CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Maysiglu 25 mg tabletki powlekane
Maysiglu 50 mg tabletki powlekane
Maysiglu 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Maysiglu 25 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg sytagliptyny.

Maysiglu 50 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg sytagliptyny.

Maysiglu 100 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg sytagliptyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Maysiglu 25 mg tabletki powlekane
Różowe, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym znakiem K25 po jednej stronie tabletki (średnica około 7 mm, grubość 2,0 – 3,2 mm).

Maysiglu 50 mg tabletki powlekane
Jasnopomarańczowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie tabletki. Na tabletce jest wygrawerowany znak K po jednej stronie linii podziału i znak 50 po drugiej stronie linii podziału (średnica około 9 mm, grubość 2,8 – 3,8 mm).
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Maysiglu 100 mg tabletki powlekane
Brązowo-pomarańczowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie tabletki. Na tabletce jest wygrawerowany znak K po jednej stronie linii podziału i znak 100 po drugiej stronie linii podziału (średnica około 11 mm, grubość 3,3 – 4,5 mm).
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Maysiglu jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:

w monoterapii:

- u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u

których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.

w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:

- metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;

- pochodną sulfonylomocznika w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonylomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;

- agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPARγ) (tj. tiazolidynedionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPARγ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPARγ w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:

- pochodną sulfonylomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;

- agonistą receptora PPARγ i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPARγ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii.

Produkt leczniczy Maysiglu jest także wskazany do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Dawka sytagliptyny wynosi 100 mg raz na dobę. W przypadku stosowania w skojarzeniu z metforminą i (lub) agonistą receptora PPARγ, należy utrzymać dotychczasową dawkę metforminy i (lub) agonisty receptora PPARγ i jednocześnie stosować produkt leczniczy Maysiglu.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Maysiglu w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub z insuliną, można rozważyć mniejszą dawkę pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Maysiglu, należy przyjąć ją jak najszybciej. Nie należy stosować podwójnej dawki tego samego dnia.

Szczególne populacje
Zaburzenia czynności nerek
Przed zastosowaniem sytagliptyny w skojarzeniu z innym przeciwcukrzycowym produktem leczniczym, należy sprawdzić warunki stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej [GFR] ≥60 do <90 mL/min) nie jest wymagane dostosowywanie dawki.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym (GFR ≥45 do <60 mL/min)

nie jest wymagane dostosowywanie dawki.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym (GFR ≥30 do <45 mL/min) dawka produktu leczniczego Maysiglu wynosi 50 mg raz na dobę.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR ≥15 do <30 mL/min) lub schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*) (GFR <15 mL/min), w tym tych, którzy wymagają stosowania hemodializy lub dializy otrzewnowej, dawka produktu leczniczego Maysiglu wynosi 25 mg raz na dobę. Produkt leczniczy można przyjmować niezależnie od terminu dializy.

Ze względu na konieczność dostosowywania dawki w zależności od czynności nerek zaleca się przeprowadzanie oceny czynności nerek przed zastosowaniem produktu leczniczego Maysiglu, a także okresowo w trakcie leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania sytagliptyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, zatem należy zachować ostrożność (patrz punkt 5.2).

Jednak ze względu na to, że sytagliptyna jest eliminowana głównie przez nerki, nie należy się spodziewać, aby ciężkie zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na farmakokinetykę sytagliptyny.

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w zależności od wieku.

Dzieci i młodzież
Sitagliptyny nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat ze względu na niewystarczającą skuteczność. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania sitagliptyny u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Maysiglu można przyjmować z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne
Nie należy stosować produktu leczniczego Maysiglu u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Ostre zapalenie trzustki
Stosowanie inhibitorów DPP-4 wiąże się z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: uporczywym, silnym bólu brzucha. Po odstawieniu sytagliptyny (z leczeniem wspomagającym lub bez) zaobserwowano ustąpienie zapalenia trzustki, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki i (lub) zgonu. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy odstawić produkt leczniczy Maysiglu oraz inne potencjalnie budzące wątpliwości produkty lecznicze. W przypadku potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Maysiglu. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Hipoglikemia w stosowaniu skojarzonym z innymi przeciwhiperglikemicznymi produktami leczniczymi
W badaniach klinicznych z zastosowaniem sytagliptyny w monoterapii i w skojarzeniu z produktami leczniczymi, o których nie wiadomo, czy powodują hipoglikemię (np. metforminą i (lub) agonistą receptora PPARγ), częstość występowania hipoglikemii obserwowana podczas przyjmowania sytagliptyny była podobna do częstości występowania hipoglikemii u pacjentów przyjmujących placebo. Hipoglikemia była obserwowana podczas stosowania sytagliptyny w skojarzeniu z insuliną lub z pochodną sulfonylomocznika. Z tego względu można rozważyć mniejszą dawkę pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek
Sytagliptyna wydalana jest przez nerki. U pacjentów z GFR <45 mL/min, a także u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wymagających stosowania hemodializy lub dializy otrzewnowej zaleca się zmniejszenie dawki sytagliptyny w celu uzyskania w osoczu stężenia zbliżonego do tego, jakie stwierdza się u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Przed zastosowaniem sytagliptyny w skojarzeniu z innym przeciwcukrzycowym produktem leczniczym, należy sprawdzić warunki stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Reakcje nadwrażliwości
Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów leczonych sytagliptyną. Reakcje te obejmują anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy oraz złuszczające choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona. Początek tych reakcji występował w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a w przypadku kilku zgłoszeń – po pierwszej dawce. W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Maysiglu. Należy zbadać inne możliwe przyczyny zdarzenia oraz zastosować alternatywną metodę leczenia cukrzycy.

Pemfigoid pęcherzowy
W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie pemfigoidu pęcherzowego u pacjentów przyjmujących inhibitory DPP-4, w tym sytagliptynę. W przypadku podejrzenia pemfigoidu pęcherzowego należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Maysiglu.

Substancje pomocnicze
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na sytagliptynę
Dane kliniczne opisane poniżej wskazują, że ryzyko wystąpienia znaczących klinicznie interakcji z jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi jest niewielkie.

Badania w warunkach *in vitro* wykazały, że głównym enzymem odpowiedzialnym za ograniczenie metabolizmu sytagliptyny jest CYP3A4 ze współudziałem CYP2C8. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek metabolizm, także z udziałem CYP3A4, ma tylko niewielki wpływ na klirens sytagliptyny. Metabolizm może być bardziej istotny w eliminacji sytagliptyny w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*). Z tego względu istnieje możliwość, że silnie działające inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir, klarytromycyna) mogą zmieniać farmakokinetykę sytagliptyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek. Wpływ silnie działających inhibitorów CYP3A4 w przypadku zaburzeń czynności nerek nie był oceniany w

badaniach klinicznych.

Badania transportu leku w warunkach *in vitro* wykazały, że sytagliptyna jest substratem dla glikoproteiny p oraz transportera anionów organicznych-3 (ang. OAT3). Transport sytagliptyny, w którym pośredniczy OAT3, hamowany był w warunkach *in vitro* przez probenecyd, chociaż ryzyko wystąpienia znaczących klinicznie interakcji uznawane jest za niewielkie. Jednoczesne stosowanie inhibitorów OAT3 nie było oceniane w warunkach *in vivo*.

Metformina: Jednoczesne stosowanie metforminy w wielokrotnych dawkach wynoszących 1000 mg dwa razy na dobę z sytagliptyną w dawce 50 mg nie powodowało znaczącej zmiany farmakokinetyki sytagliptyny u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Cyklosporyna: Przeprowadzono badanie w celu określenia wpływu cyklosporyny, silnego inhibitora glikoproteiny p, na farmakokinetykę sytagliptyny. Jednoczesne podanie sytagliptyny w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 100 mg z cyklosporyną w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 600 mg zwiększało wartość AUC oraz C_{max} sytagliptyny odpowiednio o około 29% i 68%. Takich zmian farmakokinetyki sytagliptyny nie uznano za istotne klinicznie. Klirens nerkowy sytagliptyny nie uległ znaczącej zmianie. Z tego względu nie należy spodziewać się znaczących interakcji z innymi inhibitorami glikoproteiny p.

Wpływ sytagliptyny na inne produkty lecznicze
Digoksyna: Sytagliptyna miała niewielki wpływ na stężenie digoksyny w osoczu krwi. W wyniku stosowania przez 10 dni digoksyny w dawce 0,25 mg jednocześnie z sytagliptyną w dawce 100 mg na dobę osoczowe AUC dla digoksyny zwiększyło się przeciętnie o 11%, a osoczowe wartości C_{max} 18%. Nie zaleca się dostosowywania dawki digoksyny, jednak w przypadku jednoczesnego stosowania sytagliptyny i digoksyny należy monitorować pacjentów, u których istnieje ryzyko zatrucia digoksyną.

Dane z badań *in vitro* wskazują, że sytagliptyna nie hamuje ani nie indukuje izoenzymów CYP450. W badaniach klinicznych sytagliptyna nie powodowała znaczących zmian farmakokinetyki metforminy, gliburydu, symwastatyny, rozyglitazonu, warfaryny czy doustnych leków antykoncepcyjnych, wskazując na niewielką możliwość wchodzenia w interakcje z substratami CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i transporterem kationów organicznych (ang. OCT) w warunkach *in vivo*. Sytagliptyna może być słabym inhibitorem glikoproteiny p w warunkach *in vivo*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania sytagliptyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję w przypadku stosowania dużych dawek (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Z powodu braku danych dotyczących stosowania u ludzi nie należy stosować produktu leczniczego Maysiglu w okresie ciąży.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy sytagliptyna przenika do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały, że sytagliptyna przenika do mleka samic zwierząt. Produkt leczniczy Maysiglu nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność
W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność u samców i samic zwierząt. Brak danych dotyczących wpływu sytagliptyny na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Maysiglu nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Niemniej jednak, podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

należy wziąć pod uwagę, że zgłaszano występowanie zawrotów głowy i senności.

Ponadto należy poinformować pacjenta o ryzyku wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania produktu leczniczego Maysiglu w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika lub z insuliną.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Zgłaszano ciężkie działania niepożądane, w tym zapalenie trzustki i reakcje nadwrażliwości. Zgłaszano występowanie hipoglikemii podczas stosowania produktu w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika (4,7–13,8%) i insuliną (9,6%) (patrz punkt 4.4).

Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym
Działania niepożądane podano poniżej (Tabela 1) według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania określono jako występujące: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych określona w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych sytagliptyny w monoterapii i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Działanie niepożądane	**Częstość występowania działania niepożądanego**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
trombocytopenia	rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	
reakcje nadwrażliwości, w tym odpowiedzi anafilaktyczne[*,†]	częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
hipoglikemia[†]	często
Zaburzenia układu nerwowego	
ból głowy	często
zawroty głowy	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
śródmiąższowa choroba płuc[*]	częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	
zaparcia	niezbyt często
wymioty[*]	częstość nieznana
ostre zapalenie trzustki[*,†,‡]	częstość nieznana
martwicze lub krwotoczne zapalenie trzustki ze skutkiem śmiertelnym lub bez[*,†]	częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
świąd[*]	niezbyt często
obrzęk naczynioruchowy[*,†]	częstość nieznana
wysypka[*,†]	częstość nieznana

pokrzywka[*,†]	częstość nieznana
zapalenie naczyń skóry[*,†]	częstość nieznana
złuszczające choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona[*, †]	częstość nieznana
pemfigoid pęcherzowy[*]	częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
bóle stawów[*]	częstość nieznana
bóle mięśni[*]	częstość nieznana
ból pleców[*]	częstość nieznana
artropatia[*]	częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
zaburzenia czynności nerek[*]	częstość nieznana
ostra niewydolność nerek[*]	częstość nieznana

[*] Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

[†] **Patrz punkt 4.4.**

[‡] Patrz *Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS*, poniżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Oprócz przedstawionych powyżej działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego, działania niepożądane zgłaszane niezależnie od związku przyczynowego z produktem leczniczym występowały z częstością, co najmniej 5% i u pacjentów leczonych sytagliptyną obejmowały zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenie błony śluzowej nosogardła. Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane niezależnie od związku przyczynowego z produktem leczniczym, które występowały częściej u pacjentów leczonych sytagliptyną (bez osiągnięcia poziomu 5%, ale występujące z częstością o 0,5% większą u pacjentów leczonych sytagliptyną niż w grupie kontrolnej), obejmowały zapalenia kości i stawów oraz ból kończyn.

Obserwowano większą częstość występowania niektórych działań niepożądanych przy stosowaniu sytagliptyny w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi w porównaniu z badaniami sytagliptyny stosowanej w monoterapii. Obejmowały one hipoglikemię (działanie niepożądane występowało bardzo często w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonylomocznika i metforminą), grypę (często przy stosowaniu z insuliną (zarówno z metforminą, jak i bez niej)), nudności i wymioty (często przy stosowaniu z metforminą), wzdęcia (często przy stosowaniu z metforminą lub pioglitazonem), zaparcia (często w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonylomocznika i metforminą), obrzęki obwodowe (często przy stosowaniu z pioglitazonem oraz w leczeniu skojarzonym z pioglitazonem i metforminą), senność i biegunkę (niezbyt często przy stosowaniu z metforminą) oraz suchość w ustach (niezbyt często przy stosowaniu z insuliną (zarówno z metforminą, jak i bez niej)).

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem sitagliptyny u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 w wieku od 10 do 17 lat profil działań niepożądanych był porównywalny do profilu obserwowanego u dorosłych.

Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS

Do badania TECOS (ang. TECOS, *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*), oceniającego wpływ sytagliptyny na układ sercowo-naczyniowy włączono 7332 pacjentów leczonych sytagliptyną w dawce 100 mg na dobę (lub 50 mg na dobę, jeśli wartość początkowa eGFR wynosiła $\geq$30 i <50 mL/min/1,73 m^2) oraz 7339 pacjentów z populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem otrzymujących placebo. Obie metody leczenia stosowano jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem zmierzającym do regionalnych docelowych wartości dla HbA_{1c} i czynników

ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. CV, *Cardiovascular*). Całkowita częstość występowania ciężkich działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących sytagliptynę była podobna do tej obserwowanej u pacjentów otrzymujących placebo.

W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem wśród pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia badania stosowali insulinę i (lub) sulfonylomocznik częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w grupie pacjentów leczonych sytagliptyną wynosiła 2,7% i 2,5% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Wśród pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia badania nie stosowali insuliny i (lub) sulfonylomocznika, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w grupie pacjentów leczonych sytagliptyną wynosiła 1,0% i 0,7% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania obiektywnie potwierdzonych przypadków zapalenia trzustki w grupie pacjentów leczonych sytagliptyną wynosiła 0,3% i 0,2% w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy
W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych osób i z grupą kontrolną sytagliptyna była podawana w pojedynczych dawkach wynoszących do 800 mg. W jednym badaniu z zastosowaniem sytagliptyny w dawce wynoszącej 800 mg obserwowano minimalne wydłużenie odstępu QTc, którego nie uznano za istotne klinicznie. Nie ma doświadczeń dotyczących stosowania w badaniach klinicznych dawek większych niż 800 mg. W badaniach fazy I z zastosowaniem dawek wielokrotnych nie stwierdzono żadnych klinicznych działań niepożądanych zależnych od dawki w przypadku podawania sytagliptyny w dawkach do 600 mg na dobę w okresach do 10 dni i 400 mg na dobę w okresach do 28 dni.

Leczenie
W przypadku przedawkowania uzasadnione jest zastosowanie zwykłych środków wspomagających, np. usunięcie niewchłoniętego produktu leczniczego z przewodu pokarmowego, obserwacja kliniczna (w tym wykonanie elektrokardiogramu) oraz, jeśli zajdzie potrzeba, leczenie objawowe w warunkach szpitalnych.

Sytagliptynę można w umiarkowanej ilości usunąć za pomocą dializoterapii. W badaniach klinicznych podczas hemodializy trwającej 3 do 4 godzin usunięto około 13,5% podanej dawki. W określonych stanach klinicznych można rozważyć zastosowanie przedłużonej hemodializy. Nie wiadomo, czy sytagliptynę można usunąć za pomocą dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, leki obniżające stężenie glukozy we krwi z wyłączeniem insulin, kod ATC: A10BH01.

Mechanizm działania

Sytagliptyna należy do klasy doustnych leków hipoglikemizujących nazywanych inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Poprawa kontroli glikemii obserwowana podczas stosowania tego produktu leczniczego może być wynikiem pośrednictwa w zwiększaniu stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn. Hormony z grupy inkretyn, w tym glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) oraz zależny od glukozy polipeptyd insulinotropowy (GIP) uwalniane są w jelicie przez cały dzień, a ich stężenie zwiększa się w odpowiedzi na spożycie pokarmu. Inkretyny stanowią część systemu endogennego uczestniczącego w fizjologicznej kontroli homeostazy glukozy. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest prawidłowe lub podwyższone, GLP-1 oraz GIP zwiększają syntezę insuliny i uwalnianie jej z komórek beta trzustki poprzez wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne z uwzględnieniem cyklicznego AMP. W zwierzęcych modelach cukrzycy typu 2 wykazano, że leczenie GLP-1 lub inhibitorami DPP-4 powoduje zwiększenie reaktywności komórek beta i pobudza biosyntezę oraz uwalnianie insuliny. Przy zwiększonym stężeniu insuliny nasila się wychwyt glukozy w tkankach. Ponadto GLP-1 zmniejsza wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki. Zmniejszenie stężenia glukagonu z jednoczesnym zwiększeniem stężenia insuliny prowadzi do ograniczenia wytwarzania glukozy w wątrobie, czego wynikiem jest zmniejszenie stężenia glukozy we krwi. Działanie GLP-1 i GIP zależy od glukozy tak, że kiedy stężenie glukozy we krwi jest niskie, nie obserwuje się pobudzenia uwalniania insuliny oraz zahamowania wydzielania glukagonu przez GLP-1. Zarówno w przypadku GLP-1, jak i GIP, pobudzenie uwalniania insuliny nasila się ze wzrostem stężenia glukozy powyżej wartości prawidłowych. Ponadto GLP-1 nie zaburza prawidłowej odpowiedzi glukagonu na hipoglikemię. Aktywność GLP-1 i GIP jest ograniczona przez enzym DPP-4, który powoduje szybką hydrolizę hormonów z grupy inkretyn z wytworzeniem nieaktywnych produktów.
Sytagliptyna zapobiega hydrolizie hormonów z grupy inkretyn przez DPP-4, zwiększając w ten sposób stężenie aktywnych form GLP-1 i GIP w osoczu krwi. Poprzez zwiększenie stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn sytagliptyna zwiększa uwalnianie insuliny oraz zmniejsza stężenie glukagonu w sposób zależny od stężenia glukozy. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią te zmiany stężenia insuliny i glukagonu prowadzą do zmniejszenia wartości hemoglobiny A_{1c} (HbA_{1c}) oraz zmniejszenia stężenia glukozy na czczo i po posiłku. Zależny od glukozy mechanizm działania sytagliptyny różni się od mechanizmu działania pochodnych sulfonylomocznika, które powodują zwiększenie wydzielania insuliny nawet wówczas, gdy stężenie glukozy jest małe i może prowadzić do hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz u osób zdrowych. Sytagliptyna jest silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu DPP-4 i nie powoduje zahamowania blisko spokrewnionych enzymów DPP-8 czy DPP-9 w stężeniach terapeutycznych.

W trwającym dwa dni badaniu z udziałem zdrowych osób sama sytagliptyna zwiększała stężenia aktywnej postaci GLP-1, natomiast sama metformina zwiększała w podobnym stopniu stężenia aktywnej postaci i całkowitego GLP-1. Jednoczesne podawanie sytagliptyny i metforminy wywiera addytywny wpływ na stężenie aktywnej postaci GLP-1. Sytagliptyna powodowała zwiększenie stężenia aktywnej postaci GIP, natomiast metformina nie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ogólnie sytagliptyna poprawiała kontrolę glikemii, gdy była podawana w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 (patrz Tabela 2).

Przeprowadzono dwa badania mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sytagliptyny w monoterapii. Leczenie sytagliptyną w dawce 100 mg raz na dobę w monoterapii powodowało istotną poprawę wartości HbA_{1c}, stężenia glukozy na czczo w osoczu krwi (ang. fasting plasma glucose, FPG) oraz stężenia glukozy 2 godziny po posiłku (ang. post-prandial glucose, 2-hour PPG) w porównaniu z placebo w dwóch badaniach trwających 18 i 24 tygodnie. Obserwowano poprawę w zakresie zastępczych markerów funkcji komórek beta trzustki, w tym HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), stosunku proinsuliny do insuliny oraz wskaźników reaktywności komórek beta ocenianych na podstawie testu tolerancji glukozy po posiłku z dużą częstotliwością pobierania próbek. Częstość występowania hipoglikemii obserwowana u pacjentów leczonych sytagliptyną była zbliżona do częstości hipoglikemii w grupie placebo. W obu badaniach stosowanie sytagliptyny nie powodowało zwiększenia masy ciała względem wartości wyjściowych w porównaniu

z niewielkim zmniejszeniem masy ciała obserwowanym u pacjentów otrzymujących placebo.

W porównaniu z placebo sytagliptyna w jednorazowej dawce dobowej 100 mg istotnie poprawiała parametry glikemii w dwóch 24-tygodniowych badaniach sytagliptyny jako składnika leczenia skojarzonego, jedno badanie w skojarzeniu z metforminą, a drugie w skojarzeniu z pioglitazonem. Zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych u pacjentów leczonych sytagliptyną i placebo była porównywalna. W tych badaniach częstość występowania hipoglikemii była podobna u chorych leczonych sytagliptyną lub placebo.

Trwające 24 tygodnie badanie z grupą kontrolną placebo miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sytagliptyny (100 mg, raz na dobę) dodanego do schematu leczenia glimepirydem w monoterapii lub glimepirydem w skojarzeniu z metforminą. Dodanie sytagliptyny do glimepirydu w monoterapii lub glimepirydu w skojarzeniu z metforminą wiązało się z istotną poprawą parametrów glikemii. U pacjentów leczonych sytagliptyną stwierdzono umiarkowany przyrost masy ciała w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo.

Trwające 26 tygodni badanie z grupą kontrolną placebo miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sytagliptyny (100 mg raz na dobę) dodanej do terapii skojarzonej pioglitazonem i metforminą. Dodanie sytagliptyny do pioglitazonu i metforminy wiązało się z istotną poprawą parametrów glikemii. Zmiana masy ciała w stosunku do poziomu wyjściowego była zbliżona u pacjentów leczonych sytagliptyną i przyjmujących placebo. Częstość występowania hipoglikemii była zbliżona u pacjentów leczonych sytagliptyną i przyjmujących placebo.

Trwające 24 tygodnie badanie z grupą kontrolną placebo miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dodania sytagliptyny (100 mg raz na dobę) do leczenia insuliną (w stabilnej dawce przez przynajmniej 10 tygodni) z metforminą lub bez (przynajmniej 1500 mg). U pacjentów przyjmujących gotową mieszankę insulinową średnia dawka dobowa wynosiła 70,9 jednostek insuliny na dobę. U pacjentów przyjmujących mieszankę insulinową nieprzygotowaną (o pośrednim lub przedłużonym czasie działania) średnia dawka dobowa wynosiła 44,3 jednostek insuliny na dobę. Dodanie sytagliptyny do insuliny spowodowało znaczącą poprawę parametrów glikemii. W żadnej z grup nie zaobserwowano znaczącej zmiany masy ciała w porównaniu z poziomem wyjściowym.

W trwającym 24 tygodnie badaniu czynnikowym z grupą kontrolną placebo dotyczącym leczenia początkowego stosowanie sytagliptyny w dawce 50 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z metforminą (500 mg lub 1000 mg, dwa razy na dobę) wiązało się z istotną poprawą parametrów glikemii w porównaniu z monoterapią każdym z tych leków. Zmniejszenie masy ciała u pacjentów leczonych sytagliptyną w skojarzeniu z metforminą było podobne do obserwowanego u pacjentów leczonych jedynie metforminą lub przyjmujących placebo; nie stwierdzono zmiany masy ciała w porównaniu z poziomem wyjściowym u pacjentów leczonych jedynie sytagliptyną. Częstość występowania hipoglikemii była zbliżona we wszystkich grupach leczonych.

Tabela 2. Wyniki HbA_{1c} uzyskane w kontrolowanych placebo badaniach dotyczących monoterapii i leczenia skojarzonego*

Badanie	**Średnia początkowa wartość HbA_{1c} (%)**	**Średnia zmiana HbA_{1c} (%) w stosunku do wartości początkowych†**	**Korygowana dla placebo średnia zmiana HbA_{1c} (%)† (95% CI)**
Badania dotyczące monoterapii			
Sytagliptyna 100 mg jeden raz na dobę§ (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6‡ (-0,8; -0,4)

Sytagliptyna 100 mg jeden raz na dobę[‖] (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8[‡] (-1,0; -0,6)
Badania dotyczące leczenia skojarzonego			
Sytagliptyna 100 mg jeden raz na dobę dodana do trwającego leczenia metforminą[‖] (N=453)	8,0	-0,7	-0,7[‡] (-0,8; -0,5)
Sytagliptyna 100 mg jeden raz na dobę dodana do trwającego leczenia pioglitazonem[‖] (N=163)	8,1	-0,9	-0,7[‡] (-0,9; -0,5)
Sytagliptyna 100 mg jeden raz na dobę dodana do trwającego leczenia glimepirydem[‖] (N=102)	8,4	-0,3	-0,6[‡] (-0,8; -0,3)
Sytagliptyna 100 mg jeden raz na dobę dodana do trwającego leczenia glimepiryd + metformina[‖] (N=115)	8,3	-0,6	-0,9[‡] (-1,1; -0,7)
Sytagliptyna 100 mg jeden raz na dobę dodana do trwającego leczenia pioglitazon + metformina[#] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7[‡] (-1,0; -0,5)
Leczenie początkowe (dwa razy na dobę)[‖]: Sytagliptyna 50 mg + metformina 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6[‡] (-1,8; -1,3)
Leczenie początkowe (dwa razy na dobę)[‖]: Sytagliptyna 50 mg + metformina 1000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1[‡] (-2,3; -1,8)
Sytagliptyna 100 mg jeden raz na dobę dodana do trwającego leczenia insuliną (+/- metformina)[‖] (N=305)	8,7	-0,6[¶]	-0,6[‡,¶] (-0,7; -0,4)

[*] Wszyscy pacjenci leczonej populacji (analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem).
[†] Średnia najmniejszych kwadratów skorygowana dla stanu uprzedniego leczenia przeciwhiperglikemicznego i wartości początkowej.
[‡] p<0,001 w porównaniu do placebo lub placebo + leczenie skojarzone.
[§] HbA_{1c} (%) w 18. tygodniu.
[‖] HbA_{1c} (%) w 24. tygodniu.
[#] HbA_{1c} (%) w 26. tygodniu.
[¶] Średnia najmniejszych kwadratów, skorygowana względem stosowania metforminy w trakcie Wizyty 1 (tak/nie), stosowania insuliny w trakcie Wizyty 1 (gotowa mieszanka insulinowa wobec

insuliny nie mieszanej [o pośrednim lub przedłużonym czasie działania]) oraz względem wartości początkowej. Nie wykazano istotnych interakcji (p>0,10) w odniesieniu do wyników leczenia w grupach (zastosowanie metforminy i insuliny).

Trwające 24 tygodnie badanie z grupą kontrolną leczoną aktywnie (metforminą) miało na celu przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sytagliptyny w dawce 100 mg raz na dobę (N=528) w porównaniu z metforminą (N=522) u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych i u których nie stosowano leków hipoglikemizujących (od co najmniej 4 miesięcy). Średnia dawka metforminy wynosiła około 1900 mg na dobę. Stwierdzono zmniejszenie wartości HbA_{1c} o -0,43% w przypadku sytagliptyny i o -0,57% w przypadku metforminy (analiza zgodna z protokołem) w porównaniu ze średnią wartością wyjściową wynoszącą 7,2%. Ogólna częstość występowania działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego uznanych za związane z przyjmowanym lekiem u pacjentów leczonych sytagliptyną wynosiła 2,7% w porównaniu z 12,6% u pacjentów leczonych metforminą. Częstość występowania hipoglikemii nie różniła się istotnie w grupach leczonych (sytagliptyna, 1,3%; metformina, 1,9%). W obydwu grupach obserwowano zmniejszenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej (sytagliptyna, -0,6 kg; metformina, -1,9 kg).

W badaniu porównującym skuteczność działania i bezpieczeństwo stosowania sytagliptyny, jako leku dodatkowego w dawce 100 mg raz na dobę lub glipizydu (pochodnej sulfonylomocznika) u pacjentów, u których kontrola glikemii w przypadku stosowania metforminy w monoterapii była niewystarczająca, sytagliptyna wykazywała podobne działanie do glipizydu w zakresie zmniejszania wartości HbA_{1c}. Średnia dawka glipizydu stosowana w grupie porównawczej wynosiła 10 mg na dobę, z czego około 40% pacjentów wymagających dawki glipizydu wynoszącej ≤5 mg/dobę przez cały czas trwania badania. Niemniej jednak, więcej pacjentów przerwało leczenie z powodu braku skuteczności w grupie otrzymującej sytagliptynę niż w grupie przyjmującej glipizyd. U pacjentów leczonych sytagliptyną stwierdzono istotne średnie zmniejszenie masy ciała względem wartości wyjściowych w porównaniu z istotnym zwiększeniem masy ciała u pacjentów otrzymujących glipizyd (-1,5 względem +1,1 kg). W badaniu tym stosunek proinsuliny do insuliny, który jest markerem skuteczności syntezy i uwalniania insuliny, był korzystniejszy w przypadku podawania sytagliptyny i mniej korzystny w przypadku leczenia glipizydem. Częstość występowania hipoglikemii w grupie otrzymującej sytagliptynę (4,9%) była znacząco mniejsza niż w grupie stosującej glipizyd (32,0%).

Trwające 24 tygodnie badanie z grupą kontrolną placebo, w którym uczestniczyło 660 pacjentów, zaprojektowano w celu oceny efektu oszczędzania insuliny oraz bezpieczeństwa stosowania sytagliptyny (w dawce 100 mg raz na dobę) jako uzupełnienia terapii insuliną glargine wraz z metforminą (w dawce co najmniej 1500 mg) lub bez metforminy podczas intensyfikacji insulinoterapii. Wartość wyjściowa HbA_{1c} wynosiła 8,74%, a dawka wyjściowa insuliny wynosiła 37 j.m./dobę. Pacjentów poinstruowano, aby zwiększali dawkę insuliny glargine na podstawie wyniku oznaczenia poziomu glukozy na czczo z użyciem próbki krwi z opuszki palca. W 24. tygodniu dobowa dawka insuliny wzrosła o 19 j.m./dobę u pacjentów leczonych sytagliptyną, a u pacjentów otrzymujących placebo – o 24 j.m./dobę. Wartość HbA_{1c} u pacjentów przyjmujących sytagliptynę oraz insulinę (wraz z metforminą lub bez metforminy) uległa zmniejszeniu o -1,31% w porównaniu do -0,87% w przypadku pacjentów przyjmujących placebo i insulinę (wraz z metforminą lub bez metforminy) (różnica -0,45% [95% CI: -0,60; -0,29]). Częstość występowania hipoglikemii wynosiła 25,2% u pacjentów leczonych sytagliptyną i insuliną (wraz z metforminą lub bez metforminy) oraz 36,8% u pacjentów przyjmujących placebo i insulinę (wraz z metforminą lub bez metforminy). Różnica wynikała głównie z większego odsetka pacjentów w grupie placebo, u których hipoglikemia wystąpiła 3 razy lub częściej (9,4% w stosunku do 19,1%). Nie stwierdzono różnicy w częstości występowania ciężkiej hipoglikemii.

Przeprowadzono badanie, w którym działanie sytagliptyny podawanej w dawce 25 mg lub 50 mg raz na dobę porównywano z działaniem glipizydu w dawce 2,5–20 mg na dobę u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W badaniu wzięło udział 423 pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek (szacunkowy wskaźnik filtracji

kłębuszkowej wynosił <50 mL/min). Po 54 tygodniach stwierdzono średnie zmniejszenie w stosunku do poziomu wyjściowego wartości HbA_{1c} o -0,76% u osób leczonych sytagliptyną i o -0,64% u osób przyjmujących glipizyd (analiza zgodna z protokołem badania). W tym badaniu profil skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sytagliptyny podawanej w dawce wynoszącej 25 mg lub 50 mg raz na dobę był na ogół zbliżony do profilu obserwowanego w innych badaniach dotyczących monoterapii u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Częstość występowania hipoglikemii w grupie otrzymującej sytagliptynę (6,2%) była znacząco mniejsza niż w grupie stosującej glipizyd (17,0%). Odnotowano również istotną różnicę między grupami w odniesieniu do zmiany masy ciała w stosunku do wagi wyjściowej (sytagliptyna –0,6 kg; glipizyd +1,2 kg).

Przeprowadzono także inne badanie z udziałem 129 dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD), w którym porównywano działanie sytagliptyny podawanej w dawce 25 mg na dobę i glipizydu w dawce 2,5–20 mg na dobę. Po 54 tygodniach stwierdzono średnie zmniejszenie w stosunku do poziomu wyjściowego wartości HbA_{1c} o -0,72% u osób leczonych sytagliptyną i o -0,87% u osób przyjmujących glipizyd. W tym badaniu profil skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sytagliptyny podawanej w dawce wynoszącej 25 mg raz na dobę był na ogół zbliżony do profilu obserwowanego w innych badaniach dotyczących monoterapii u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Częstość występowania hipoglikemii nie różniła się istotnie między grupami leczonymi (sytagliptyna: 6,3%; glipizyd: 10,8%).

W innym badaniu, w którym wzięło udział 91 pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 mL/min), bezpieczeństwo i tolerancja leczenia sytagliptyną podawaną w dawce wynoszącej 25 mg lub 50 mg raz na dobę były na ogół zbliżone do obserwowanych w grupie placebo. Ponadto, po 12 tygodniach odnotowano średnie zmniejszenie wartości HbA_{1c} (sytagliptyna: -0,59%; placebo: -0,18%) oraz stężenia glukozy na czczo (FPG) (sytagliptyna: -25,5 mg/dl; placebo: -3,0 mg/dl) na poziomie zbliżonym do obserwowanego w innych badaniach dotyczących monoterapii u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 5.2).

Badanie TECOS było randomizowanym badaniem z udziałem 14 671 pacjentów w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem z wartością HbA_{1c} wynoszącą ≥6,5 do 8,0% i rozpoznaną chorobą CV, którzy otrzymywali sytagliptynę (7332) w dawce 100 mg na dobę (lub 50 mg na dobę, jeśli wartość początkowa eGFR wynosiła ≥30 i <50 mL/min/1,73 m^2) lub placebo (7339) jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem zmierzającym do regionalnych docelowych wartości dla HbA_{1c} i czynników ryzyka CV. Pacjentów, u których wartość eGFR wynosiła <30 mL/min/1,73 m^2 nie włączono do badania. Populacja badania liczyła 2004 pacjentów w wieku ≥75 lat oraz 3324 pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 mL/min/1,73 m^2).

W trakcie badania całkowita średnia szacunkowa (ang. SD) różnica wartości HbA_{1c} w grupach leczonych sytagliptyną i otrzymujących placebo wynosiła 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27); p <0,001.

Pierwszorzędowym sercowo-naczyniowym punktem końcowym była składowa pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem, udaru mózgu niezakończonego zgonem lub niestabilnej dusznicy bolesnej wymagającej hospitalizacji. Do drugorzędowych sercowo-naczyniowych punktów końcowych włączono pierwsze wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem lub udaru mózgu niezakończonego zgonem; pierwsze wystąpienie poszczególnych składowych pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego; zgon z jakiejkolwiek przyczyny oraz zastoinową niewydolność serca wymagającą hospitalizacji.

Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 3 lata, sytagliptyna podawana jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem nie powodowała zwiększenia ryzyka poważnych sercowo-naczyniowych działań niepożądanych lub ryzyka niewydolności serca wymagającej hospitalizacji w porównaniu z zazwyczaj stosowanym leczeniem bez sytagliptyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 (Tabela 3).

Tabela 3. Wskaźniki występowania złożonych zdarzeń sercowo-naczyniowych i głównych zdarzeń drugorzędowych

	Sytagliptyna 100 mg		Placebo			
	N (%)	Wskaźnik częstości występowania na 100 pacjento-lat*	N (%)	Wskaźnik częstości występowania na 100 pacjento-lat*	Współczynnik ryzyka (95% CI)	wartość-p†
Analiza w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem						
Liczba pacjentów	**7332**		**7339**			
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy (Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub niestabilna dusznica bolesna wymagająca hospitalizacji)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	< 0,001
Drugorzędowy złożony punkt końcowy (Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	< 0,001
Zdarzenie drugorzędowe						
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Zawał mięśnia sercowego (zakończony zgonem i niezakończony zgonem)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Udar mózgu (zakończony zgonem i niezakończony zgonem)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Zgon niezależnie od przyczyny	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Współczynnik częstości występowania na 100 pacjento-lat oblicza się za pomocą następującego wzoru: 100 × (całkowita liczba pacjentów, u których w analizowanym okresie ekspozycji wystąpiło ≥1 zdarzenie na całkowitą liczbę pacjento-lat obserwacji).

† Wg stratyfikowanego modelu Coxa na podstawie regionu. Dla złożonych punktów końcowych wartości-p odpowiadają testowi równoważności, który ma wykazać, że współczynnik ryzyka wynosi mniej niż 1,3. Dla wszystkich pozostałych punktów końcowych wartości-p odpowiadają testowi różnic we współczynnikach ryzyka.

‡ Analizę hospitalizacji ze względu na niewydolność serca dostosowano do niewydolność serca w wywiadzie w chwili rozpoczęcia badania.

Dzieci i młodzież
Przeprowadzono trwające 54 tygodni badanie z podwójnie ślepą próbą, aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sitagliptyny podawanej w dawce 100 mg raz na dobę u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) z cukrzycą typu 2, u których nie stosowano leków hipoglikemizujących co najmniej przez 12 tygodni (z wartością HbA1c wynoszącą od 6,5% do 10%) lub u których stosowano insulinę w stałej dawce przez co najmniej 12 tygodni (z wartością HbA1c wynoszącą od 7% do 10%). Pacjentów randomizowano do grupy leczonej sitagliptyną w dawce 100 mg raz na dobę lub do grupy otrzymującej placebo przez 20 tygodni.

Średnia wyjściowa wartość HbA1c wynosiła 7,5%. Leczenie sitagliptyną w dawce 100 mg nie spowodowało istotnej poprawy wartości HbA1c po 20 tygodniach. Zmniejszenie wartości HbA1c u pacjentów leczonych sitagliptyną (N=95) wyniosło 0,0% w porównaniu ze zmniejszeniem o 0,2% u pacjentów otrzymujących placebo (N=95); różnica wyniosła -0,2% (95% CI: -0,7; 0,3). Patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnie dawki wynoszącej 100 mg osobom zdrowym sytagliptyna była szybko wchłaniana, a jej stężenie w osoczu krwi osiągało szczytowe wartości (mediana T_{max}) w ciągu 1 do 4 godzin po podaniu, średnie osoczowe AUC dla sytagliptyny wynosiło 8,52 µM•hr, a C_{max} wynosiło 950 nM. Bezwzględna biodostępność sytagliptyny wynosi około 87%. Ponieważ przyjmowanie sytagliptyny podczas posiłku bogatego w tłuszcze nie wpływało na farmakokinetykę, produkt Maysiglu może być podawany z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.

Osoczowe AUC dla sytagliptyny zwiększało się w sposób proporcjonalny do dawki leku. W przypadku C_{max} i C_{24h} nie określono proporcjonalności względem dawki leku (wzrost C_{max} był większy niż zależny od dawki, a wzrost C_{24h} mniejszy niż zależny od dawki).

Dystrybucja
Po podaniu pojedynczej dawki dożylnej wynoszącej 100 mg sytagliptyny osobom zdrowym średnia objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi około 198 litrów. Frakcja sytagliptyny związana w sposób odwracalny z białkami osocza jest niska (38%).

Metabolizm
Sytagliptyna jest w przeważającej mierze eliminowana z moczem w postaci niezmienionej, a metabolizm leku ma drugorzędne znaczenie. Około 79% sytagliptyny wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej.

Po podaniu doustnym [^{14}C]sytagliptyny około 16% dawki radioaktywnej wydalane było w postaci metabolitów sytagliptyny. Wykryto sześć metabolitów w stężeniach śladowych i można spodziewać się, że nie odpowiadają one za działanie sytagliptyny hamujące aktywność DPP-4 w osoczu krwi. Wyniki badań *in vitro* wskazują na to, że głównym enzymem odpowiedzialnym za ograniczony metabolizm sytagliptyny jest CYP3A4 przy współudziale CYP2C8.

Dane z badań *in vitro* wykazały, że sytagliptyna nie jest inhibitorem izoenzymów CYP: CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 czy 2B6 i nie indukuje CYP3A4 i CYP1A2.

Eliminacja
Po podaniu doustnym [^{14}C]sytagliptyny osobom zdrowym około 100% podanej dawki radioaktywnej eliminowane było z kałem (13%) lub moczem (87%) w okresie jednego tygodnia od podania. Rzeczywisty końcowy okres półtrwania $t_{1/2}$ po podaniu doustnym 100 mg sytagliptyny wynosił około 12,4 godziny. Sytagliptyna jedynie w minimalnym stopniu ulega akumulacji po podaniu w dawkach wielokrotnych. Klirens nerkowy wynosił około 350 mL/min.

Eliminacja sytagliptyny następuje głównie w wyniku wydalania przez nerki z udziałem aktywnego wydzielania kanalikowego. Sytagliptyna jest substratem dla ludzkiego transportera anionów organicznych-3 (hOAT-3), który może uczestniczyć w eliminacji sytagliptyny przez nerki. Znaczenie kliniczne hOAT-3 w transporcie sytagliptyny nie zostało ustalone. Sytagliptyna jest także substratem dla glikoproteiny p, która także może pośredniczyć w eliminacji sytagliptyny przez nerki. Jednak cyklosporyna, inhibitor glikoproteiny p, nie zmniejsza klirensu nerkowego sytagliptyny. Sytagliptyna nie jest substratem dla transporterów OCT2, OAT1 czy PEPT1/2. W warunkach *in vitro* sytagliptyna nie hamuje transportu, w którym pośredniczy OAT3 (IC50=160 μM) lub glikoproteina p (do 250 μM), w istotnych terapeutycznie stężeniach w osoczu. W badaniu klinicznym sytagliptyna miała niewielki wpływ na stężenie digoksyny w osoczu krwi, co wskazuje na to, że może być słabym inhibitorem glikoproteiny p.

Charakterystyka leku w populacjach pacjentów
U osób zdrowych i u pacjentów z cukrzycą typu 2 farmakokinetyka sytagliptyny była na ogół podobna.

Zaburzenia czynności nerek
Przeprowadzono badanie niezaślepione z użyciem dawki jednorazowej w celu oceny farmakokinetyki zmniejszonej dawki sytagliptyny (50 mg) u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu w porównaniu z grupą kontrolną złożoną ze zdrowych osób. Do badania włączono pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jak również pacjentów poddawanych hemodializie ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD). Ponadto wpływ zaburzenia czynności nerek na właściwości farmakokinetyczne sytagliptyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (w tym ESRD) oceniano na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej.

W porównaniu do zdrowych osób stanowiących grupę kontrolną, AUC sytagliptyny w osoczu było zwiększone odpowiednio około 1,2-krotnie i 1,6-krotnie u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (GFR ≥60 do <90 mL/min) oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR ≥45 do <60 mL/min). Ponieważ zwiększenie to nie jest klinicznie znaczące, dostosowanie dawkowania w tej grupie pacjentów nie jest konieczne.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR ≥30 do <45 mL/min) oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 mL/min), w tym u pacjentów poddawanych hemodializie ze schyłkową niewydolnością nerek, obserwowano odpowiednio około 2-krotne i około 4-krotne zwiększenie AUC sytagliptyny w osoczu. Sytagliptyna usuwana była w stopniu umiarkowanym za pomocą hemodializy (13,5% w ciągu 3 do 4 godzin hemodializy, począwszy od 4. godziny po podaniu dawki). U pacjentów z GFR <45 mL/min zaleca się zmniejszenie dawki sytagliptyny w celu uzyskania w osoczu stężenia zbliżonego do tego, jakie stwierdza się u osób z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym do umiarkowanego (≤9 punktów wg skali Child-Pugh) nie jest wymagane dostosowywanie dawki. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (>9 punktów wg skali Child-Pugh). Jednak ze względu na to, że sytagliptyna jest eliminowana głównie przez nerki, nie należy się spodziewać, aby ciężkie zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na farmakokinetykę sytagliptyny.

Osoby w podeszłym wieku
Nie jest wymagane dostosowywanie dawki ze względu na wiek. Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki w populacji przeprowadzonej z wykorzystaniem danych uzyskanych w fazie I i w fazie II badań stwierdzono, że wiek pacjenta nie miał istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę sytagliptyny. U osób w podeszłym wieku (65 do 80 lat) stężenie sytagliptyny w osoczu krwi było o około 19% wyższe niż u osób młodszych.

Dzieci i młodzież
Farmakokinetykę sitagliptyny (w dawce pojedynczej wynoszącej 50 mg, 100 mg lub 200 mg) zbadano u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) z cukrzycą typu 2. W przypadku dawki wynoszącej 100 mg, w tej grupie pacjentów wartość AUC sitagliptyny w osoczu skorygowana względem dawki była o około 18% niższa niż u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Różnicy tej nie uważa się za istotną klinicznie w porównaniu z wynikami uzyskanymi u osób dorosłych na podstawie liniowej zależności PK/PD między dawką 50 mg a dawką 100 mg. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania sitagliptyny u dzieci w wieku <10 lat.

Inne cechy charakterystyczne populacji pacjentów
Nie jest konieczne dostosowywanie dawki ze względu na płeć, rasę lub wskaźnik masy ciała (BMI). Na podstawie łącznej analizy danych dotyczących farmakokinetyki uzyskanych w fazie I oraz analizy danych dotyczących farmakokinetyki w populacji w fazie I i w fazie II badań stwierdzono, że cechy te nie mają istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę sytagliptyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U gryzoni obserwowano toksyczne działanie na wątrobę i nerki przy narażeniu ustrojowym przekraczającym 58 razy poziom narażenia człowieka, natomiast w przypadku narażenia 19-krotnie przekraczającego narażenie człowieka nie obserwowano żadnego wpływu. Przy narażeniu przekraczającym 67 razy narażenie w warunkach klinicznych obserwowano nieprawidłowości siekaczy u szczurów; w trwającym 14 tygodni badaniu u szczurów nie stwierdzono żadnego wpływu na zęby przy narażeniu 58-krotnym. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane. U psów przy narażeniu około 23 razy przekraczającym narażenie w warunkach klinicznych obserwowano przemijające, związane z leczeniem objawy fizykalne. Niektóre z nich, takie jak oddychanie z otwartym pyskiem, ślinienie się, pieniste wymioty, ataksja, drżenie, ograniczenie aktywności i (lub) zgarbiona postawa wskazywały na toksyczne uszkodzenie nerwów. Ponadto w badaniach histologicznych obserwowano także zwyrodnienie mięśni szkieletowych w stopniu nieznacznym lub niewielkim w przypadku dawek powodujących narażenie ustrojowe na poziomie przekraczającym około 23 razy narażenie człowieka. Nie stwierdzono żadnego wpływu na te parametry podczas narażenia 6-krotnie przekraczającego narażenie w warunkach klinicznych.

W badaniach przedklinicznych nie wykazano genotoksyczności sytagliptyny. Sytagliptyna nie miała działania rakotwórczego u myszy. U szczurów stwierdzono zwiększenie częstości występowania gruczolaków i raków wątroby podczas narażenia ustrojowego przekraczającego 58 razy narażenie człowieka. Ponieważ wykazano korelację działania hepatotoksycznego z wywoływaniem nowotworów wątroby u szczurów, zwiększona częstość występowania guzów wątroby była prawdopodobnie zjawiskiem wtórnym do przewlekłego działania hepatotoksycznego przy stosowaniu dużych dawek. Ze względu na szeroki margines bezpieczeństwa (poziom, na którym lek nie wywiera wpływu stanowi w tym przypadku 19-krotność narażenia w warunkach klinicznych) obserwowane zmiany nowotworowe nie są uznawane za znaczące w odniesieniu do ludzi.

Nie obserwowano niepożądanego wpływu na płodność u samic i samców szczurów w przypadku podawania sytagliptyny przed kryciem i w trakcie krycia.

W badaniu dotyczącym rozwoju przed-/pourodzeniowego szczurów, sytagliptyna nie wywierała żadnych działań niepożądanych.

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję wykazano niewielkie, związane z leczeniem, zwiększenie częstości występowania zniekształceń żeber u płodów szczurów (brak, niedorozwój i falistość żeber) przy narażeniu ustrojowym większym niż 29-krotne narażenie człowieka. U królików obserwowano toksyczny wpływ na matkę przy ekspozycji na sytagliptynę większej niż 29-krotna dawka dla człowieka. Ze względu na szeroki margines bezpieczeństwa powyższe obserwacje nie wskazują na istotne zagrożenie rozrodczości u ludzi. Sytagliptyna przenika

w znacznej ilości do mleka karmiących samic szczurów (wskaźnik mleko/osocze wynosi 4:1).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan
Kroskarmeloza sodowa
Sodu stearylofumaran
Magnezu stearynian

Otoczka
Opadry 85F280010 II HP white:
Alkohol poliwinylowy
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: 14, 28, 30, 56, 60, 90 lub 98 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Maysiglu 25 mg tabletki powlekane
Pozwolenie nr 25869

Maysiglu 50 mg tabletki powlekane
Pozwolenie nr 25870

Maysiglu 100 mg tabletki powlekane
Pozwolenie nr 25871

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.05.2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.07.2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.03.2026