

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC, 50 mg + 500 mg,  
tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC, 50 mg + 1000 mg,  
tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC, 100 mg + 1000 mg,  
tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC, 50 mg + 500 mg: Każda tabletka zawiera sytagliptyny chlorowodorek jednowodny, co odpowiada 50 mg sytagliptyny i 500 mg metforminy chlorowodorku.

Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC, 50 mg + 1000 mg: Każda tabletka zawiera sytagliptyny chlorowodorek jednowodny, co odpowiada 50 mg sytagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodorku.

Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC, 100 mg + 1000 mg: Każda tabletka zawiera sytagliptyny chlorowodorek jednowodny, co odpowiada 100 mg sytagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu (tabletki).

Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC, 50 mg + 500 mg: pomarańczowe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach 17,2 mm/8,4 mm.

Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC, 50 mg + 1000 mg: białe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach 22,2 mm/10,8 mm z grawerem „50” po jednej stronie i „1000” po drugiej stronie.

Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC, 100 mg + 1000 mg: pomarańczowe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach 22,2 mm/10,8 mm z grawerem „100” po jednej stronie i „1000” po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2:

Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC jest wskazany do stosowania, oprócz diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii lub u pacjentów już leczonych sytagliptyną w skojarzeniu z metforminą.

Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u

pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC jest wskazany w leczeniu potrójnie skojarzonym z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPAR $\gamma$ ) (tj. tiazolidynedionem), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i agonisty receptora PPAR $\gamma$ .

Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC jest także wskazany do stosowania, jako lek uzupełniający podanie insuliny (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym) pomocniczo wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie stałej dawki insuliny i metforminy nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

Dawkę przeciwcukrzycowego produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC należy ustalać indywidualnie na podstawie aktualnego schematu leczenia pacjenta, skuteczności i tolerancji, przy czym nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 100 mg sytagliptyny i 2000 mg metforminy.

Dawka początkowa u pacjentów już leczonych metforminą powinna dostarczać sytagliptynę w dawce 100 mg i metforminę w dawce już przyjmowanej raz na dobę.

U pacjentów przyjmujących dawkę dobową metforminy w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, podawaną dwa razy na dobę, można zmienić leczenie na produkt leczniczy Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC podawany raz na dobę w tej samej całkowitej dawce dobowej metforminy.

Produkt leczniczy Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC, 100 mg + 1000 mg raz na dobę jest przeznaczony dla pacjentów leczonych już tabletkami metforminy (o przedłużonym lub natychmiastowym uwalnianiu) w dawce 1000 mg na dobę. Produkt leczniczy Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC, 50 mg + 1000 mg (dwie tabletki raz na dobę) jest przeznaczony do leczenia podtrzymującego u pacjentów, którzy są już leczeni tabletkami metforminy (o przedłużonym lub natychmiastowym uwalnianiu) w dawce 2000 mg na dobę.

U pacjentów leczonych metforminy chlorowodorkiem (o przedłużonym lub natychmiastowym uwalnianiu) w dawce 1500 mg na dobę można zaproponować zamianę na jedną tabletkę Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC, 50 mg + 500 mg i jedną tabletkę Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC 50 mg + 1000 mg przyjmowane jednocześnie.

U pacjentów leczonych metforminy chlorowodorkiem w dawce powyżej 2000 mg na dobę nie zaleca się zmiany na lek Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC.

U pacjentów, którzy nie tolerują produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC 50 mg + 1000 mg dwie tabletki raz na dobę, należy rozważyć stosowanie produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC, 50 mg + 1000 mg dwa razy na dobę, przy czym obie dawki podaje się podczas posiłków.

### ***Dorośli z prawidłową czynnością nerek (GFR $\geq$ 90 ml/min)***

#### Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią, stosujący maksymalne tolerowane dawki metforminy w monoterapii

U pacjentów, u których stosowanie metforminy w monoterapii nie zapewnia wystarczającej kontroli glikemii, zwykle stosowana dawka początkowa powinna zapewnić dostarczanie 100 mg sytagliptyny na dobę oraz przyjmowanej już dawki metforminy.

Pacjenci zmieniający leczenie z jednoczesnego stosowania sytagliptyny i metforminy

W przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie sytagliptynę i metforminę, Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC powinien być włączany do leczenia w dawce odpowiadającej przyjmowanym już dawkom sytagliptyny i metforminy.

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy i pochodną sulfonilomocznika

Dawka powinna zapewniać dostarczanie 100 mg sytagliptyny na dobę oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. W przypadku stosowania produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, może być konieczne obniżenie dawki pochodnej sulfonilomocznika w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy i agonisty receptora PPAR $\gamma$

Dawka powinna zapewniać dostarczanie 100 mg sytagliptyny na dobę oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio.

Pacjenci z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas skojarzonego leczenia insuliną i maksymalną tolerowaną dawką metforminy

Dawka powinna zapewniać dostarczanie 100 mg sytagliptyny na dobę oraz dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. W przypadku stosowania produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC w skojarzeniu z insuliną, może być konieczne obniżenie dawki insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Dla różnych dawek metforminy produkt leczniczy Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC jest dostępny w tabletkach zawierających 50 mg sytagliptyny i 500 mg metforminy chlorowodorku, 50 mg sytagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodorku lub w tabletkach zawierających 100 mg sytagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodorku.

Wszyscy pacjenci powinni kontynuować zalecaną dietę o odpowiednim rozkładzie spożycia węglowodanów w ciągu dnia.

Szczególne grupy pacjentów

*Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego [ang. GFR]  $\geq 60$  ml/min). Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktami leczniczymi zawierającymi metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3-6 miesięcy. Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą u pacjentów z GFR  $<60$  ml/min należy przeanalizować czynniki mogące zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4). Jeśli produkt leczniczy Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC o odpowiedniej mocy jest niedostępny należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

| GFR ml/min | Metformina (w postaci o przedłużonym uwalnianiu)                                                                        | Sytagliptyna                           |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 60-89      | Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek. | Maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg. |

|       |                                                                                                                |                                        |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 45-59 | Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg.<br>Dawka początkowa może wynosić co najwyżej połowę dawki maksymalnej. | Maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg. |
| 30-44 | Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg.<br>Dawka początkowa może wynosić co najwyżej połowę dawki maksymalnej. | Maksymalna dawka dobową wynosi 50mg.   |
| <30   | Przeciwwskazane jest stosowanie metforminy.                                                                    | Maksymalna dawka dobową wynosi 25mg.   |

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie wolno stosować produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Metformina i sytagliptyna są wydalane przez nerki, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC u starszych pacjentów. Konieczne jest monitorowanie czynności nerek w celu zapobiegania kwasicy mleczanowej związanej z leczeniem metforminą, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.3 i 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC 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 sytagliptyny + metforminy u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Nie rozgryzać.

Produkt leczniczy Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC należy przyjmować podczas posiłków w celu zmniejszenia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, związanych z przyjmowaniem metforminy.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Produkt leczniczy Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC przeciwwskazany jest u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkty 4.4 i 4.8);
- każdym rodzajem ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa);
- cukrzycowym stanem przedśpiączkowym;
- ciężką niewydolnością nerek (GFR <30 ml/min) (patrz punkt 4.4);
- ostrymi stanami mogącymi zmieniać czynność nerek, takimi jak:
  - odwodnienie,
  - ciężkie zakażenie,
  - wstrząs,
  - donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod (patrz punkt 4.4);
- ostrą lub przewlekłą chorobą, która może spowodować niedotlenienie tkanek, taką jak:
  - niewydolność serca lub układu oddechowego,
  - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego,
  - wstrząs;
- zaburzeniami czynności wątroby;
- ostrym zatruciem alkoholowym, alkoholizmem;

- karmiących piersią.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Ogólne

Nie należy stosować produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC u pacjentów z cukrzycą typu 1 i nie wolno go stosować w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

##### Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie inhibitorów DPP-4 jest związane z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: uporczywym, silnym bólu brzucha. Po odstawieniu sytagliptyny obserwowano ustępowanie zapalenia trzustki (zarówno po zastosowaniu leczenia wspomagającego, jak i bez takiego leczenia), choć opisano bardzo rzadkie przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki i (lub) zgonu. W razie podejrzenia zapalenia trzustki należy odstawić produkt leczniczy Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC i inne potencjalnie budzące wątpliwości produkty lecznicze; w przypadku potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

##### Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, rzadkie, lecz poważne powikłanie metaboliczne, najczęściej występuje w przypadku ostrego pogorszenia czynności nerek, chorobach układu krążenia lub układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadku nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężkie wymioty, biegunka, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo przerwać stosowanie metforminy i zalecana jest konsultacja lekarska.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą powodować ciężkie zaburzenia czynności nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne i NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, niewyrównana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących powodować kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa charakteryzuje się dusznością, kwasicą, bólem brzucha, skurczami mięśni, astenią i hipotermią, po których następuje śpiączka. W przypadku wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i zasięgnąć natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują: zmniejszenie wartości pH krwi (<7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (>5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku stężenia mleczanów do pirogronianów.

##### Czynność nerek

Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 4.2). Produkt leczniczy Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC jest przeciwwskazany u pacjentów z GFR < 30 ml/min i należy go tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek (patrz punkt 4.3).

##### Hipoglikemia

U pacjentów przyjmujących lek Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną może wystąpić ryzyko hipoglikemii. Konieczne może być zatem zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny.

##### Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów leczonych sytagliptyną. Reakcje te obejmują anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy oraz złuszczone choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona. Początek tych reakcji występował w ciągu

pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia sytagliptyną, a w przypadku kilku zgłoszeń po pierwszej dawce.

W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC, ocenić inne potencjalne przyczyny zdarzenia i wdrożyć alternatywną metodę leczenia cukrzycy (patrz punkt 4.8).

#### Pemfigoid pęcherzowy

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 Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC.

#### Zabieg chirurgiczny

Stosowanie produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu żywienia doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

#### Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować go przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.3 i 4.5).

#### Zmiana stanu klinicznego pacjentów z uprzednio kontrolowaną cukrzycą typu 2

Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio dobrze wyrównaną w wyniku stosowania produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC, u których wystąpią nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych lub choroby kliniczne (zwłaszcza niesprecyzowane i słabo określone) powinni zostać niezwłocznie poddani badaniu na obecność oznak kwasicy ketonowej lub kwasicy mleczanowej. Badanie powinno obejmować stężenie elektrolitów i ketonów w surowicy, stężenie glukozy we krwi oraz, w przypadku wskazań, odczyn pH krwi i stężenia mleczanów, pirogronianów i metforminy. Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych dwóch rodzajów kwasicy, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC i zastosować odpowiednie środki zaradcze.

#### Produkt leczniczy Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC zawiera sód

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Równoczesne podawanie dawek wielokrotnych sytagliptyny i metforminy pacjentom z cukrzycą typu 2 nie zmieniało w istotny sposób farmakokinetyki sytagliptyny ani metforminy.

Nie przeprowadzono farmakokinetycznych badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC z innymi produktami leczniczymi; badania takie przeprowadzono jednak dla poszczególnych substancji czynnych, sytagliptyny i metforminy.

#### Niezalecane jednoczesne stosowanie

##### Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

Środki kontrastowe zawierające jod

Stosowanie produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowiać jego stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. Podczas rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów leczniczych w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Jednoczesne stosowanie leków, które wpływają na wspólny układ transportu w kanalikach nerkowych biorących udział w wydalaniu metforminy przez nerki (np. inhibitory transportera kationów organicznych 2 [ang. OCT2] / transportera usuwania wielu leków i toksyn [ang. MATE], takich jak ranolazyna, wandetanib, dolutegrawir oraz cymetydyna) może zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na metforminę oraz ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej. Należy rozważyć korzyści i zagrożenia związane z jednoczesnym stosowaniem leków. W przypadku jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych należy rozważyć ściśle monitorowanie kontroli glikemii, dostosowanie dawki w ramach zalecanego dawkowania oraz zmiany w leczeniu cukrzycy.

Glikokortykosteroidy (podawane ogólnie lub miejscowo), agoniści receptorów beta-2-adrenergicznych i diuretyki wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować o tym pacjentów i częściej kontrolować stężenie glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Jeśli okaże się to konieczne, należy dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego w trakcie leczenia innym produktem leczniczym i podczas jego odstawiania.

Inhibitory ACE mogą obniżać stężenie glukozy we krwi. Jeśli okaże się to konieczne, należy dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego w trakcie leczenia innym produktem leczniczym i podczas jego odstawiania.

#### Wpływ innych produktów leczniczych na sytagliptynę

Dane z badań *in vitro* oraz dane kliniczne opisane poniżej sugerują, że ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych interakcji po jednoczesnym podaniu innych produktów leczniczych 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 przy udziale CYP3A4, ma tylko niewielki wpływ na klirens sytagliptyny. Metabolizm może mieć bardziej istotny wpływ na eliminację sytagliptyny w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek (ang. ESRD). Z tej przyczyny silnie działające inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, rytonawir, klarytromycyna) mogą zmieniać farmakokinetykę sytagliptyny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek. Wpływ silnie działających inhibitorów CYP3A4 w przypadku zaburzenia 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*.

**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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> o 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 środków antykoncepcyjnych, wskazując na niewielką możliwość wchodzenia w interakcje z substratami CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i transporterem kationów organicznych (ang. OCT) w warunkach *in vivo*. Sytagliptyna w warunkach *in vivo* może być słabym inhibitorem glikoproteiny p.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania sytagliptyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ sytagliptyny na reprodukcję w przypadku stosowania dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Ograniczona ilość danych sugeruje, że stosowanie metforminy u kobiet w okresie ciąży nie zwiększa ryzyka wystąpienia wad wrodzonych. Badania na zwierzętach dotyczące stosowania metforminy nie wykazały szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz również punkt 5.3).

Produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC nie należy stosować u kobiet w okresie ciąży. Jeśli pacjentka planuje zajście w ciążę lub w przypadku, gdy zajdzie w ciążę, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC i jak najszybciej przejść na leczenie insuliną.

#### Karmienie piersią

Nie prowadzono badań na zwierzętach w okresie laktacji otrzymujących skojarzenie substancji czynnych zawartych w tym produkcie leczniczym. W badaniach prowadzonych dla poszczególnych substancji czynnych stwierdzono, że zarówno sytagliptyna jak i metformina przenikają do mleka samic szczura w okresie laktacji. Metformina przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Nie wiadomo, czy sytagliptyna przenika do mleka ludzkiego. W związku z powyższym nie wolno stosować produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

#### Płodność

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

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, należy wziąć pod uwagę, że w przypadku stosowania sytagliptyny zgłaszano występowanie zawrotów

głowy i senności.

Ponadto należy ostrzec pacjentów o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub z insuliną.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Nie prowadzono badań klinicznych produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC w tabletkach, jednak wykazano biorównoważność produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC z podawaniem sytagliptyny jednocześnie z metforminą (patrz punkt 5.2). Zgłaszano ciężkie działania niepożądane, w tym zapalenie trzustki i reakcje nadwrażliwości. Zgłaszano występowanie hipoglikemii w przypadku leczenia skojarzonego z pochodną sulfonylomocznika (13,8%) i insuliną (10,9%).

##### Sytagliptyna i metformina

###### *Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym*

Działania niepożądane podano poniżej zgodnie z MedDRA, według klasyfikacji układów i narządów oraz całkowitej częstości występowania (Tabela 1). Częstości występowania określono jako występujące: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  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 zidentyfikowanych w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, dotyczących sytagliptyny i metforminy stosowanych w monoterapii oraz po wprowadzeniu do obrotu**

| Działanie niepożądane                                                 | Częstość występowania działania niepożądanego |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                                       |                                               |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                             |                                               |
| trombocytopenia                                                       | Rzadko                                        |
|                                                                       |                                               |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                             |                                               |
| reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne <sup>*,†</sup>   | Częstość nieznana                             |
|                                                                       |                                               |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            |                                               |
| hipoglikemia <sup>†</sup>                                             | Często                                        |
|                                                                       |                                               |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |                                               |
| senność                                                               | Niezbyt często                                |
|                                                                       |                                               |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                               |
| choroba śródmiąższowa płuc <sup>*</sup>                               | Częstość nieznana                             |
|                                                                       |                                               |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                                               |
| biegunka                                                              | Niezbyt często                                |
| nudności                                                              | Często                                        |
| wzdęcia                                                               | Często                                        |

|                                                                                          |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| zaparcia                                                                                 | Niezbyt często    |
| ból w górnej części brzucha                                                              | Niezbyt często    |
| wymioty                                                                                  | Często            |
| ostre zapalenie trzustki <sup>*,†,‡</sup>                                                | Częstość nieznana |
| krwotoczne i martwicze zapalenie trzustki ze skutkiem śmiertelnym lub bez <sup>*,†</sup> | Częstość nieznana |
|                                                                                          |                   |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                                              |                   |
| świąd <sup>*</sup>                                                                       | Niezbyt często    |
| obrzęk naczynioruchowy <sup>*,†</sup>                                                    | Częstość nieznana |
| wysypka <sup>*,†</sup>                                                                   | Częstość nieznana |
| pokrzywka <sup>*,†</sup>                                                                 | Częstość nieznana |
| zapalenie naczyń skóry <sup>*,†</sup>                                                    | Częstość nieznana |
| złuszczące choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona <sup>*,†</sup>                  | Częstość nieznana |
| pemfigoid pęcherzowy <sup>*</sup>                                                        | Częstość nieznana |
|                                                                                          |                   |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>                                 |                   |
| bóle stawów <sup>*</sup>                                                                 | Częstość nieznana |
| bóle mięśni <sup>*</sup>                                                                 | Częstość nieznana |
| bóle kończyn <sup>*</sup>                                                                | Częstość nieznana |
| bóle pleców <sup>*</sup>                                                                 | Częstość nieznana |
| artropatia <sup>*</sup>                                                                  | Częstość nieznana |
|                                                                                          |                   |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                                                 |                   |
| zaburzenia czynności nerek <sup>*</sup>                                                  | Częstość nieznana |
| ostra niewydolność nerek <sup>*</sup>                                                    | Częstość nieznana |

<sup>\*</sup>Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

<sup>†</sup>Patrz punkt 4.4.

<sup>‡</sup>Patrz badanie TECOS dotyczące bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego poniżej.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Obserwowano większą częstość występowania niektórych działań niepożądanych przy stosowaniu sytagliptyny i metforminy w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi w porównaniu z badaniami sytagliptyny i metforminy stosowanych w monoterapii. Obejmowały one hipoglikemię (działanie niepożądane występowało bardzo często w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną), zaparcia (często przy stosowaniu z pochodnymi sulfonilomocznika), obrzęki obwodowe (często przy stosowaniu z pioglitazonem) i ból głowy oraz suchość w ustach (niezbyt często przy stosowaniu z insuliną).

#### Sytagliptyna

W badaniach dotyczących porównania sytagliptyny stosowanej w monoterapii w dawce 100 mg raz na dobę do placebo, do odnotowanych działań niepożądanych należały: ból głowy, hipoglikemia, zaparcia i zawroty głowy.

U tych pacjentów działania niepożądane zgłaszane niezależnie od związku przyczynowego z produktem leczniczym występowały z częstością co najmniej 5%, w tym zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenie błony śluzowej nosogardła. Ponadto, występowanie zapalenia kości i stawów oraz bólu kończyn zgłaszano niezbyt często (z częstością > 0,5% większą u pacjentów

leczonych sytagliptyną niż w grupie kontrolnej).

### *Metformina*

Objawy ze strony układu pokarmowego zgłaszano bardzo często w badaniach klinicznych metforminy i po wprowadzeniu metforminy do obrotu. Objawy ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu, występowały najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępowały samoistnie. Dodatkowe działania niepożądane związane ze stosowaniem metforminy to: metaliczny posmak w ustach (często), kwasica mleczanowa, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, pokrzywka, rumień i świąd (bardzo rzadko). Długotrwałe leczenie metforminą wiązało się ze zmniejszeniem wchłaniania witaminy B12, co bardzo rzadko może prowadzić do istotnego klinicznie niedoboru witaminy B12 (np. niedokrwistość megaloblastyczna). Kategorie częstości występowania oparte są na informacjach zawartych w dostępnej w UE Charakterystyce Produktu Leczniczego dla metforminy.

### *Dzieci i młodzież*

W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem sytagliptyny/metforminy u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 w wieku od 10 do 17 lat profil działań niepożądanych był zasadniczo porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych. U dzieci i młodzieży przyjmujących lub nieprzyjmujących insulinę podstawową, stosowanie sytagliptyny wiązało się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii.

### *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<sup>2</sup>) 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<sub>1c</sub> 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) pochodną sulfonilomocznika, 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) sulfonilomocznika, 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,

fax: +48 22 49-21-309,

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

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, nieuznane za istotne klinicznie. Nie ma doświadczeń dotyczących stosowania w badaniach klinicznych dawek większych niż 800 mg. W badaniach I fazy z zastosowaniem dawek wielokrotnych nie stwierdzono zależnych od dawki klinicznych działań niepożądanych podczas stosowania sytagliptyny w dawkach do 600 mg na dobę przez okres do 10 dni i 400 mg na dobę przez okres do 28 dni.

Znaczne przedawkowanie metforminy (lub współistniejące ryzyko kwasicy mleczanowej) może prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej, która jest stanem zagrożenia życia i musi być leczona w szpitalu. Najskuteczniejszą metodą usunięcia mleczanów i metforminy jest hemodializa. 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.

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.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy; złożone doustne leki hipoglikemizujące, kod ATC: A 10 BD 07.

Produkt leczniczy Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC zawiera dwa leki przeciwcukrzycowe o komplementarnych mechanizmach działania, w celu zapewnienia lepszej kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: sytagliptyny chlorowodorek, będący inhibitorem dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) oraz metforminy chlorowodorek, należący do leków z grupy biguanidów.

#### Sytagliptyna

##### *Mechanizm działania*

Sytagliptyny chlorowodorek po podaniu doustnym jest aktywnym, silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2. Inhibitory DPP-4 są substancjami o działaniu wzmacniającym działanie inkretyn. Hamując enzym DPP-4, sytagliptyna zwiększa stężenia dwóch znanych czynnych inkretyn – glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) i zależnego od glukozy polipeptydu insulinotropowego (GIP). 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. GLP-1 obniża również wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki, prowadząc do zmniejszenia wytwarzania glukozy w wątrobie. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest niskie, nie następuje wzmocnienie uwalniania insuliny ani hamowanie wydzielania glukagonu. Sytagliptyna jest silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu DPP-4 i w stężeniach stosowanych terapeutycznie nie hamuje blisko spokrewnionych z nim enzymów DPP-8 lub DPP-9. Sytagliptyna ma inną strukturę chemiczną i działanie farmakologiczne niż analogi GLP-1, insulina, pochodna sulfonilomocznika lub meglitynidy, biguanidy, agoniści aktywowanych przez proliferatory peroksysomów receptorów gamma (PPAR $\gamma$ ), inhibitory alfa-glukozydazy i analogi amyliny. 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 stosowana w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

W badaniach klinicznych monoterapia sytagliptyną polepszyła kontrolę glikemii, istotnie obniżając stężenia hemoglobiny A1c (HbA<sub>1c</sub>) oraz glukozy na czczo i po posiłku. Obniżenie stężenia glukozy w osoczu na czczo odnotowywano po upływie 3 tygodni, tj. w pierwszym punkcie czasowym, w którym dokonywano pomiaru stężenia glukozy na czczo. Obserwowana częstość przypadków hipoglikemii u pacjentów leczonych sytagliptyną była podobna, jak u pacjentów przyjmujących placebo. Podczas leczenia sytagliptyną nie miał miejsca przyrost masy ciała w porównaniu z poziomem wyjściowym. Zaobserwowano poprawę wartości markerów zastępczych czynności komórek beta, w tym wskaźników modelu oceny homeostazy HOMA- $\beta$ , stosunku stężeń proinsuliny do insuliny oraz reaktywności komórek beta w teście tolerancji glukozy z częstym pobieraniem próbek.

### Badania dotyczące stosowania sytagliptyny jednocześnie z metforminą

Trwające 24 tygodnie badanie kliniczne z grupą kontrolną placebo miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dodania sytagliptyny w dawce 100 mg, raz na dobę, do już trwającego leczenia metforminą. Dodanie sytagliptyny wiązało się z istotną poprawą parametrów glikemii w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Zmiana masy ciała w porównaniu z poziomem wyjściowym u pacjentów leczonych sytagliptyną była podobna, jak u pacjentów otrzymujących placebo. W omawianym badaniu częstość przypadków hipoglikemii zgłaszanych u pacjentów leczonych sytagliptyną była podobna, jak u pacjentów otrzymujących placebo.

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

### Badanie dotyczące stosowania sytagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika

Trwające 24 tygodnie badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sytagliptyny (100 mg raz na dobę) dodanej do leczenia glimepirydem (w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą). Dodanie sytagliptyny do glimepirydu i metforminy zapewniało znaczną poprawę parametrów glikemii.

U pacjentów leczonych sytagliptyną stwierdzono niewielki przyrost masy ciała (+1,1 kg) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

### Badanie dotyczące stosowania sytagliptyny w skojarzeniu z metforminą i agonistą receptora PPAR $\gamma$

Trwające 26 tygodni badanie z grupą kontrolną otrzymującą 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 spowodowało znaczącą poprawę parametrów glikemii. Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowych była podobna u pacjentów leczonych sytagliptyną i u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania hipoglikemii była również podobna u pacjentów leczonych sytagliptyną lub placebo.

### Badanie dotyczące stosowania sytagliptyny w skojarzeniu z metforminą i insuliną

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 mieszkankę insulinową średnia dawka dobową wynosiła 70,9 jednostek insuliny/dobę. U pacjentów przyjmujących mieszkankę insulinową nieprzygotowaną (o pośrednim lub przedłużonym czasie działania) średnia dawka dobową wynosiła 44,3 jednostki insuliny/dobę. W Tabeli 2 przedstawiono dane 73% pacjentów, którzy przyjmowali metforminę. Dodanie sytagliptyny do insuliny spowodowało znaczącą poprawę parametrów glikemii. W żadnej z grup nie zaobserwowano znaczącej zmiany masy ciała w porównaniu z poziomem wyjściowym.

**Tabela 2: Wyniki HbA<sub>1c</sub> uzyskane w kontrolowanych placebo badaniach dotyczących leczenia skojarzonego sytagliptyną i metforminą\***

| <b>Badanie</b>                                                                                                     | <b>Średnie wyjściowe stężenie HbA<sub>1c</sub> (%)</b> | <b>Średnia zmiana w stosunku do wyjściowego stężenia HbA<sub>1c</sub> (%)</b> | <b>Średnia zmiana HbA<sub>1c</sub> skorygowana o placebo (%) (95% CI)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Sytagliptyna 100 mg jeden raz na dobę dodana do trwającego leczenia metforminą <sup>•</sup> (N=453)                | 8,0                                                    | -0,7 <sup>†</sup>                                                             | -0,7 <sup>†,‡</sup><br>(-0,8, -0,5)                                       |
| Sytagliptyna 100 mg jeden raz na dobę dodana do trwającego leczenia glimepirydem + metforminą <sup>•</sup> (N=115) | 8,3                                                    | -0,6 <sup>†</sup>                                                             | -0,9 <sup>†,‡</sup><br>(-1,1, -0,7)                                       |
| Sytagliptyna 100 mg raz na dobę dodana do trwającego leczenia pioglitazonem + metforminą <sup>†</sup> (N=152)      | 8,8                                                    | -1,2 <sup>†</sup>                                                             | -0,7 <sup>†,‡</sup><br>(-1,0, -0,5)                                       |
| Sytagliptyna 100 mg raz na dobę dodana do trwającego leczenia insuliną + metforminą <sup>•</sup> (N=223)           | 8,7                                                    | -0,7 <sup>§</sup>                                                             | -0,5 <sup>§,‡</sup><br>(-0,7, -0,4)                                       |
| Leczenie początkowe (dwa razy na dobę) <sup>•</sup> : Sytagliptyna 50 mg + metformina 500 mg (N=183)               | 8,8                                                    | -1,4 <sup>†</sup>                                                             | -1,6 <sup>†,‡</sup><br>(-1,8, -1,3)                                       |
| Leczenie początkowe (dwa razy na dobę) <sup>•</sup> : Sytagliptyna 50 mg + metformina 1000 mg (N=178)              | 8,8                                                    | -1,9 <sup>†</sup>                                                             | -2,1 <sup>†,‡</sup><br>(-2,3, -1,8)                                       |

\* Wszyscy pacjenci leczonej populacji (analiza populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem).

<sup>†</sup> Średnia najmniejszych kwadratów skorygowana dla stanu uprzedniego leczenia przeciwcukrzycowego i wartości początkowej.

<sup>‡</sup> p<0,001 w porównaniu z placebo lub placebo + leczenie skojarzone.

<sup>•</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) w tygodniu 24.

<sup>†</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) w tygodniu 26.

§ Średnia najmniejszych kwadratów, skorygowana względem stosowania insuliny w trakcie Wizyty 1. (gotowa mieszanka insulinowa wobec insuliny niemieszanej [o pośrednim lub przedłużonym czasie działania]) oraz względem wartości początkowej.

W trwającym 52 tygodnie badaniu porównującym skuteczność działania i bezpieczeństwo stosowania jako leku dodatkowego sytagliptyny w dawce 100 mg raz na dobę lub glipizydu (pochodna sulfonilomocznika) 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<sub>1c</sub> (średnia zmiana w porównaniu z poziomem wyjściowym -0,7% w tygodniu 52, przy wyjściowym poziomie HbA<sub>1c</sub> wynoszącym w obu grupach około 7,5%). Średnia dawka glipizydu stosowana w grupie porównawczej wynosiła 10 mg na dobę, z czego około 40% pacjentów wymagających dawki glipizydu wynoszącej  $\leq 5$  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 (-1,5 kg) względem wartości wyjściowych w porównaniu z istotnym zwiększeniem masy ciała u pacjentów otrzymujących glipizyd (+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. U pacjentów przyjmujących metforminę wartość wyjściowa HbA<sub>1c</sub> wynosiła 8,70%, a dawka wyjściowa insuliny wynosiła 37 j.m./dobę. Pacjentów poinstruowano, aby zwiększali dawkę insuliny glargine na podstawie wyniku oznaczenia stężenia glukozy na czczo z użyciem próbki krwi z opuszki palca. Wśród pacjentów przyjmujących metforminę, w 24. tygodniu, dobową dawkę insuliny wzrosła o 19 j.m./dobę u pacjentów leczonych sytagliptyną, a u pacjentów otrzymujących placebo – o 24 j.m./dobę. Wartość HbA<sub>1c</sub> u pacjentów przyjmujących sytagliptynę, metforminę i insulinę uległa zmniejszeniu o -1,35% w porównaniu do -0,90% w przypadku pacjentów przyjmujących placebo, metforminę i insulinę (różnica -0,45% [95% CI: -0,62; -0,29]). Częstość występowania hipoglikemii wynosiła 24,9% u pacjentów leczonych sytagliptyną, metforminą i insuliną oraz 37,8% u pacjentów przyjmujących placebo, metforminę i insulinę. Różnica wynikała głównie z większego odsetka pacjentów w grupie placebo, u których hipoglikemia wystąpiła 3 razy lub częściej (9,1% w stosunku do 19,8%). Nie stwierdzono różnicy w częstości występowania ciężkiej hipoglikemii.

## Metformina

### *Mechanizm działania*

Metformina jest lekiem z grupy biguanidów o działaniu przeciwcukrzycowym, który zmniejsza stężenia glukozy w osoczu, na czczo i po posiłku. Metformina nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii.

Metformina może działać w trzech mechanizmach:

- zmniejszając wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;
- umiarkowanie zwiększając wrażliwość na insulinę w tkance mięśniowej, co poprawia obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie;
- opóźniając wchłanianie glukozy w jelitach.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu, działając na syntazę glikogenową.

Metformina zwiększa zdolności transportowe specyficznych typów błonowych transporterów glukozy (GLUT-1 i GLUT-4).

### *Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina korzystnie wpływa na metabolizm lipidów.

W kontrolowanych średnio- i długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że metformina w

dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i trójglicerydów.

W prospektywnym badaniu z randomizacją (UKPDS) stwierdzono długotrwałe korzyści intensywnej kontroli glikemii w cukrzycy typu 2. Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą leczonych metforminą, po nieskutecznym leczeniu samą dietą, wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka powikłań związanych z cukrzycą w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzeń/1000 pacjentolat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 zdarzeń /1000 pacjentolat),  $p=0,0023$ , oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup pacjentów leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń /1000 pacjentolat),  $p=0,0034$ ;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: metformina 7,5 zdarzeń /1000 pacjentolat, sama dieta 12,7 zdarzeń /1000 pacjentolat,  $p=0,017$ ;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności ogólnej: metformina 13,5 zdarzeń /1000 pacjentolat w porównaniu z samą dietą: 20,6 zdarzeń /1000 pacjentolat, ( $p=0,011$ ) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup pacjentów leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń /1000 pacjentolat ( $p=0,021$ );
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina 11 zdarzeń/1000 pacjentolat, sama dieta 18 zdarzeń /1000 pacjentolat, ( $p=0,01$ ).

Badanie TECOS było randomizowanym badaniem z udziałem 14 671 pacjentów w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem z wartością  $HbA_{1c}$  wynoszącą  $\geq 6,5$  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  $\geq 30$  i  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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<sup>2</sup> nie włączono do badania. Populacja badania liczyła 2004 pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat oraz 3324 pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). 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 niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem lub niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji. Do drugorzędowych sercowo-naczyniowych punktów końcowych włączono pierwsze wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udaru mózgu niezakończony zgonem; pierwsze wystąpienie poszczególnych składowych pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego; zgon z jakiegokolwiek 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 |                                                       | Współczynnik<br>hazardu<br>(95% CI) | Wartość p <sup>†</sup> |
|---------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
|                                                         | N (%)               | Wskaźnik<br>zapadalności<br>na<br>100<br>pacjentolat* | N (%)   | Wskaźnik<br>zapadalności<br>na<br>100<br>pacjentolat* |                                     |                        |
| Analiza w populacji zgodnej z<br>zaplanowanym leczeniem |                     |                                                       |         |                                                       |                                     |                        |

| Liczba pacjentów                                                                                                                                                                                                               | 7332          |     | 7339          |     |                    |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----|---------------|-----|--------------------|--------|
| <b>Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy</b> (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej) | 839<br>(11,4) | 4,1 | 851<br>(11,6) | 4,2 | 0,98 (0,89-1,08)   | <0,001 |
| <b>Drugorzędowy złożony punkt końcowy</b> (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem)                                                             | 745<br>(10,2) | 3,6 | 746<br>(10,2) | 3,6 | 0,99 (0,89-1,10)   | <0,001 |
| <b>Zdarzenie drugorzędowe</b>                                                                                                                                                                                                  |               |     |               |     |                    |        |
| Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych                                                                                                                                                                                           | 380<br>(5,2)  | 1,7 | 366<br>(5,0)  | 1,7 | 1,03 (0,89-1,19)   | 0,711  |
| Wszystkie przypadki zawału mięśnia sercowego (zakończonego i niezakończonego zgonem)                                                                                                                                           | 300<br>(4,1)  | 1,4 | 316<br>(4,3)  | 1,5 | 0,95 (0,81 – 1,11) | 0,487  |
| Wszystkie przypadki udaru mózgu (zakończonego zgonem i niezakończonego zgonem)                                                                                                                                                 | 178<br>(2,4)  | 0,8 | 183<br>(2,5)  | 0,9 | 0,97 (0,79 – 1,19) | 0,760  |
| Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej                                                                                                                                                                        | 116<br>(1,6)  | 0,5 | 129<br>(1,8)  | 0,6 | 0,90 (0,70 – 1,16) | 0,419  |
| Zgon niezależnie od przyczyny                                                                                                                                                                                                  | 547<br>(7,5)  | 2,5 | 537<br>(7,3)  | 2,5 | 1,01 (0,90 – 1,14) | 0,875  |
| Hospitalizacja z powodu niewydolności serca <sup>‡</sup>                                                                                                                                                                       | 228<br>(3,1)  | 1,1 | 229<br>(3,1)  | 1,1 | 1,00 (0,83 – 1,20) | 0,983  |

\* Współczynnik częstości występowania na 100 pacjentolat oblicza się za pomocą następującego wzoru:  $100 \times (\text{całkowita liczba pacjentów, u których w analizowanym okresie ekspozycji wystąpiło} \geq 1 \text{ zdarzenie na całkowitą liczbę pacjentolat obserwacji})$ .

† 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 niewydolności serca w wywiadzie w chwili rozpoczęcia badania.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań sytagliptyny + metforminy chlorowodorku we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność dołączenia sytagliptyny u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii podczas leczenia metforminą z insuliną lub bez insuliny oceniano w dwóch badaniach w okresie 54 tygodni. Dodanie sytagliptyny (podawanej w schemacie sytagliptyna + metformina lub sytagliptyna + metformina o przedłużonym uwalnianiu (XR)) porównywano z dołączeniem placebo do metforminy lub metforminy XR. Chociaż w zbiorczej analizie tych dwóch badań wykazano przewagę pod względem obniżenia HbA1c dla sytagliptyny + metforminy/sytagliptyny + metforminy XR nad leczeniem samą metforminą w 20. tygodniu, wyniki poszczególnych badań były niespójne. Ponadto nie zaobserwowano większej skuteczności schematów sytagliptyna + metformina/sytagliptyna + metformina XR w porównaniu z samą metforminą w 54. tygodniu. Dlatego nie należy stosować sytagliptyny + metforminy u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat ze względu na niewystarczającą skuteczność (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

### Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC

W badaniu biorównoważności prowadzonym z udziałem osób zdrowych wykazano, że stosowanie tabletek złożonego produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC (sytagliptyny chlorowodorek + metforminy chlorowodorek) jest biologicznie równoważne równoczesnemu podawaniu sytagliptyny fosforanu i metforminy chlorowodorku w postaci oddzielnych tabletek. Poniżej znajduje się opis właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC.

### Sytagliptyna

#### *Wchłanianie*

Po podaniu doustnie dawki wynoszącej 100 mg osobom zdrowym sytagliptyna była szybko wchłaniana, a jej stężenie w osoczu krwi osiągało maksymalne wartości (mediana T<sub>max</sub>) w ciągu 1 do 4 godzin po podaniu, średnie osoczowe AUC dla sytagliptyny wynosiło 8,52 μM•h, a C<sub>max</sub> wynosiło 950 nM. Bezwzględna biodostępność sytagliptyny wynosi około 87%. Ponieważ przyjmowanie sytagliptyny podczas posiłku bogatego w tłuszcze nie wpływało na farmakokinetykę, sytagliptyna może być podawana z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.

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

#### *Dystrybucja*

Po podaniu pojedynczej dawki dożylniej 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 mała (38%).

### *Metabolizm*

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

Po podaniu doustnym [ $^{14}\text{C}$ ]sytagliptyny około 16% dawki radioaktywnej wydalone 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 [ $^{14}\text{C}$ ]sytagliptyny osobom zdrowym około 100% podanej dawki radioaktywnej eliminowane było z kałem (13%) lub moczem (87%) w o kresie 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 kumulacji po podaniu w dawkach wielokrotnych. Klirens nerkowy wynosił około 350 ml/min.

Eliminacja sytagliptyny następuje głównie w wyniku wydalanania 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 ( $\text{IC}_{50}=160\text{ }\mu\text{M}$ ) lub glikoproteina p (do  $250\text{ }\mu\text{M}$ ), 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 u pacjentów*

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

Przeprowadzono badanie otwarte 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 ( $\text{GFR} \geq 60$  do  $< 90\text{ ml/min}$ ) oraz u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ( $\text{GFR} \geq 45$  do  $< 60\text{ ml/min}$ ). Ponieważ zwiększenie to nie jest klinicznie znaczące, dostosowanie dawkowania w tej grupie pacjentów nie jest konieczne.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ( $\text{GFR} \geq 30$  do  $< 45\text{ ml/min}$ ) oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $\text{GFR} < 30\text{ ml/min}$ ), 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).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym do umiarkowanego ( $\leq 9$  punktów wg skali Child-Pugha) nie jest wymagane dostosowywanie dawki sytagliptyny. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ( $> 9$  punktów wg skali Child-Pugha). 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 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 sytagliptyny (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 populacji pacjentów wartość AUC sytagliptyny w osoczu skorygowana względem dawki była o około 18% niższa niż u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Nie uważa się tego za klinicznie istotną różnicę w porównaniu z dorosłymi pacjentami na podstawie płaskiej zależności PK/PD między dawką 50 mg i 100 mg. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania sytagliptyny u dzieci w wieku  $<10$  lat.

#### *Inne charakterystyczne grupy 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.

### Metformina

#### *Wchłanianie*

Wchłanianie metforminy po podaniu doustnym tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest znacznie opóźnione w porównaniu z tabletką o natychmiastowym uwalnianiu z  $T_{max}$  po 7 godzinach ( $T_{max}$  dla tabletki o natychmiastowym uwalnianiu wynosi 2,5 godziny).

W stanie stacjonarnym, podobnie jak w przypadku postaci o natychmiastowym uwalnianiu, wartości  $C_{max}$  i AUC nie zwiększają się proporcjonalnie do podanej dawki. Pole pod krzywą (AUC) po jednorazowym podaniu doustnym 2000 mg metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest podobne do obserwowanego po podaniu 1000 mg metforminy w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę.

Wewnątrzosobnicza zmienność  $C_{max}$  i AUC metforminy o przedłużonym uwalnianiu jest porównywalna do obserwowanej podczas stosowania metforminy w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

Po podaniu tabletki o przedłużonym uwalnianiu na czczo pole pod krzywą (AUC) jest zmniejszone o 30% (nie ma to wpływu na  $C_{max}$  i  $T_{max}$ ).

Średnie wchłanianie metforminy z postaci o przedłużonym uwalnianiu nie zmienia się prawie w zależności od składu posiłku.

Nie obserwowano kumulacji po wielokrotnym podawaniu metforminy w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce do 2000 mg.

Po jednorazowym podaniu doustnym po posiłku jednej tabletki metforminy o przedłużonym uwalnianiu o dawce 1000 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu wynoszące około 1170 ng/ml uzyskuje się przy medianie czasu wynoszącej 6,75 godziny (zakres od 4 do 12 godzin).

Gdy tabletka 1000 mg o przedłużonym uwalnianiu podawana jest po posiłku, wartość AUC wzrasta o 62% ( $T_{max}$  wydłuża się o około 2 godziny, ale  $C_{max}$  nie zmienia się istotnie).

#### *Dystrybucja*

Metformina w nieznacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie metforminy we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone są prawdopodobnie drugim kompartmentem dystrybucji metforminy. Średnia objętość dystrybucji  $V_d$  wynosiła 63 – 276 L.

#### *Metabolizm*

Metformina jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej. Nie stwierdzono występowania metabolitów metforminy u ludzi.

#### *Eliminacja*

Klirens nerkowy metforminy wynosi  $>400$  ml/min, co wskazuje, że metformina jest wydalana na drodze przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 h. W przypadku zaburzenia czynności nerek klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny i dlatego okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony, co prowadzi do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących produktu leczniczego Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC.

W trwających 16 tygodni badaniach, w których psy leczone były albo wyłącznie metforminą, albo metforminą w skojarzeniu z sytagliptyną, nie obserwowano dodatkowego działania toksycznego w terapii skojarzonej. W omawianych badaniach obserwowano NOEL przy narażeniu na sytagliptynę przekraczającym około 6 razy poziom narażenia u ludzi oraz przy narażeniu na metforminę przekraczającym około 2,5 razy poziom narażenia u ludzi.

Poniższe dane przedstawiają obserwacje pochodzące z badań wykonywanych oddzielnie dla sytagliptyny lub metforminy.

#### Sytagliptyna

U gryzoni obserwowano toksyczne działanie sytagliptyny na wątrobę i nerki przy narażeniu organizmu przekraczającym 58 razy poziom narażenia u ludzi, natomiast w przypadku narażenia 19 razy większego niż narażenie u ludzi, 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 fizyczne. Niektóre z nich, takie jak oddychanie z otwartym pyskiem, ślinienie się, białe, 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 u ludzi. 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 u ludzi. 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 dziesiętnastokrotność narażenia w warunkach klinicznych) obserwowane zmiany nowotworowe nie są uznawane za znaczące w odniesieniu do ludzi.

Nie obserwowano związanego z leczeniem niepożądanego wpływu na płodność u samic i samców szczurów w przypadku podawania sytagliptyny przed i podczas parzenia się.

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 organizmu większym niż 29-krotne narażenie u ludzi. U królików obserwowano toksyczny wpływ na matkę, przy narażeniu większym niż 29-krotne narażenie u ludzi. 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).

#### Metformina

Dane przedkliniczne dla metforminy, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

#### Warstwa metforminy o przedłużonym uwalnianiu

Hypromeloza K100M CR

Hypromeloza E50

Magnezu stearynian

#### Warstwa sytagliptyny o natychmiastowym uwalnianiu

Wapnia wodorofosforan

Celuloza mikrokrystaliczna

Sodu stearylofumaran

Kroskarmeloza sodowa

#### Otoczka - Opadry II orange (dla dawek 100 mg + 1000 mg i 50 mg + 500 mg)

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 4000

Talk

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

#### Otoczka - Opadry II white (dla dawki 50 mg + 1000 mg)

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 4000

Talk

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

#### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 112, 160, 168, 180, 196 lub 200 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

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**

APC Instytut Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 146C  
02-305 Warszawa  
Polska

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC, 50 mg + 500 mg:

Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC, 50 mg + 1000 mg:

Sitagliptin + Metformin hydrochloride APC, 100 mg + 1000 mg:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**