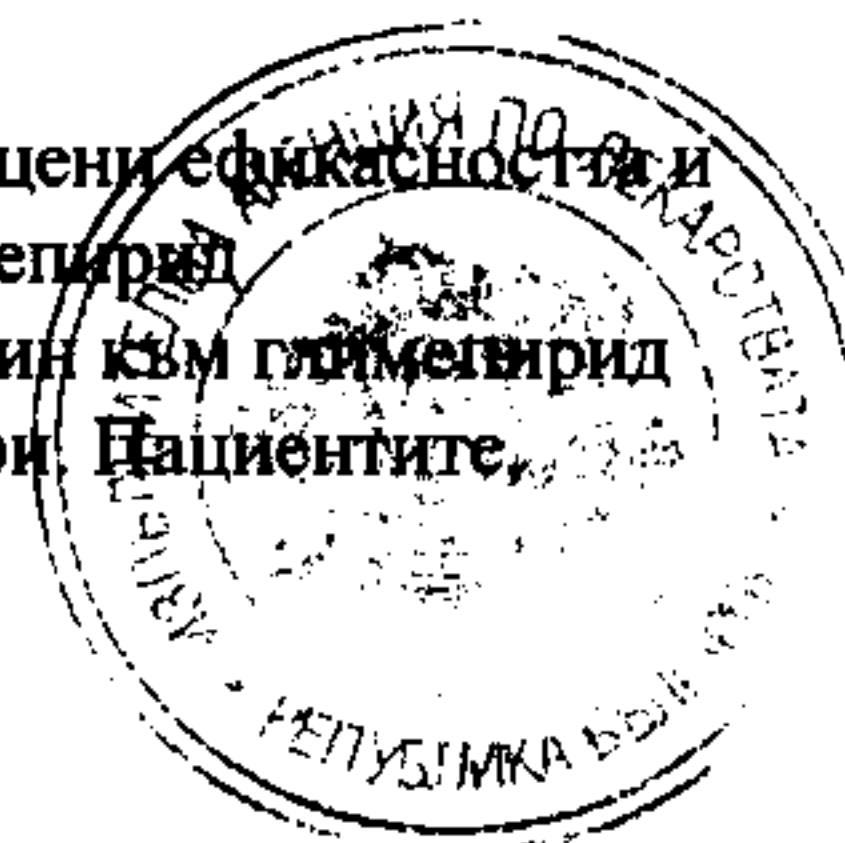
Проучвания със ситаглиптин в комбинация с метформин

При 24-седмично плацебо-контролирано клинично проучване за оценка на ефикасността и безопасността при добавяне на ситаглиптин 100 mg веднъж дневно към съществуващо лечение с метформин, ситаглиптин осигурява значително подобрене на гликемичните параметри в сравнение с плацебо. Промяната спрямо изходните стойности на телесното тегло е подобна при пациенти, лекувани със ситаглиптин спрямо плацебо. При това проучване има подобна честота на случаи на хипогликемия при пациенти, лекувани със ситаглиптин или плацебо.

При 24-седмично плацебо-контролирано факторално проучване на начално лечение ситаглиптин 50 mg два пъти дневно в комбинация с метформин (500 mg или 1 000 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 подобна сред лекуваните групи.

Проучване със ситаглиптин в комбинация с метформин и сулфонилурея

24-седмично плацебо-контролирано клинично проучване е планирано да оцени ефикасността и безопасността на ситаглиптин (100 mg веднъж дневно) прибавен към глимепирид (самостоятелно или в комбинация с метформин). Добавянето на ситаглиптин към глимепирид и метформин осигурява значително подобрене на гликемичните параметри. Пациентите,



лекувани със ситаглиптин, имат слабо повишение на телесното тегло (+1,1 kg) в сравнение с тези, получавали плацебо.

Проучване със ситаглиптин в комбинация с метформин и PPAR γ агонист

26-седмично плацебо-контролирано 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.

Проучване на ситаглиптин в комбинация с метформин и инсулин

24-седмично плацебо-контролирано клинично проучване е предназначено да оцени ефективността и безопасността на ситаглиптин (100 mg веднъж дневно) добавен към инсулин (при стабилна 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 несмесен предварително (междинен/ продължително действащ) инсулин, средната дневна доза е 44,3 U/дневно. Данните от 73% от пациентите, които са приемали метформин, са представени в Таблица 2. Добавянето на ситаглиптин към инсулин осигурява значително подобрение на гликемичните параметри. Няма значителна промяна в телесното тегло от изходното ниво в двете групи.

*Таблица 2: Резултати за HbA1c при плацебо-контролирани проучвания с комбинирано лечение със ситаглиптин и метформин**

Проучване	Средни стойности на изходно ниво HbA1c (%)	Средна промяна спрямо изходно ниво HbA1c (%)	Коригирана, спрямо плацебо, средна промяна на HbA1c (%) (95% CI)
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 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)
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, добавен към фонова терапия с инсулин + метформин % (N=223)	8,7	-0,7§	-0,5§,‡ (-0,7, -0,4)
Начално лечение (два пъти дневно) %: ситаглиптин 50 mg +	8,8	-1,4†	-1,6†,‡ (-1,8, -1,4)



Проучване	Средни стойности на изходно ниво HbA1c (%)	Средна промяна спрямо изходно ниво HbA1c (%)	Коригирана, спрямо плацебо, средна промяна на HbA1c (%) (95% CI)
метформин 500 mg (N=183)			
Начално лечение (два пъти дневно) %: ситаглиптин 50 mg + метформин 1 000 mg (N=178)	8,8	-1,9†	-2,1†,‡ (-2,3, -1,8)

* 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.

‡ $p < 0.001$ compared to placebo or placebo + combination treatment. в сравнение с плацебо или плацебо + комбинирано лечение.

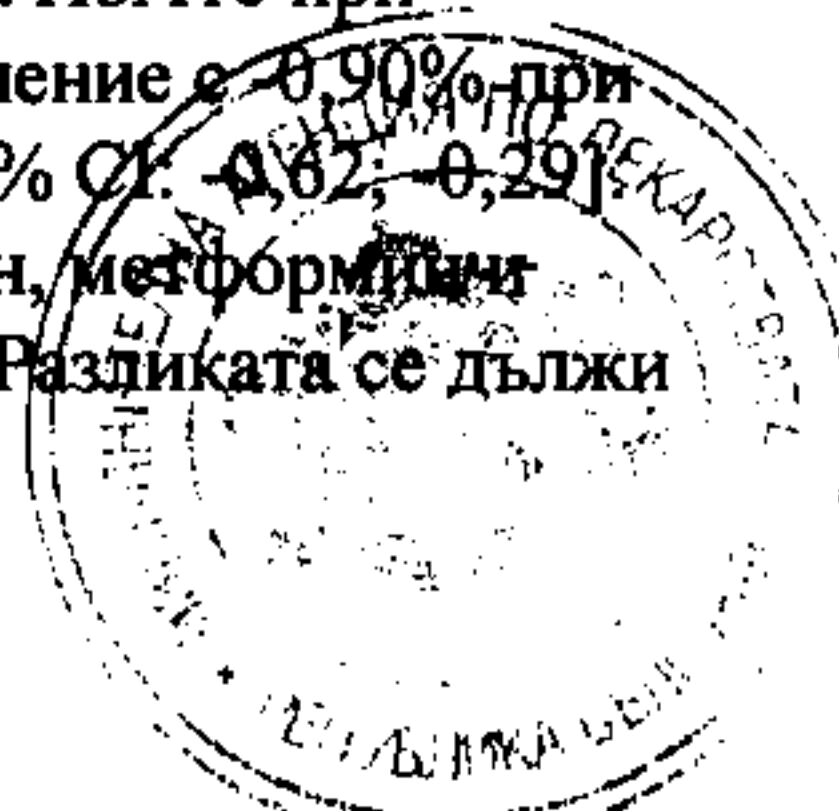
% HbA1c (%) на 24-та седмица.

¶ HbA1c (%) на 26-та седмица.

§ Най-малките средни квадрати са коригирани за употребата на инсулин при визита 1 (предварително смесен срещу несмесен предварително [междинен или продължително действащ]) и изходна стойност.

При 52-седмично проучване, сравняващо ефикасността и безопасността при добавяне на ситаглиптин 100 mg веднъж дневно или глипизид (сулфонилурейно производно) при пациенти с недобър гликемичен контрол при монотерапия с метформин, ситаглиптин е подобен на глипизид при понижаването на HbA1c (-0,7% средна промяна спрямо изходните стойности през седмица 52, със средна стойност на HbA1c от приблизително 7,5% в двете групи). Средната доза глипизид, използвана в групата за сравнение е 10 mg дневно като приблизително 40% от пациентите се нуждаят от доза глипизид ≤ 5 mg/дневно по време на проучването. Въпреки това, повече пациенти от групата на ситаглиптин са прекъснали лечението поради липса на ефикасност, отколкото в групата на глипизид. Пациентите, лекувани със ситаглиптин, показват значително средно понижаване спрямо изходните стойности на телесното тегло (-1,5 kg) в сравнение със значително покачване на теглото при пациенти получавали глипизид (+1,1 kg). В това проучване отношението проинсулин към инсулин, маркер за ефективността на инсулиновия синтез и освобождаване, се подобрява със ситаглиптин и се влошава при лечение с глипизид. Честотата на хипогликемия в групата на ситаглиптин (4,9 %) е значително по-ниска от тази 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 1500 mg) по време на интензифицирането на инсулиновата терапия. При пациенти, приемащи метформин, изходната стойност на HbA1c е 8,70% 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. При пациентите, приемащи метформин, 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 HbA1c при пациенти, лекувани със ситаглиптин, метформин и инсулин е -1,35% в сравнение с -0,90% при пациенти, лекувани с плацебо, метформин и инсулин, разлика от -0,45% [95% CI: -0,62; -0,29]. Честотата на хипогликемия е 24,9% при пациенти, лекувани със ситаглиптин, метформин и инсулин и 37,8% при пациенти, лекувани с плацебо, метформин и инсулин. Разликата се дължи



основно на по-високия процент пациенти в групата на плацебо, изпитали 3 или повече епизода на хипогликемия (9,1 спрямо 19,8%). Няма разлика в честотата на тежка хипогликемия.

Метформин

Механизъм на действие

Метформин е бигванидин с антихипергликемичен ефект, понижаващ както базалната, така и плазмената глюкоза след хранене. Той не стимулира инсулиновата секреция и следователно не предизвиква хипогликемия.

Метформин може да действа по три механизма:

- чрез намаляване продукцията на чернодробна глюкоза чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата.
- в мускулите, чрез умерено повишаване на инсулиновата чувствителност, подобрявайки периферното поемане и усвояване на глюкоза.
- чрез забавяне на абсорбцията на глюкоза в тънките черва.

Метформин стимулира вътреклетъчния синтез на гликоген чрез въздействие върху гликоген синтетазата. Метформин повишава транспортния капацитет на специфични типове мембранни транспортери на глюкозата (GLUT-1 и GLUT-4).

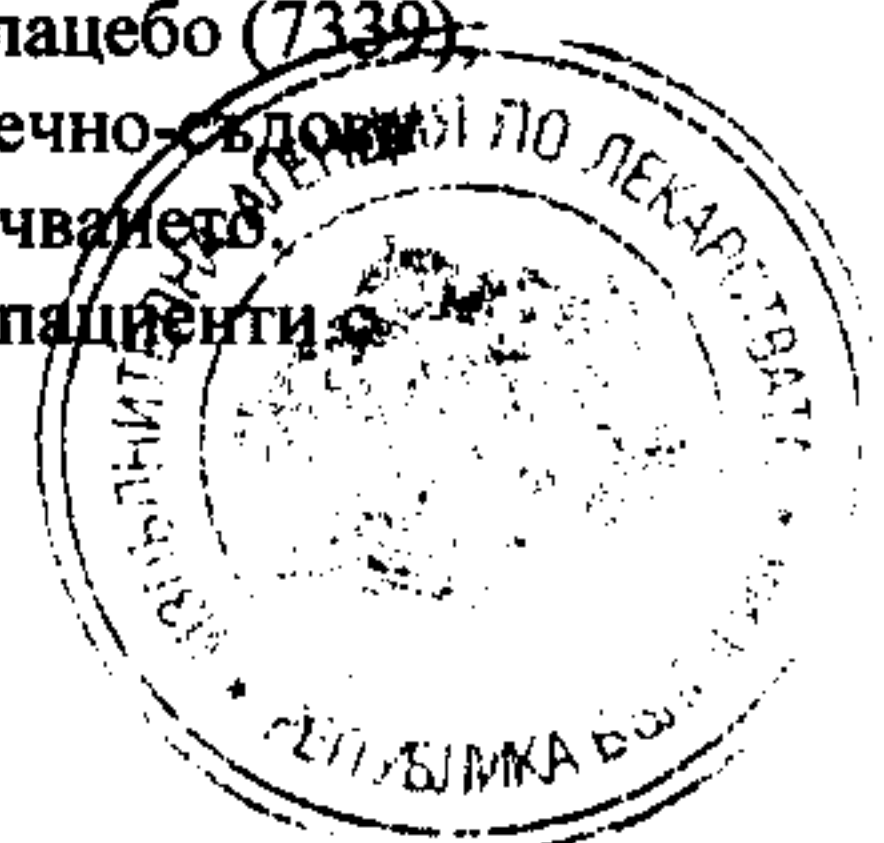
Клинична ефикасност и безопасност

При хората, независимо от действието си върху гликемията, метформин има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. Това се доказва при терапевтични концентрации в контролирани клинични проучвания със средна продължителност или дългосрочни клинични проучвания: метформин намалява общия холестерол, LDLc и нивата на триглицеридите.

Проспективното рандомизирано (United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS) проучване е установило дългосрочната полза от интензивния контрол на кръвната захар при диабет тип 2. Анализът на резултатите при пациентите с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспех с диета самостоятелно показват:

- значително намаление на абсолютния риск на свързаните с диабета усложнения в групата на метформин (29,8 събития/1 000 пациенто-години) спрямо диета самостоятелно (43,3 събития/1 000 пациенто-години), $p=0,0023$ и спрямо групите на комбинация със сулфонилурея и монотерапия с инсулин (40,1 събития/1 000 пациенто-години), $p=0,0034$.
- значително намаление на абсолютния риск от свързаната с диабет смъртност: метформин 7,5 събития/1 000 пациенто-години, диета самостоятелно 12,7 събития/1 000 пациенто-години, $p=0,017$.
- значително намаление на абсолютния риск от общата смъртност: метформин 13,5 събития/1 000 пациенто-години спрямо диета самостоятелно 20,6 събития/1 000 пациенто-години, ($p=0,011$) и спрямо групите комбинирана сулфонилурея и монотерапия с инсулин 18,9 събития/1 000 пациенто-години ($p=0,021$).
- значително намаление на абсолютния риск от миокарден инфаркт: метформин 11 събития/1 000 пациенто-години, диета самостоятелно 18 събития/1 000 пациенто-години, ($p=0,01$).

TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) е рандомизирано проучване при 14 671 пациенти в intention-to-treat популацията с HbA1c $\geq 6,5$ до 8,0 %, с установено сърдечно-съдово заболяване, които получават ситаглиптин (7332) 100 mg дневно (или 50 mg дневно, ако изходните стойности на eGFR са ≥ 30 и < 50 ml/мин/1,73 m²) или плацебо (7339); добавени към обичайните грижи съгласно местните стандарти за HbA1c и сърдечно-съдови рискови фактори. Пациенти с eGFR < 30 ml/мин/1,73 m² не са включени в проучването. Изследваната популация включва 2004 пациенти на възраст ≥ 75 години и 3324 пациенти с бъбречно увреждане (eGFR < 60 ml/мин/1,73 m²).



По време на проучването, общата изчислена средна разлика (Standart deviation, 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; 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-годи ни*	N (%)	Честота на 100 пациенти-годи ни*		
<i>Анализ в Intention-to-Treat популацията</i>						
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, поради нестабилна стенокардия)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		
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
<i>Вторичен резултат</i>						
Сърдечно-съдова смърт	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711



	Ситаглиптин 100 mg		Плацебо		Коефициент на риска (95% CI)	p-стойност†
	N (%)	Честота на 100 пациенти-години*	N (%)	Честота на 100 пациенти-години*		
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 $100 \times$ (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, р-стойностите съответстват на тест за неинфериорност, търсец да покаже, че коефициентът на риска е по-малък от 1,3. За всички други крайни точки р-стойностите съответстват на тест за разликите в коефициент на риска.

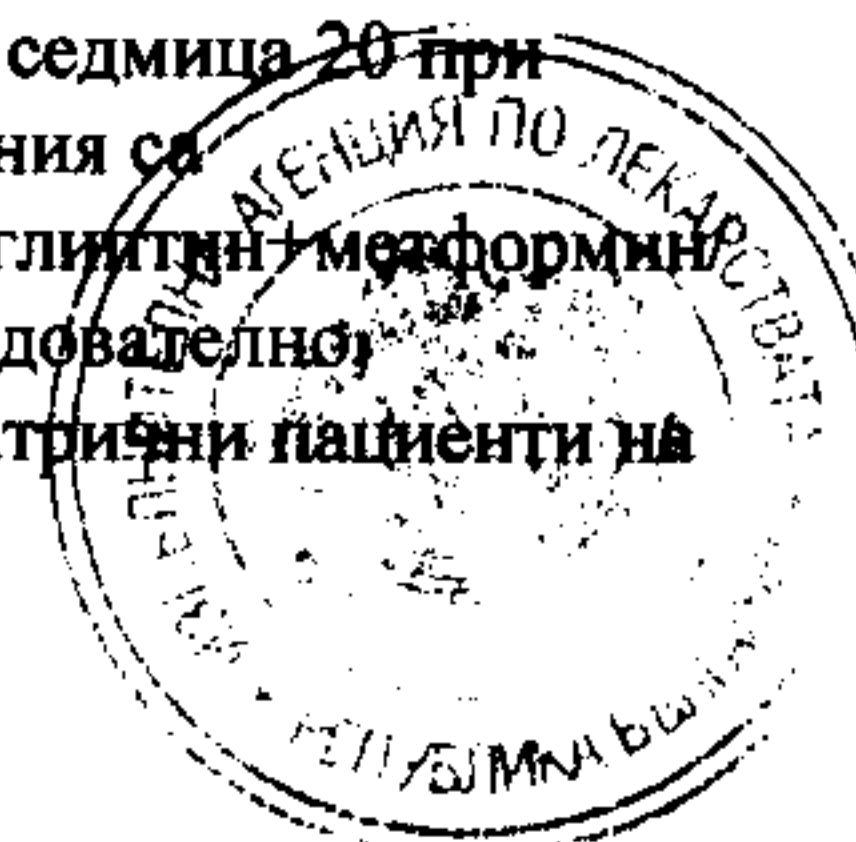
‡ Анализът на хоспитализацията поради сърдечна недостатъчност е коригиран за анамнеза за сърдечна недостатъчност на изходно ниво.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с метформин/ситаглиптин във всички подгрупи на педиатричната популация със захарен диабет тип 2 (вижте точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Безопасността и ефикасността при добавяне на ситаглиптин при педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години с диабет тип 2 и неадекватен гликемичен контрол на метформин, със или без инсулин, са оценени в две проучвания за период от 54 седмици. Добавянето на ситаглиптин (приложен като ситаглиптин+метформин или ситаглиптин+метформин с удължено освобождаване (Extended-release, XR)) е сравнено с добавянето на плацебо към метформин или метформин XR.

Макар и да се демонстрира превъзходство по отношение понижаването на HbA1c за ситаглиптин+метформин/ ситаглиптин+метформин XR над метформин на седмица 20 при сборния анализ от тези две проучвания, резултатите от отделните проучвания са несъвместими. Освен това, не се наблюдава по-висока ефикасност на ситаглиптин+метформин/ ситаглиптин+метформин XR в сравнение с метформин на седмица 54. Следователно комбинацията метформин/ситаглиптин не трябва да се използва при педиатрични пациенти на



възраст от 10 до 17 години поради недостатъчна ефикасност (вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Ситаглиптин/Метформин

Проучванията за биоеквивалентност при здрави участници показват, че ситаглиптин/метформинов комбиниран таблетка са биоеквивалентни на едновременното приложение на ситаглиптин фосфат и метформинов хидрохлорид като отделни таблетки.

Следните данни показват фармакокинетичните свойства на отделните активни вещества на комбинацията.

Ситаглиптин

Абсорбция

След перорално приложение на доза 100 mg на здрави участници, ситаглиптин бързо се абсорбира, с достигане на пикови плазмени концентрации (медиана T_{max}) 1 до 4 часа след приложението, средна плазмена AUC на ситаглиптин 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$, 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, ситаглиптин може да се прилага със или без храна.

Плазмената AUC на ситаглиптин се повишава по дозопропорционален начин. Дозапропорционалност не е установена за C_{max} и C24часа (C_{max} се повишава повече от дозапропорционално, а C24часа се увеличава по-малко от доза-пропорционално).

Разпределение

Средният обем на разпределение в стационарно състояние след еднократна интравенозно приложена доза от 100 mg ситаглиптин на здрави участници 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.

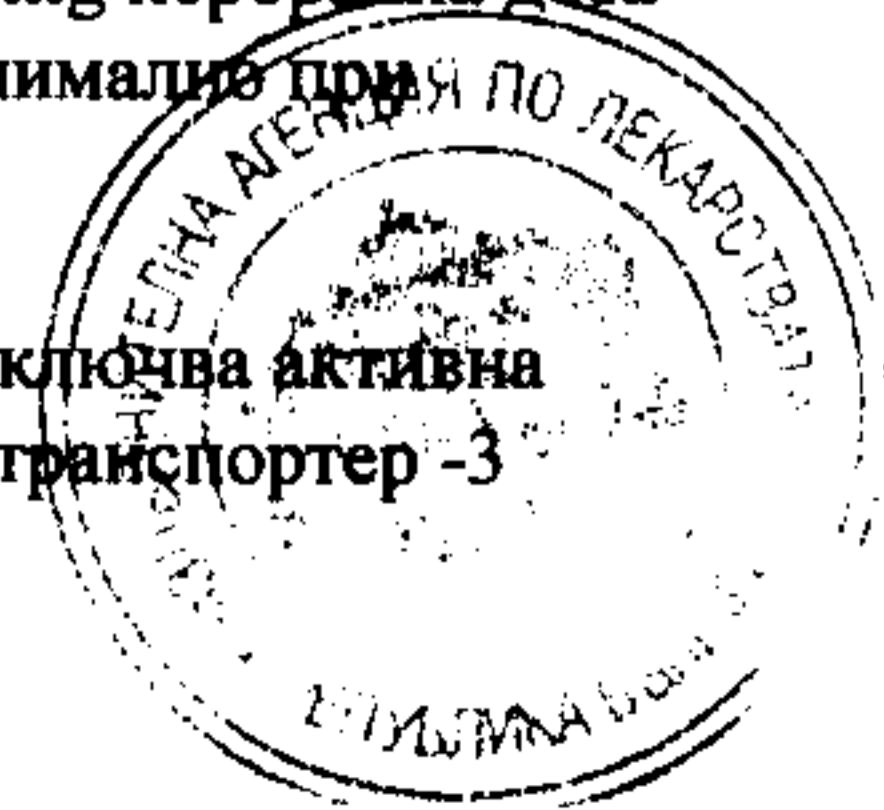
След перорална доза [^{14}C]ситаглиптин, приблизително 16% от радиоактивността се екскретира като метаболити на ситаглиптин. На ниво следи са установени шест метаболита, които не се очаква да допринасят за плазмената DPP-4 инхибиторна активност на ситаглиптин. *In vitro* проучванията показват, че основният 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 [^{14}C]ситаглиптин на здрави участници, приблизително 100% от приложената радиоактивност се елиминира с фекалиите (13%) или урината (87%) до една седмица след приложението на дозата. Привидният краен $t^{1/2}$ 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/мин.

Елиминирането на ситаглиптин става основно чрез бъбречна екскреция и включва активна тубулна секреция. Ситаглиптин е субстрат на човешки 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 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 PEP1/2 транспортерите. *In vitro* ситаглиптин не потиска OAT3 (IC50=160 µM) или р-гликопротеина (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 участници 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 ТБН 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 ТБН), са оценени чрез популационни фармакокинетични анализи.

В сравнение със здрави контроли, плазмената AUC на ситаглиптин се повишава приблизително 1,2 пъти при пациенти с бъбречно увреждане в лека степен (GFR ≥60 до <90 ml/мин) и съответно 1,6 пъти при пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен (GFR ≥45 до <60 ml/мин). 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/мин) и приблизително 4 пъти при пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен (GFR <30 ml/мин), включително пациенти с ТБН на хемодиализа. Ситаглиптин се отстранява умерено при хемодиализа (13,5% за 3- до 4-часова хемодиализна сесия, започваща 4 часа след приложението).

Чернодробно увреждане

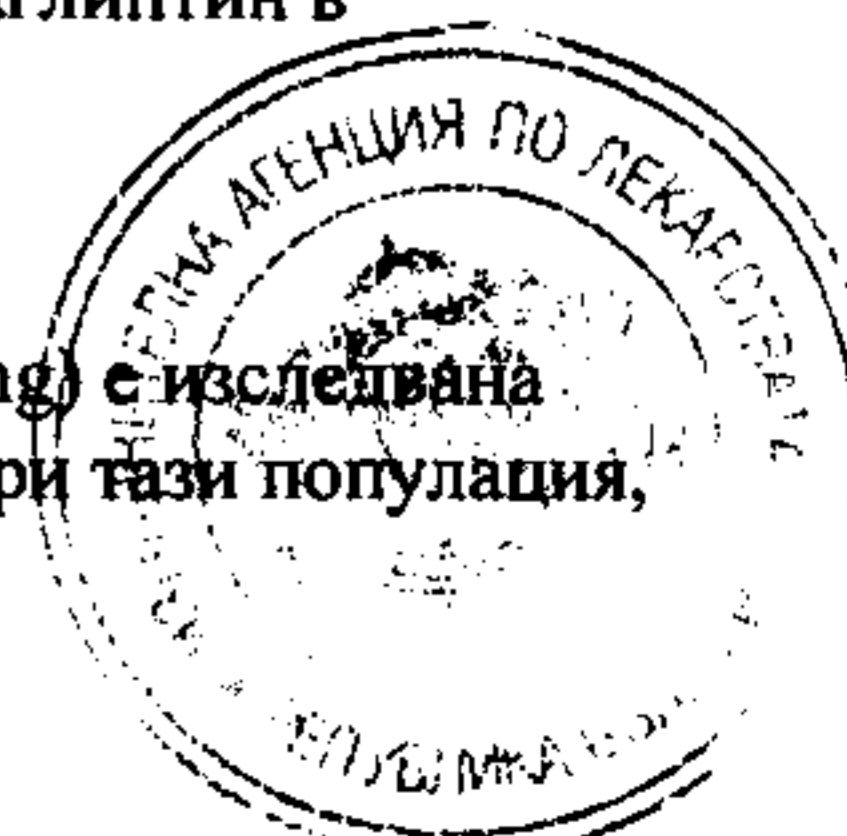
Не е необходима корекция на дозата ситаглиптин при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh ≤9). Няма клиничен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh >9). В същото време, тъй като ситаглиптин се елиминира основно чрез бъбреците, не се очаква тежкото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

Пациенти в старческа възраст

Не се налага корекция на дозата в зависимост от възрастта. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на данни от Фаза I и Фаза II, възрастта не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ситаглиптин. Участниците в старческа възраст (65 до 80 години) имат приблизително 19% по-високи плазмени концентрации на ситаглиптин в сравнение с по-млади участници.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на ситаглиптин (единична доза 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,



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. 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 Фаза I и популяционен фармакокинетичен анализ на данни от Фаза I и Фаза II.

Метформин

Абсорбция

След перорална доза метформин, T_{max} се достига до 2,5 часа. Абсолютната бионаличност на таблетка метформин 500 mg е приблизително 50-60% при здрави участници. След перорална доза, неабсорбираната фракция, открита във фекалиите е 20-30%.

След перорален прием, абсорбцията на метформин е насищаща се и непълна. Смята се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин е нелинейна. При обичайни дози метформин и дозови схеми, плазмените концентрации при стационарно състояние се достигат в рамките на 24-48 часа и като цяло са по-малко от 1 µg/ml. При контролирани клинични проучвания, максималните плазмени нива на метформин (C_{max}) не превишават 5 µg/ml, дори при максимални дози.

Храната намалява степента и слабо забавя абсорбцията на метформин. След приложение на доза от 850 mg се наблюдава 40% по-ниска пикова плазмена концентрация, 25% намаление на AUC и удължаване с 35 min на времето до достигане на пикова плазмена концентрация. Клиничната значимост не е известна.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформин се разпределя в еритроцитите. Кръвният пик е по-нисък от плазмения пик и се появява приблизително по същото време. Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен компартимент на разпределение. Средният V_d варира между 63 – 276 l.

Биотрансформация

Метформин се екскретира непроменен в урината. При хората не са установени метаболити.

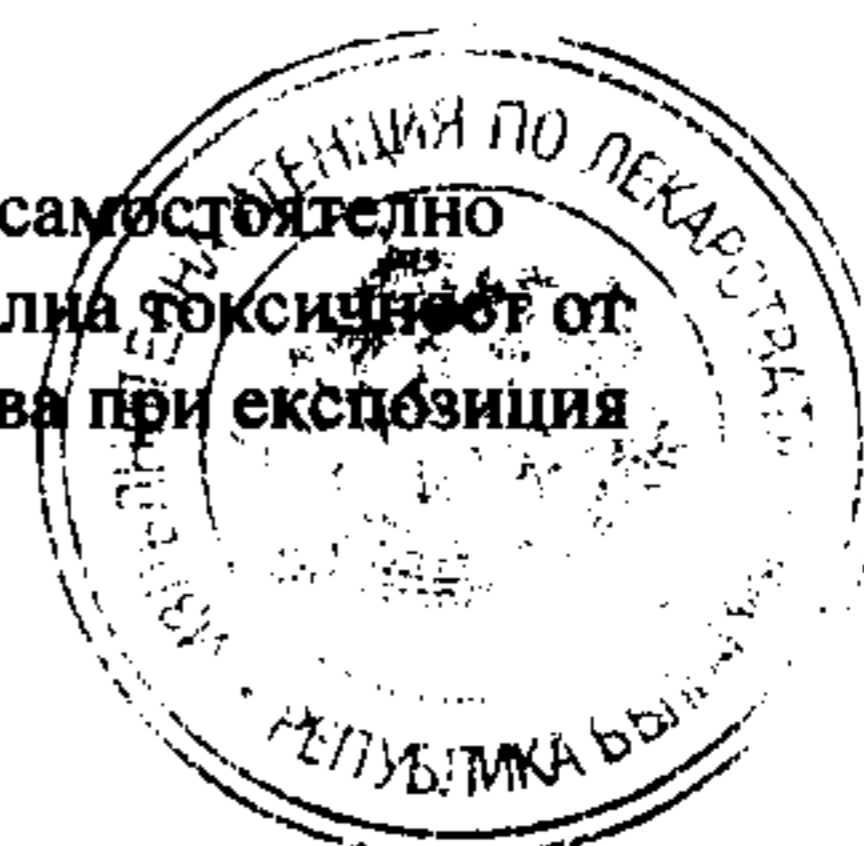
Елиминиране

Бъбречният клирънс на метформин е >400 ml/мин, което показва, че метформин се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорална доза, привидният терминален елиминационен полуживот е приблизително 6,5 h. Когато бъбречната функция е увредена, бъбречният клирънс се намалява в съответствие с този на креатинина и следователно елиминационният полуживот се удължава, което води до повишени нива на метформин в плазмата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания при животни със ситаглиптин/метформин.

При 16-седмични проучвания, в които кучета са третирани или с метформин самостоятелно или с комбинация от метформин и ситаглиптин, не е наблюдавана допълнителна токсичност от комбинацията. NOEL (No observed effect level) в тези проучвания се наблюдава при експозиция



на ситаглиптин приблизително 6 пъти по-висока от тази при хора и при експозиция на метформин приблизително 2,5 пъти по-висока от тази при хора.

Следните данни са находки при проучвания, проведени със ситаглиптин или метформин самостоятелно.

Ситаглиптин

Бъбречна и чернодробна токсичност се наблюдава при гризачи при стойности на системна експозиция 58 пъти по-високи 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, без ефект при тази находка е 58 пъти по-високо, съгласно резултатите от 14-седмично проучване при плъхове. Значението на тези находки 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, 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. 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 ефект е при експозиция 6-кратно по-висока от нивото на клинична експозиция.

Ситаглиптин не показва генотоксичност в хода на предклинични проучвания. Ситаглиптин не е канцерогенен при 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, вследствие на хронична хепатотоксичност при тази висока доза. Поради високата граница на безопасност (19-пъти по-висока при това ниво без ефект), тези неопластични промени не се считат релевантни за хора.

Не са наблюдавани свързани с лечението ефекти върху фертилитета при мъжки и женски плъхове получили ситаглиптин преди и по време на чифтосване.

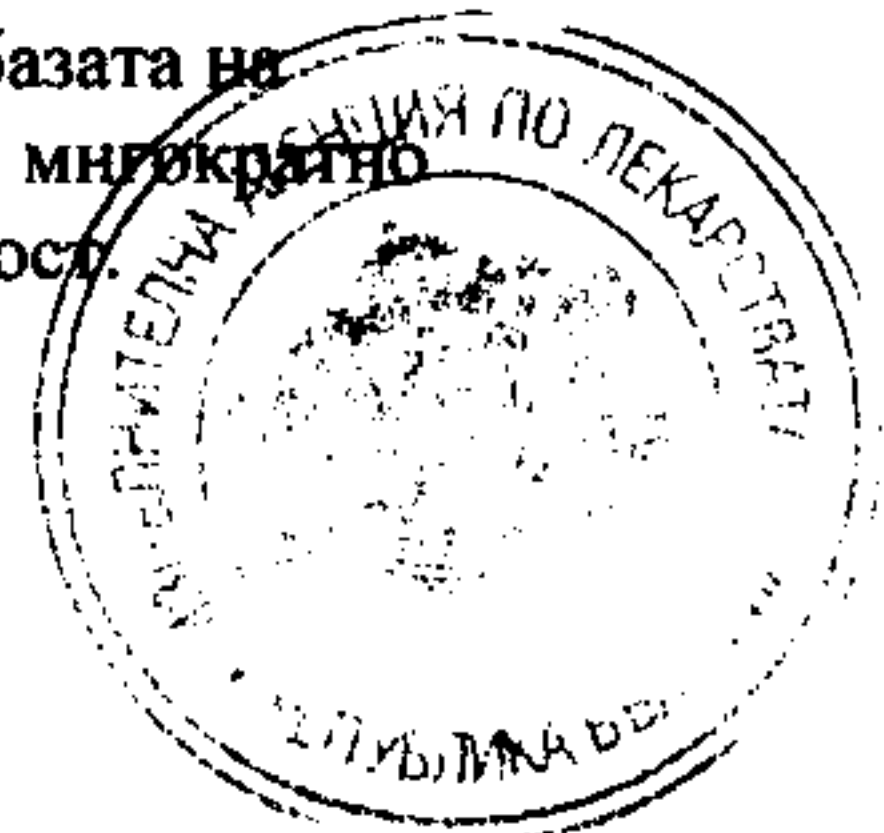
При проучване върху пре-/постнаталното развитие на плъхове ситаглиптин не показва нежелани реакции.

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 лактиращи плъхове (отношение кърма/плазма: 4:1).

Метформин

Предклиничните данни за метформин не разкриват особен риск за хората на базата на конвенционални фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза E460
Повидон E1201
Натриев лаурил сулфат E487
Натриев стеарил фумарат

Филмово покритие:

Поливинилов алкохол – частично хидролизиран E1203
Титанов диоксид E171
Макрогол E1521
Талк E533b
Червен железен оксид E172
Черен железен оксид E172

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.
Съхранявайте блистерите в картонената кутия, за да ги предпазите от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Непрозрачни PVC/PE/PVDC-алуминиеви блистери.
Опаковки от 14, 28, 30, 56, 60, 112, 168, 180, 196 филмирани 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., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Яволар 50 mg/850 mg
Reg. №: 20230125

Яволар 50 mg/1000 mg
Reg. №: 20230126



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

Дата на първо разрешаване: 13 юни 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2024

