

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Sitagliptin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | KO-Kosovo   |

## PËRMBLEDHJE E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

### 1. EMRI I PRODUKTIT MJEKËSOR

Maysiglu® 50 mg film tableta të mbështjellura  
Maysiglu® 100 mg film tableta të mbështjellura

### 2. PËRBËRJA CILËSORE DHE SASIORE

#### Maysiglu 50 mg film tableta të mbështjellura

1 film tabletë e mbështjellur përmban 50 mg sitagliptin.

#### Maysiglu 100 mg film tableta të mbështjellura

1 film tabletë e mbështjellur përmban 100 mg sitagliptin.

Për listën e plotë të eksipientëve, shih pjesën onin 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTIKE

Film tableta të mbështjellura

#### Maysiglu 50 mg film tableta të mbështjellura

Tableta ngjyrë portokalli të lehta, të rrumbullakëta, bikonvekse, film tabletat të mbështjellura me vijë me pika në njërën anë të tabletës. Tableta është e gdhendur me shenjën K në njërën anë të vijës së partiturës dhe me shenjën 50 në anën tjetër të vijës së partiturës (diametri përafërsisht 9 mm, trashësia 2,8 – 3,8 mm).

Tableta mund të ndahet në doza të barabarta.

#### Maysiglu 100 mg film tableta të mbështjellura

Tableta ngjyrë kafe në të portokallët, të rrumbullakëta, bikonvekse, film tabletat të mbështjellura, me vijë me pika në njërën anë të tabletës. Tableta është e gdhendur me shenjën K në njërën anë të vijës së partiturës dhe me shenjën 100 në anën tjetër të vijës së partiturës (diametri përafërsisht 11 mm, trashësia 3,3 – 4,5 mm).

Tableta mund të ndahet në doza të barabarta.

### 4. TË DHËNAT KLINIKE

#### 4.1 Indikacionet terapeutike

Për pacientët e rritur me diabet mellitus të tipit 2, Maysiglu indikohet për ta përmirësuar kontrollin e glicemisë:

si monoterapi:

- tek pacientët e kontrolluar në mënyrë joadekuate vetëm me dietë dhe ushtrime fizike dhe për të cilët metformina është e papërshtatshme për shkak të kundërrindikacioneve ose intolerancës.

si terapi orale e dyfishtë në kombinim me:

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Sitagliptin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | KO-Kosovo   |

- metforminën kur vetëm dieta dhe ushtrimet plus metformina nuk ofrojnë kontroll adekuat të glicemisë.
- sulfonilure kur vetëm dieta dhe ushtrimet plus doza maksimale e toleruar e një sulfonilureje nuk ofrojnë kontroll adekuat të glicemisë dhe kur metformina është e papërshtatshme për shkak të kundërendikacioneve ose intolerancës.
- receptor gama i aktivizuar nga agonist i proliferatorit të peroksizomit (PPAR $\gamma$ ) (p.sh. tiazolidinedion) kur përdorimi i ndonjë agonisti PPAR $\gamma$  është i përshtatshëm dhe kur vetëm dieta dhe ushtrimet plus agonisti PPAR $\gamma$  nuk sigurojnë kontroll adekuat të glicemisë.

si terapi orale e trefishtë në kombinim me:

- sulfonilurenë dhe metforminën kur dieta dhe ushtrimet plus terapia e dyfishtë me këto produkte mjekësore nuk ofrojnë kontroll adekuat të glicemisë.
- agonsit PPAR $\gamma$  dhe metforminë kur përdorimi i ndonjë agonisti PPAR $\gamma$  është i përshtatshëm dhe kur dieta dhe ushtrimet plus terapia e dyfishtë me këto produkte mjekësore nuk ofrojnë kontroll adekuat të glicemisë.

Maysiglu indikohet edhe si shtesë e insulinës (me ose pa metforminë) kur dieta dhe ushtrimet plus doza e qëndrueshme e insulinës nuk ofrojnë kontroll adekuat të glicemisë.

## 4.2 Dozimi dhe metoda e dhënies

### Dozimi

Doza është 100 mg sitagliptin një herë në ditë. Kur përdoret në kombinim me metforminën dhe/ose ndonjë agonsit PPAR $\gamma$ , doza e metforminës dhe/ose agonsitit PPAR $\gamma$  duhet të mbahet dhe Maysiglu të administrohet njëkohësisht.

Kur Maysiglu përdoret në kombinim me ndonjë sulfonilure ose me insulinë, një dozë më e ulët e sulfoniluresë ose insulinës mund të merret në konsideratë për ta zvogëluar rrezikun nga hipoglikemia (shih pjesën 4.4).

Nëse humbiset ndonjë dozë e Maysiglu, ajo duhet të merret sapo t'i kujtohet pacientit. Dozë e dyfishtë nuk duhet të merret në të njëjtën ditë.

### Popullatat e veçanta

#### Dëmtimi i veshkave

Kur merret parasysh përdorimi i sitagliptinës në kombinim me ndonjë bar tjetër antidiabetik, duhet të kontrollohen kushtet e përdorimit të tij tek pacientët me funksion të dëmtuar të veshkave.

Për pacientët me dëmtim të lehtë të veshkave (shkalla e filtrimit glomerular [GFR]  $\geq 60$  deri  $< 90$  mL/min), nuk kërkohet përshtatje e dozës.

Për pacientët me dëmtim mesatar të veshkave (GFR  $\geq 45$  deri  $< 60$  mL/min), nuk kërkohet përshtatje e dozës.

Për pacientët me dëmtim mesatar të veshkave (GFR  $\geq 30$  deri  $< 45$  mL/min), doza e Maysiglu është 50 mg një herë në ditë.

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Sitagliptin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | KO-Kosovo   |

Për pacientët me dëmtim të rëndë të veshkave ( $GFR \geq 15$  deri  $< 30$  mL/min) ose me sëmundje renale në fazën përfundimtare (ESRD) ( $GFR < 15$  mL/min), duke përfshirë ata që kanë nevojë për hemodializë ose dializë peritoneale, doza e Maysiglu është 25 mg një herë në ditë. Tretmani mund të administrohet pa marrë parasysh kohën e dializës.

Për shkak se ka një përshtatje të dozës duke u bazuar në funksionin renal, rekomandohet vlerësimi i funksionit të veshkave para fillimit të dhënies së Maysiglu dhe periodikisht më pas.

#### Dëmtimi i mëlçisë

Nuk ka nevojë për përshtatje të dozës për pacientët me dëmtim të lehtë deri mesatar të mëlçisë. Sitagliptina nuk është studiuar tek pacientët me dëmtim të rëndë të mëlçisë dhe duhet treguar kujdes (shih pjesën 5.2).

Megjithatë, për shkak se sitagliptina eliminohet kryesisht nga veshkat, dëmtimi i rëndë i mëlçisë nuk pritet të ndikojë në farmakokinetikën e sitagliptinës.

#### Të moshuarit

Nuk ka nevojë për përshtatje të dozës bazuar në moshën.

#### *Popullata pediatrike*

Sitagliptina nuk duhet të përdoret tek fëmijët dhe adoleshentët 10 deri në 17 vjeç për shkak të efikasitetit të pamjaftueshëm. Të dhënat aktualisht në dispozicion janë përshkruar në pjesët 4.8, 5.1 dhe 5.2. Sitagliptina nuk është studiuar tek pacientët pediatrikë nën 10 vjeç.

#### Mënyra e administrimit

Maysiglu mund të merret me ose pa ushqim.

### **4.3 Kundërindikacionet**

Hipersensitiviteti ndaj substancës aktive ose ndonjërit nga ekscipientët e listuar në pjesën 6.1.

### **4.4 Paralajmërimet e veçanta dhe masa paraprake për përdorim**

#### Të përgjithshme

Maysiglu nuk duhet të përdoret tek pacientët me diabet të tipit 1 ose për trajtimin e ketoacidozës diabetike.

#### Pankreatiti akut

Përdorimi i frenuesve DPP-4 është ndërlidhur me rrezikun nga zhvillimi i pankreatitit akut. Pacientët duhet të informohen për simptomat karakteristike të pankreatitit akut: dhimbjet abdominale të vazhdueshme, të forta. Zgjidhja e pankreatitit është vërejtur pas ndërprerjes së sitagliptinës (me ose pa trajtim mbështetës), por janë raportuar raste shumë të rralla të pankreatitit nekrotik ose hemorragjik dhe/ose të vdekjes. Nëse dyshohet në pankreatit, Maysiglu dhe produktet mjekësore të tjera potencialisht të dyshimta duhet të ndërpriten; nëse konfirmohet pankreatiti akut, nuk duhet të rifillohet dhënia e Maysiglu. Kujdes duhet treguar tek pacientët me histori të pankreatitit.

#### Hipoglicemia kur përdoret në kombinim me produkte mjekësore të tjera kundër hiperglicemisë

Në provat klinike të sitagliptinit si monoterapi dhe si pjesë e terapisë së kombinuar me produkte mjekësore që nuk dihet se shkaktojnë hipoglicemi (p.sh. metformina dhe/ose ndonjë agonist PPAR $\gamma$ ), normat e hipoglicemisë që janë raportuar me sitagliptin kanë qenë të ngjashme me normat e pacientëve që kanë marrë placebo. Hipoglicemia është vërejtur kur sitagliptina është përdorur në

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Sitagliptin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | KO-Kosovo   |

kombinim me insulinë ose ndonjë sulfonilure. Prandaj, për ta zvogëluar rrezikun nga hipoglikemia, mund të merret parasysh një dozë më e ulët e sulfoniluresë ose insulinës (shih pjesën 4.2).

#### Dëmtimi i veshkave

Sitagliptina ekskretohet nga veshkat. Për të arritur koncentrimet plazmatike të sitagliptinës të ngjashme me ato tek pacientët me funksion normal të veshkave, rekomandohen doza më të ulëta tek pacientët me GFR < 45 mL/min, si dhe tek pacientët me ESRD që kërkojnë hemodializë ose dializë peritoneale (shih pjesët 4.2 dhe 5.2).

Kur merret parasysh përdorimi i sitagliptinës në kombinim me ndonjë bar antidiabetik tjetër, duhet të kontrollohen kushtet e përdorimit të tij tek pacientët me funksion të dëmtuar të veshkave.

#### Reaksionet e hipersensitivitetit

Janë raportuar reaksione serioze postmarketing të hipersensitivitetit tek pacientët e trajtuar me sitagliptin. Këto reaksione përfshijnë anafilaksinë, angioedemën dhe gjendjet eksfoliative të lëkurës, duke përfshirë sindromën Stevens-Johnson. Fillimi i këtyre reaksioneve është paraqitur brenda 3 muajve të parë pas fillimit të trajtimit, me disa raporte që paraqitur pas dozës së parë. Nëse dyshohet në ndonjë reaksion të hipersensitivitetit, Maysiglu duhet të ndërpritet. Duhet të vlerësohen shkaqet e tjera të mundshme për këto simptoma dhe të fillohet trajtimi alternativ për diabetin.

#### Pemfigoidi buloz

Ka pasur raporte postmarketing për pemfigoid buloz tek pacientët që kanë marrë frenues DPP-4, duke përfshirë sitagliptinën. Nëse dyshohet në pemfigoid buloz, Maysiglu duhet të ndërpritet.

#### Eksipientët

Ky bar përmban më pak se 1 mmol natrium (23 mg) për tabletë, domethënë në esencë është “pa natrium”.

### **4.5 Bashkëveprimet me produktet mjekësore të tjera dhe format e tjera të bashkëveprimit**

#### Efektet e produkteve mjekësore të tjera në sitagliptinën

Të dhënat klinike që janë përshkruar në tekstin e mëposhtëm sugjerojnë se rreziku për bashkëveprimet klinike domethënëse nga produktet mjekësore të bashkadministruara është i ulët.

Studimet *in vitro* kanë treguar se enzima kryesore përgjegjëse për metabolizmin e kufizuar të sitagliptinës është CYP3A4, me kontribut nga CYP2C8. Tek pacientët me funksion normal të veshkave, metabolizmi, duke përfshirë CYP3A4, luan vetëm një rol të vogël në pastrimin e sitagliptinës. Metabolizmi mund të luajë rol domethënës në eliminimin e sitagliptinës në rast të dëmtimit të rëndë të veshkave ose sëmundjes renale në fazën përfundimtare (ESRD). Për këtë arsye, është e mundur që frenuesit e fuqishëm të CYP3A4 (p.sh. ketokonazoli, itrakonazoli, ritonaviri, klaritromicina) ta ndryshojnë farmakokinetikën e sitagliptinës tek pacientët me dëmtim të rëndë të veshkave ose ESRD. Efekti i frenuesve të fuqishëm të CYP3A4 në rast të dëmtimit të veshkave nuk është vlerësuar në ndonjë studim klinik.

Studimet *in vitro* të bartjes kanë treguar se sitagliptina është substrat për p-glikoproteinën dhe bartësin organik të anionit-3 (OAT3). Bartja i sitagliptinës e ndërmjetësuar nga OAT3 është penguar *in vitro* nga probenecidi, ndonëse rreziku i bashkëveprimeve klinike domethënëse konsiderohet se është i ulët. Administrimi i njëkohshëm i frenuesve OAT3 nuk është vlerësuar *in vivo*.

**Metformina:** Përdorimi i njëkohshëm i dozave të shumta dy herë në ditë prej 1000 mg metforminë me 50 mg sitagliptin nuk e ka ndryshuar ndjeshëm farmakokinetikën e sitagliptinës tek pacientët me diabet të tipit 2.

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Sitagliptin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | KO-Kosovo   |

*Ciklosporina*: Është zhvilluar një studim për ta vlerësuar efektin e ciklosporinës, një frenues ky i fuqishëm i p-glikoproteinës, në farmakokinetikën e sitagliptinës. Administrimi i njëkohshëm i një doze të vetme orale prej 100 mg të sitagliptinës dhe një doze të vetme orale prej 600 mg të ciklosporinës e ka rritur AUC për afro 29 % dhe  $C_{max}$  e sitagliptinës për afro 68 %. Këto ndryshime në farmakokinetikën e sitagliptinës nuk janë konsideruar si klinishtë domethënëse. Pastrimi i veshkave nga sitagliptina nuk është ndryshuar ndjeshëm. Prandaj, nuk priten bashkëveprime domethënëse me frenuesit e tjerë të p-glikoproteinës.

#### Efektet e sitagliptinës në produkte mjekësore të tjera

*Digoksina*: Sitagliptin ka pasur efekt të vogël në koncentrimin e digoksinës plazmatike. Pas administrimit të njëkohshëm të 0,25 mg digoksinë me 100 mg sitagliptin në ditë për 10 ditë, AUC plazmatike e digoksinës është rritur mesatarisht për 11 %, ndërsa  $C_{plazma_{max}}$  mesatarisht për 18 %. Nuk rekomandohet përshtatja e dozës së digoksinës. Megjithatë, pacientët e rrezikuar nga toksiciteti i digoksinës duhet të monitorohen për këtë kur sitagliptina dhe digoksina administrohen njëkohësisht.

Të dhënat *in vitro* sugjerojnë që sitagliptina nuk i frenon dhe nuk i indukon izoenzimët CYP450. Në studimet klinike, sitagliptina nuk e ka ndryshuar ndjeshëm farmakokinetikën e metforminës, gliburidit, simvastatinës, rosiglitazonës, varfarinës ose kontraktivëve oralë, duke ofruar dëshmi *in vivo* të një prirjeje të ulët për të shkaktuar bashkëveprime me substrate të CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 dhe bartës kationik organik (OCT). Sitagliptina mund të jetë frenues i lehtë i p-glikoproteinës *in vivo*.

## **4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe laktacioni**

### Shtatzënia

Nuk ka të dhëna adekuate nga përdorimi i sitagliptinës tek gratë shtatzëna. Studimet në kafshë kanë treguar toksicitet reproduktiv tek dozat e larta (shih pjesën 5.3). Nuk dihet për ndonjë rrezik të mundshëm për njerëzit. Për shkak të mungesës së të dhënave nga njerëzit, Maysiglu nuk duhet të përdoret gjatë shtatzënisë.

### Ushqyerja me gjë

Nuk dihet nëse sitagliptina ekskretohet në qumështin e gjirit të njeriut. Studimet në kafshë kanë treguar ekskretimin e sitagliptinës në qumështin e gjirit. Maysiglu nuk duhet të përdoret gjatë ushqyerjes me gjë.

### Fertiliteti

Të dhënat nga kafshët nuk sugjerojnë ndonjë efekt të trajtimit me sitagliptin në fertilitetin e meshkujve dhe femrave. Mungojnë të dhënat nga njerëzit.

## **4.7 Efektet në aftësinë për të vozitur dhe për t'i përdorur makineritë**

Maysiglu nuk ka asnjë ose ka ndikim të shpërfillshëm në aftësinë për të vozitur dhe për t'i përdorur makineritë. Megjithatë, duhet të kihet parasysh se janë raportuar marramendje dhe përgjumje gjatë vozitjes ose përdorimit të makinerive.

Përveç kësaj, pacientët duhet të paralajmërohen për rrezikun nga hipoglikemia kur Maysiglu përdoret në kombinim me ndonjë sulfonilure ose me insulinë.

## **4.8 Efektet e padëshiruara**

### Përmbledhje e profilit të sigurisë

Janë raportuar reaksione të rënda anësore, duke përfshirë pankreatitin dhe reaksionet e hipersensitivitetit. Hipoglikemia është raportuar në kombinim me sulfonilurean (4,7 %-13,8 %) dhe insulinën (9,6 %) (shih pjesën 4.4).

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Sitagliptin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | KO-Kosovo   |

#### Lista e tabeluar e reaksioneve anësore

Reagimet anësore janë renditur në tekstin e mëposhtëm (tabela 1) sipas klasës dhe shpeshtësisë së organeve të sistemit. Shpeshtësia përkufizohet si: shumë e zakonshme ( $\geq 1/10$ ); e zakonshme ( $\geq 1/100$  deri në  $< 1/10$ ); e pazakonshme ( $\geq 1/1,000$  deri  $< 1/100$ ); e rrallë ( $\geq 1/10,000$  deri  $< 1/1,000$ ); shumë e rrallë ( $< 1/10,000$ ) dhe e panjohur (nuk mund të vlerësohet nga të dhënat në dispozicion).

**Tabela 1. Shpeshtësia e reaksioneve anësore të identifikuara nga studimet klinike të kontrolluara me placebo të monoterapisë me sitagliptin dhe përvoja pas marketingut**

| Reagimi negativ                                                                            | Shpeshtësia e reaksioneve anësore |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Çrregullimet e gjakut dhe sistemit limfatik</b>                                         |                                   |
| trombocitopenia                                                                            | E rrallë                          |
| <b>Çrregullimet e sistemit imunitar</b>                                                    |                                   |
| reaksionet e hipersensitivitetit, duke përfshirë reagimet anafilaktike <sup>*,†</sup>      | Shpeshtësia nuk dihet             |
| <b>Çrregullimet e metabolizmit dhe të ushqyerit</b>                                        |                                   |
| hipoglicemia <sup>†</sup>                                                                  | E zakonshme                       |
| <b>Çrregullimet e sistemit nervor</b>                                                      |                                   |
| dhimbjet e kokës                                                                           | Të zakonshme                      |
| marramendja                                                                                | E pazakonshme                     |
| <b>Çrregullimet e frymëmarrjes, torakale dhe mediastinale</b>                              |                                   |
| sëmundjet intersticiale të mushkërive <sup>*</sup>                                         | Shpeshtësia nuk dihet             |
| <b>Çrregullimet gastrointestinale</b>                                                      |                                   |
| kapsllëku                                                                                  | E pazakonshme                     |
| të vjellat <sup>*</sup>                                                                    | Shpeshtësia nuk dihet             |
| pankreatiti akut <sup>*,†,‡</sup>                                                          | Shpeshtësia nuk dihet             |
| pankreatiti hemorragjik dhe nekrotizues fatal dhe jo fatal <sup>*,†</sup>                  | Shpeshtësia nuk dihet             |
| <b>Çrregullimet e lëkurës dhe indit nënlëkuror</b>                                         |                                   |
| pruriti <sup>*</sup>                                                                       | I pazakonshëm                     |
| angioedema <sup>*,†</sup>                                                                  | Shpeshtësia nuk dihet             |
| skuqjet <sup>*,†</sup>                                                                     | Shpeshtësia nuk dihet             |
| urtikaria <sup>*,†</sup>                                                                   | Shpeshtësia nuk dihet             |
| vaskuliti i lëkurës <sup>*,†</sup>                                                         | Shpeshtësia nuk dihet             |
| sëmundjet eksfoliative të lëkurës, duke përfshirë sindromën Stevens-Johnson <sup>*,†</sup> | Shpeshtësia nuk dihet             |
| pemfigoidi buloz <sup>*</sup>                                                              | Shpeshtësia nuk dihet             |
| <b>Çrregullimet muskuloskeletore dhe indit lidhor</b>                                      |                                   |
| artralgjia <sup>*</sup>                                                                    | Shpeshtësia nuk dihet             |
| mialgjia <sup>*</sup>                                                                      | Shpeshtësia nuk dihet             |
| dhimbjet e shpinës <sup>*</sup>                                                            | Shpeshtësia nuk dihet             |
| artropatia <sup>*</sup>                                                                    | Shpeshtësia nuk dihet             |
| <b>Çrregullimet renale dhe urinare</b>                                                     |                                   |

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Sitagliptin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | KO-Kosovo   |

|                                 |                       |
|---------------------------------|-----------------------|
| funksioni i dëmtuar i veshkave* | Shpeshtësia nuk dihet |
| dështimi akut i veshkave*       | Shpeshtësia nuk dihet |

\*Reaksione anësore janë identifikuar përmes mbikëqyrjes pas marketingut.

† **Shih pjesën 4.4.**

‡ Shih *Studimin e Sigurisë Kardiovaskulare TECOS* në tekstin e mëposhtëm.

#### Përshkrimi i reaksioneve anësore të përzgjedhura

Përveç përvojave anësore që ndërlidhen me barnat e përshkruara më lart, përvojat anësore që janë raportuar pavarësisht nga lidhja shkakore me mjekimin dhe që paraqiten në së paku 5 % dhe më shpesh tek pacientët e trajtuar me sitagliptin kanë përfshirë infeksionin e traktit respirator të sipërm dhe nazofaringitin. Përvojat anësore të tjera që janë raportuar pavarësisht nga lidhja shkakore me mjekimin dhe që janë paraqitur shpesh tek pacientët e trajtuar me sitagliptin (duke mos e arritur nivelin 5 %, por që janë paraqitur me një incidencë prej > 0,5 % më të lartë me sitagliptin se ajo në grupin e kontrollit) kanë përfshirë osteoartritin dhe dhimbjen në gjymtyrë.

Disa reaksione anësore janë vërejtur më shpesh në studimet e përdorimit të kombinuar të sitagliptinës me barna të tjera antidiabetike sesa në studimet e monoterapisë me sitagliptin. Këto kanë përfshinur hipogliceminë (me shpeshtësi shumë të zakonshme me kombinimin e sulfoniluresë dhe metforminës), gripin (i zakonshëm me insulinë (me ose pa metforminë)), të përzierat dhe të vjellat (të zakonshme me metforminë), fryrjen (e zakonshme me metforminë ose pioglitazonë), kapsllëkun (i shpeshtë me kombinimin e sulfoniluresë dhe metforminës), edemën periferike (e zakonshme me pioglitazonë ose kombinim të pioglitazonës dhe metforminës), përgjumjen dhe diarrenë (e pazakonshme me metforminë) dhe gojën e tharë (e pazakonshme me insulinë (me ose pa metforminë)).

#### Popullata pediatrike

Në provat klinike me sitagliptin tek pacientët pediatrikë me diabet mellitus të tipit 2 të moshës 10 deri në 17 vjeç, profili i reaksioneve anësore ka qenë i krahasueshëm me atë që është vërejtur tek të rriturit.

#### *Studimi i Sigurisë Kardiovaskulare i TECOS*

Testi për Vlerësimin e Rezultateve Kardiovaskulare me sitagliptin (TECOS) ka përfshirë 7,332 pacientë të trajtuar me sitagliptin 100 mg në ditë (ose 50 mg në ditë nëse eGFR bazë ka qenë  $\geq 30$  dhe  $< 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), dhe 7,339 pacientë të trajtuar me placebo në popullatën e synuar për trajtim. Të dy trajtimet i janë shtuar kujdesit të zakonshëm duke i synuar standardet rajonale për HbA<sub>1c</sub> dhe faktorët e rrezikut të CV-së. Incidenca e përgjithshme e efekteve anësore serioze tek pacientët që kanë marrë sitagliptin ka qenë e ngjashme me atë tek pacientët që kanë marrë placebo.

Në popullatën e synuar për trajtim, në mesin e pacientëve që kanë përdorur insulinë dhe/ose ndonjë sulfonilure në fillim, incidenca e hipoglikemisë së rëndë ka qenë 2,7 % tek pacientët e trajtuar me sitagliptin dhe 2,5 % tek pacientët e trajtuar me placebo; në mesin e pacientëve që nuk kanë përdorur insulinë dhe/ose ndonjë sulfonilure në fillim, incidenca e hipoglikemisë së rëndë ka qenë 1,0 % tek pacientët e trajtuar me sitagliptin dhe 0,7 % tek pacientët e trajtuar me placebo. Incidenca e paraqitjes së pankreatitit të konfirmuar me përcaktim ka qenë 0,3 % tek pacientët e trajtuar me sitagliptin dhe 0,2 % tek pacientët e trajtuar me placebo.

#### Raportimi i reaksioneve anësore të dyshuara

Raportimi i reaksioneve anësore të dyshuara pas autorizimit të produktit mjekësor është i rëndësishëm. Kjo e mundëson monitorimin e vazhdueshëm të bilancit dobi/rrezik të produktit mjekësor. Nga profesionistët e kujdesit shëndetësor kërkohet që ta raportojnë çdo reaksion anësor të dyshuar përmes sistemit kombëtar të raportimit.

## **4.9 Mbidozimi**

#### Simptomat

|                 |                                  |              |
|-----------------|----------------------------------|--------------|
| PI_Text068207_2 | 03.04.2024 - Updated: 07.05.2024 | Page 7 of 17 |
|-----------------|----------------------------------|--------------|

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Sitagliptin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | KO-Kosovo   |

Gjatë provave klinike të kontrolluara tek subjektet e shëndetshme janë administruar doza të vetme me deri në 800 mg sitagliptin. Rritje minimale të QTc, që nuk konsiderohen relevante klinikisht, janë vërejtur në një studim në një dozë prej 800 mg sitagliptin. Nuk ka përvojë me doza mbi 800 mg në studimet klinike. Në studimet e fazës I me doza të shumëfishta, nuk janë vërejtur reaksione anësore klinike të lidhura me dozën me sitagliptin me doza deri në 600 mg në ditë për periudha deri në 10 ditë dhe 400 mg në ditë për periudha deri në 28 ditë.

#### Menaxhimi

Në rast të mbidozimit, është e arsyeshme që të përdoren masat e zakonshme mbështetëse, p.sh., heqja e materialit të paabsorbuar nga trakti gastrointestinal, monitorimi klinik (duke përfshirë marrjen e një elektrokardiogrami) dhe fillimi i terapisë mbështetëse nëse ka nevojë.

Sitagliptina dializohet në mënyrë modeste. Në studimet klinike, afërsisht 13,5 % e dozës është hequr gjatë një seance hemodialize 3-4-orëshe. Hemodializa e zgjatur mund të merret parasysh nëse është klinikisht e përshtatshme. Nuk dihet nëse sitagliptina mund të dializohet me dializë peritoneale.

## **5. VETITË FARMAKOLOGJIKE**

### **5.1 Vetitë farmakodinamike**

Grupi farmakoterapeutik: Barnat që përdoren tek diabetët, barnat për uljen e glukozës në gjak, duke përjashtuar insulinat, kodin ATC: A10BH01.

#### Mekanizmi i veprimi

Sitagliptina është anëtar i një klase të agentëve oralë anti-hiperglicemikë të quajtur frenues dipeptidil peptidaza 4 (DPP-4). Përmirësimi i kontrollit të glicemisë, që është vërejtur me këtë produkt mjekësor, mund të ndërmjetësohet duke i rritur nivelet e hormoneve aktive të inkretinës. Hormonet e inkretinës, duke përfshirë peptidinën-1 të ngjashme me glukagonin (GLP-1) dhe polipeptidin insulinotropik të varur nga glukozja (GIP), çlirohen nga zorrët gjatë tërë ditës, ndërsa nivelet ngriten si reagim ndaj ndonjë vakti të ushqimit. Inkretinat janë pjesë e një sistemi endogjen të përfshirë në rregullimin fiziologjik të homeostazës së glukozës. Kur koncentrimet e glukozës në gjak janë normale ose të ngritura, GLP-1 dhe GIP e rrisin sintezën e insulinës dhe çlirimin nga qelizat beta të pankreasit nëpërmjet rrugëve sinjalizuese ndërqelizore që përfshijnë AMP ciklike.

Trajtimi me frenuesit GLP-1 ose DPP-4 tek modelet shtazore të diabetit të tipit 2 është demonstruar se e përmirëson reagimin e qelizave beta ndaj glukozës dhe e stimulon biosintezën dhe çlirimin e insulinës. Me nivele më të larta të insulinës, marrja e glukozës nga indet rritet. Përveç kësaj, GLP-1 e ul sekretimin e glukagonit nga qelizat alfa pankreatike. Rënia e koncentrimet të glukagonit, krahas niveleve më të larta të insulinës, çojnë në uljen e prodhimit të glukozës hepatike, duke rezultuar në uljen e niveleve të glukozës në gjak. Efektet e GLP-1 dhe GIP varen nga glukozja, kështu që kur koncentrimet e glukozës në gjak janë të ulëta, stimulimi i çlirimit të insulinës dhe shtypja e sekretimit të glukagonit nga GLP-1 nuk vërehen. Si për GLP-1, ashtu edhe për GIP, stimulimi i çlirimit të insulinës rritet kur glukozja rritet mbi koncentrimet normale. Për më tepër, GLP-1 nuk e dëmton reagimin normal të glukagonit ndaj hipoglicemisë. Aktiviteti i GLP-1 dhe GIP kufizohet nga enzima DPP-4, e cila i hidrolizon shpejt hormoneve të inkretinës për të prodhuar produkte joaktive. Sitagliptina e parandalon hidrolizën e hormoneve të inkretinës nga DPP-4, duke i rritur kështu koncentrimet plazmatike të formave aktive të GLP-1 dhe GIP. Duke i rritur nivelet aktive të inkretinës, sitagliptina e rrit çlirimin e insulinës dhe i ul nivelet e glukagonit në një mënyrë të varur nga glukozja. Tek pacientët me diabet tip 2 me hiperglicemi, këto ndryshime në nivelet e insulinës dhe glukagonit çojnë në uljen e hemoglobinës A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) dhe koncentrimet më të ulëta të glukozës në agjërime dhe pas ngrënies. Mekanizmi i varur nga glukozja i sitagliptinës dallon nga mekanizmi i sulfonilureave, të cilat e rrisin sekretimin e insulinës edhe kur nivelet e glukozës janë të ulëta dhe mund të çojnë në hipoglicemi tek pacientët me diabet të tipit 2 dhe tek personat normalë. Sitagliptina është frenues i fuqishëm dhe



|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Sitagliptin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | KO-Kosovo   |

shumë selektiv i enzimës DPP-4 dhe nuk i frenon enzimat e lidhura ngushtë DPP-8 ose DPP-9 tek koncentrimet terapeutike.

Në një studim dyditor tek subjektet e shëndetshme, vetëm sitagliptina i ka rritur koncentrimet aktive të GLP-1, ndërsa vetëm metformina i ka rritur koncentrimet aktive dhe totale të GLP-1 në përmasa të ngjashme. Përdorimi i njëkohshëm i sitagliptinës dhe metforminës ka pasur efekt shtesë në koncentrimet aktive të GLP-1. Sitagliptina, por jo metformina, i kanë rritur koncentrimet aktive të GIP.

#### Efikasiteti dhe siguria klinike

Në përgjithësi, sitagliptina e ka përmirësuar kontrollin e glicemisë kur është përdorur si monoterapi ose si trajtim i kombinuar tek pacientët e rritur me diabet të tipit 2 (shih tabelën 2).

Janë zhvilluar dy studime për ta vlerësuar efikasitetin dhe sigurinë e monoterapisë me sitagliptinë. Trajtimi me sitagliptinë me doza prej 100 mg një herë në ditë si monoterapi ka ofruar përmirësime të konsiderueshme në HbA<sub>1c</sub>, glukozën e plazmës së agjërimit (FPG) dhe glukozën dyorëshe pas ngrënies (PPG dyorëshe), krahasuar me placebo në dy studime, njëri me kohëzgjatje prej tetëmbëdhjetë, ndërsa tjetri me kohëzgjatje prej njëzetekatër javëve. Është vërejtur përmirësimi i shënuesve zëvendësues të funksionit të qelizave beta, duke përfshirë HOMA-β (vlerësimin e modelit të homeostazës-β), raportin e proinsulinës me insulinën dhe masat e reagimit të qelizave beta nga testi i tolerancës së vakteve të mostrave të shpeshta. Incidenca e vëzhguar e hipoglikemisë tek pacientët e trajtuar me sitagliptinë ka qenë e ngjashme me placebo. Peshë trupore nuk është rritur nga fillimi me terapinë me sitagliptinë në asnjërin studim, krahasuar me një reduktim të vogël tek pacientët që kanë marrë placebo.

Sitagliptina 100 mg një herë në ditë ka sjellë përmirësime të rëndësishme në parametrat e glicemisë krahasuar me placebo në dy studime njëzetekatërjavore të sitagliptinës si terapi shtesë, një në kombinim me metforminën, dhe një në kombinim me pioglitazonin. Ndryshimi nga vlera fillestare në peshën trupore ka qenë i ngjashëm për pacientët e trajtuar me sitagliptinë në krahasim me placebo. Në këto studime është raportuar incidencë e ngjashme e hipoglikemisë për pacientët e trajtuar me sitagliptinë ose placebo.

Një studim njëzetekatërjavor i kontrolluar me placebo kishte për qëllim që ta vlerësonte efikasitetin dhe sigurinë e sitagliptinës (100 mg një herë në ditë) të shtuar vetëm në glimepirid ose glimepirid në kombinim me metforminën. Shtimi i sitagliptinës ose tek glimepiridi vetëm ose tek glimepiridi dhe metformina ka sjellë përmirësime domethënëse në parametrat e glicemisë. Pacientët e trajtuar me sitagliptinë kanë pasur rritje modeste të peshës trupore në krahasim me ata të cilëve u është dhënë placebo.

Një studim njëzetegjashtëjavor i kontrolluar me placebo kishte për qëllim që ta vlerësonte efikasitetin dhe sigurinë e sitagliptinës (100 mg një herë në ditë) duke ia shtuar atë një kombinimi të pioglitazonit me metforminën. Shtimi i sitagliptinës në pioglitazon dhe metforminë ka sjellë përmirësime domethënëse në parametrat e glicemisë. Ndryshimi nga vlera fillestare në peshën trupore ka qenë i ngjashëm për pacientët e trajtuar me sitagliptinë në krahasim me placebo. Incidenca e hipoglikemisë po ashtu ka qenë e ngjashme tek pacientët e trajtuar me sitagliptinë ose placebo.

Një studim njëzetekatërjavor i kontrolluar me placebo kishte për qëllim që ta vlerësonte efikasitetin dhe sigurinë e sitagliptinës (100 mg një herë në ditë) të shtuar vetëm në insulinë (në një dozë stabile për së paku 10 javë) me ose pa metforminë (së paku 1500 mg). Tek pacientët që kanë marrë insulinë të përzier paraprakisht, doza mesatare ditore ka qenë 70,9 U/ditë. Tek pacientët që kanë marrë insulinë të papërzier (me veprim të ndërmjetëm/të gjatë), doza ditore mesatare ka qenë 44,3 U/ditë. Shtimi i sitagliptinës në insulinë ka sjellë përmirësime domethënëse në parametrat e glicemisë. Nuk pasur asnjë ndryshim domethënës në peshën trupore nga vlera fillestare në asnjërin grup.

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Sitagliptin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | KO-Kosovo   |

Në një studim faktorial njëzetekatërvjor të terapisë fillestare të kontrolluar nga placebo, sitagliptina 50 mg dy herë në ditë, në kombinim me metforminën (500 mg ose 1000 mg dy herë në ditë), kas sjellë përmirësime të rëndësishme në parametrat e glicemisë krahasuar me secilën monoterapi. Ulja e peshës trupore me kombinimin e sitagliptinës dhe metforminës ka qenë e ngjashme me atë që është vërejtur vetëm me metforminën ose me placebo; nuk ka pasur asnjë ndryshim nga niveli fillestar për pacientët që kanë marrë vetëm sitagliptinë. Incidenca e hipoglikemisë ka qenë e ngjashme në të gjitha grupet e trajtimit.

**Tabela 2. HbA<sub>1c</sub> rezulton në studime të monoterapisë dhe terapisë së kombinuar të kontrolluar nga placebo\***

| Studimi                                                                                                                  | Mesatarja bazë e HbA <sub>1c</sub> (%) | Ndryshimi mesatar nga HbA bazë <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup> | Ndryshimi mesatar i HbA i korrigjuar me placebo <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup> (95% CI) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studimet e monoterapisë</b>                                                                                           |                                        |                                                               |                                                                                         |
| Sitagliptina 100 mg një herë në ditë <sup>§</sup> (N= 193)                                                               | 8,0                                    | -0,5                                                          | -0,6 <sup>‡</sup><br>(-0,8, -0,4)                                                       |
| Sitagliptina 100 mg një herë në ditë (N= 229) <sup>  </sup>                                                              | 8,0                                    | -0,6                                                          | -0,8 <sup>‡</sup><br>(-1,0, -0,6)                                                       |
| <b>Studimet e terapisë së kombinuar</b>                                                                                  |                                        |                                                               |                                                                                         |
| Sitagliptina 100 mg një herë në ditë i shtohet terapisë së vazhdueshme me metforminë <sup>  </sup> (N=453)               | 8,0                                    | -0,7                                                          | -0,7 <sup>‡</sup><br>(-0,8, -0,5)                                                       |
| Sitagliptina 100 mg një herë në ditë i shtohet terapisë së vazhdueshme me pioglitazon <sup>  </sup> (N=163)              | 8,1                                    | -0,9                                                          | -0,7 <sup>‡</sup><br>(-0,9, -0,5)                                                       |
| Sitagliptina 100 mg një herë në ditë i shtohet terapisë së vazhdueshme me glimepirid <sup>  </sup> (N=102)               | 8,4                                    | -0,3                                                          | -0,6 <sup>‡</sup><br>(-0,8, -0,3)                                                       |
| Sitagliptina 100 mg një herë në ditë i shtohet terapisë së vazhdueshme me glimepirid + metforminë <sup>  </sup> (N=115)  | 8,3                                    | -0,6                                                          | -0,9 <sup>‡</sup><br>(-1,1, -0,7)                                                       |
| Sitagliptina 100 mg një herë në ditë i shtohet terapisë së vazhdueshme me pioglitazon + metforminë <sup>  </sup> (N=152) | 8,8                                    | -1,2                                                          | -0,7 <sup>‡</sup><br>(-1,0, -0,5)                                                       |
| Terapia fillestare (dy herë në ditë) <sup>  </sup> : Sitagliptinë 50 mg + metforminë 500 mg (N=183)                      | 8,8                                    | -1,4                                                          | -1,6 <sup>‡</sup><br>(-1,8, -1,3)                                                       |
| Terapia fillestare (dy herë në ditë) <sup>  </sup> : Sitagliptin 50 mg + metforminë 1 000 mg (N=178)                     | 8,8                                    | -1,9                                                          | -2,1 <sup>‡</sup><br>(-2,3, -1,8)                                                       |
| Sitagliptina 100 mg një herë në ditë i shtohet terapisë së vazhdueshme me insulinë (+/- metforminë) <sup>  </sup>        | 8,7                                    | -0,6 <sup>¶</sup>                                             | -0,6 <sup>‡¶</sup><br>(-0,7, -0,4)                                                      |

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Sitagliptin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | KO-Kosovo   |

|         |  |  |  |
|---------|--|--|--|
| (N=305) |  |  |  |
|---------|--|--|--|

\* Popullsia e të gjithë pacientëve të trajtuar (analizë me synimin për të trajtuar).

† Katrorët më të vogla do të thotë të përshtatura për statusin e terapisë antihyperglicemike të mëparshme dhe vlerën bazë.

‡  $p < 0,001$  krahasuar me trajtimin me placebo ose placebo + kombinim.

§ HbA<sub>1c</sub> (%) në javën e tetëmbëdhjetë.

|| HbA<sub>1c</sub> (%) në javën e njëzetekatërt.

# HbA<sub>1c</sub> (%) në javën e njëzetegjashtë.

¶ Mesatarja e katrorëve më e vogël e përshtatur për përdorimin e metforminës në Vizitën 1 (po/jo), përdorimin e insulinës në vizitën 1 (e përzier paraprakisht kundrejt e parapërzier [me veprim të ndërmjetëm ose të gjatë]) dhe vlerës bazë. Bashkëveprimet e trajtimit sipas shtresës (përdorimi i metforminës dhe insulinës) nuk kanë qenë domethënëse ( $p > 0,10$ ).

Një studim aktiv njëzetekatërrjavor i kontrolluar (me metforminë) është bërë për ta vlerësuar efikasitetin dhe sigurinë e sitagliptinës 100 mg një herë në ditë (N=528) krahasuar me metforminë (N=522) tek pacientët me kontroll joadekuat të glicemisë në dietë dhe stërvitje dhe të cilët nuk kanë qenë në terapi anti-hyperglicemike (të terapisë për së paku 4 muaj). Doza mesatare e metforminës ka qenë afërsisht 1900 mg në ditë. Reduktimi i HbA<sub>1c</sub> nga vlerat mesatare bazë prej 7,2 % ka qenë -0,43 % për sitagliptinën dhe -0,57 % për metforminën (për analizë e protokollit). Incidenca e përgjithshme e reaksioneve anësore gastrointestinale që konsiderohen si të lidhura me barnat tek pacientët e trajtuar me sitagliptinë ka qenë 2,7 % krahasuar me 12,6 % tek pacientët e trajtuar me metforminë. Incidenca e hipoglikemisë nuk ka qenë dukshëm e ndryshme midis grupeve të trajtimit (sitagliptina, 1,3 %; metformina, 1,9 %). Peshë trupore është ulur nga vlera fillestare në të dyja grupet (sitagliptina, -0,6 kg; metformina -1,9 kg).

Në një studim në të cilin është krahasuar efikasiteti dhe siguria e shtimit të sitagliptinës 100 mg një herë në ditë ose glipizidit (një sulfonilure) tek pacientët me kontroll joadekuat të glicemisë në monoterapi me metforminë, sitagliptina ka qenë e ngjashme me glipizidin në reduktimin e HbA<sub>1c</sub>. Doza mesatare e glipizidit e përdorur në grupin krahasues ka qenë 10 mg në ditë me afërsisht 40 % të pacientëve që kanë pasur nevojë për një dozë të glipizidit  $\leq 5$  mg/ditë gjatë tërë studimit. Megjithatë, më shumë pacientë në grupin e sitagliptinës e kanë ndërprerë terapinë për shkak të mungesës së efikasitetit sesa në grupin e glipizidit. Pacientët e trajtuar me sitagliptin kanë shfaqur ulje të konsiderueshme mesatare nga niveli fillestar në peshën trupore në krahasim me një shtim të konsiderueshëm në peshë tek pacientët të cilëve u është dhënë glipizid (-1,5 kundrejt +1,1 kg). Në këtë studim, raporti i proinsulinës ndaj insulinës, një shënues i efikasitetit të sintezës dhe çlirimit të insulinës, është përmirësuar me sitagliptin dhe është përkeqësuar me trajtimin me glipizid. Incidenca e hipoglikemisë në grupin e sitagliptinës (4,9 %) ka qenë dukshëm më e ulët se ajo në grupin e glipizidit (32,0 %).

Një studim njëzetekatërrjavor i kontrolluar nga placebo, i cili ka përfshirë 660 pacientë, është bërë për ta vlerësuar efikasitetin dhe sigurinë e kursimit të insulinës së sitagliptinës (100 mg një herë në ditë) të shtuar në insulinë glargine me ose pa metforminë (të paktën 1500 mg) gjatë intensifikimit të terapisë me insulinë. Niveli bazë HbA<sub>1c</sub> ka qenë 8,74 %, ndërsa doza fillestare e insulinës ka qenë 37 IU/ditë. Pacientët u udhëzuan ta titronin dozën e tyre të insulinës glargine duke u bazuar në vlerat e glukozës gjatë agjërimit me gisht. Në javën e njëzetekatërt, rritja e dozës ditore të insulinës ka qenë 19 IU/ditë tek pacientët e trajtuar me sitagliptin, ndërsa 24 IU/ditë tek pacientët e trajtuar me placebo. Reduktimi i HbA<sub>1c</sub> tek pacientët e trajtuar me sitagliptin dhe insulinë (me ose pa metforminë) ka qenë -1,31 % krahasuar me -0,87 % tek pacientët e trajtuar me placebo dhe insulinë (me ose pa metforminë), një ndryshim prej -0,45 % [95 % CI: -0,60, -0,29]. Incidenca e hipoglikemisë ka qenë 25,2 % tek pacientët e trajtuar me sitagliptin dhe insulinë (me ose pa metforminë), ndërsa 36,8 % tek pacientët e trajtuar me placebo dhe insulinë (me ose pa metforminë). Dallimi ka qenë kryesisht për shkak të një përqindje më të lartë të pacientëve në grupin e placebo që kanë përjetuar tri ose më shumë episode të hipoglikemisë (9,4 kundrejt 19,1 %). Nuk ka pasur dallime në incidencën e hipoglikemisë së rëndë.

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Sitagliptin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | KO-Kosovo   |

Një studim në të cilin është krahasuar sitagliptina në 25 ose 50 mg një herë në ditë me glipizid me 2,5 deri në 20 mg/ditë është bërë tek pacientët me dëmtim të moderuar deri në të rëndë të veshkave. Ky studim ka përfshirë 423 pacientë me dëmtim kronik të veshkave (shkalla e vlerësuar e filtrimit glomerular < 50 mL/min). Pas 54 javësh, reduktimi mesatar nga niveli bazë i HbA<sub>1c</sub> ka qenë -0,76 % me sitagliptinë dhe -0,64 % me glipizid (analiza për protokoll). Në këtë studim, profili i efikasitetit dhe sigurisë së sitagliptinës në 25 ose 50 mg një herë në ditë ka qenë përgjithësisht i ngjashëm me atë që është vërejtur në studimet e tjera të monoterapisë tek pacientët me funksion normal të veshkave. Incidenca e hipoglikemisë në grupin e sitagliptinës (6,2 %) ka qenë dukshëm më e ulët se ajo në grupin e glipizidit (17,0 %). Ka pasur po ashtu ndryshim të konsiderueshëm midis grupeve sa i përket ndryshimit nga pesha trupore fillestare (sitagliptinë -0,6 kg; glipizid +1,2 kg).

Një studim tjetër në të cilin është krahasuar sitagliptina në 25 ose 25 mg një herë në ditë me glipizid me 2,5 deri në 20 mg/ditë është zhvilluar tek 129 pacientë me ESRD që ka qenë në dializë. Pas 54 javësh, reduktimi mesatar nga niveli bazë i HbA<sub>1c</sub> ka qenë -0,72 % me sitagliptin dhe -0,87 % me glipizid. Në këtë studim, profili i efikasitetit dhe sigurisë së sitagliptinës në 25 mg një herë në ditë ka qenë përgjithësisht i ngjashëm me atë që është vërejtur në studimet e tjera të monoterapisë tek pacientët me funksion normal të veshkave. Incidenca e hipoglikemisë nuk ka qenë dukshëm e ndryshme midis grupeve të trajtimit (sitagliptina, 6,3 %; glipizidi, 10,8 %).

Në një studim tjetër që ka përfshirë 91 pacientë me diabet të tipit 2 dhe dëmtim kronik të veshkave (pastrimi i kreatininës < 50 mL/min), siguria dhe toleranca e trajtimit me sitagliptinë në 25 ose 50 mg një herë në ditë kanë qenë përgjithësisht të ngjashme me placebo. Përveç kësaj, pas 12 javësh, reduktimet mesatare të HbA<sub>1c</sub> (sitagliptina -0,59 %; placebo -0,18 %) dhe FPG (sitagliptina -25,5 mg/dL; placebo -3,0 mg/dL) kanë qenë përgjithësisht të ngjashme me ato që janë vërejtur në studimet e tjera të monoterapisë tek pacientët me funksion normal të veshkave (shih pjesën 5.2).

TECOS ka qenë studim sipas rastit tek 14,671 pacientë në popullatën e synuar për tu trajtuar me një HbA<sub>1c</sub> prej ≥ 6,5 deri në 8,0 % me sëmundje të konstatuar CV, të cilët kanë marrë sitagliptin (7,332) 100 mg në ditë (ose 50 mg në ditë nëse eGFR bazë ishte ≥ 30 dhe < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ose placebo (7,339) që u është shtuar standardeve rajonale të kujdesit për HbA<sub>1c</sub> dhe faktorëve të rrezikut nga CV. Pacientët me një eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> nuk është dashur të regjistroheshin në studim. Popullata e studimit ka përfshirë 2004 pacientë ≥ 75 vjeç dhe 3324 pacientë me dëmtim të veshkave (eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Gjatë rrjedhës së studimit, dallimi i përgjithshëm mesatar i vlerësuar (SD) në HbA<sub>1c</sub> midis grupeve të sitagliptinës dhe placebo ka qenë 0,29 % (0,01), 95 % CI (-0,32, -0,27); p < 0,001.

Pika përfundimtare parësore kardiovaskulare ka qenë kompozit i shfaqjes së parë të vdekjes kardiovaskulare, infarktit jofatal të miokardit, goditjes jo fatale në tru ose hospitalizimit për anginë të paqëndrueshme. Pikat përfundimtare dytësore kardiovaskulare kanë përfshirë shfaqjen e parë të vdekjes kardiovaskulare, infarktit jofatal të miokardit ose goditjes jofatale; shfaqjen e parë të përbërësve individualë të përbërjes parësore; vdekshmërinë nga të gjitha shkaqet; dhe hospitalizimet për dështimin kongjektiv të zemrës.

Pas një përcjelljeje mesatare prej 3 vitesh, sitagliptina, kur i është shtuar kujdesit të zakonshëm, nuk e ka rritur rrezikun e ndryshimeve anësore serioze kardiovaskulare ose rrezikun e hospitalizimit për infarkt në krahasim me kujdesin e zakonshëm pa sitagliptinë tek pacientët me diabet të tipit 2 (Tabela 3).

**Tabela 3. Normat e rezultateve të përbëra kardiovaskulare dhe rezultatet kryesore dytësore**

|                 | Sitagliptina 100 mg              | Placebo       |  |  |
|-----------------|----------------------------------|---------------|--|--|
| PI_Text068207_2 | 03.04.2024 - Updated: 07.05.2024 | Page 12 of 17 |  |  |

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Sitagliptin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | KO-Kosovo   |

|                                                                                                                                                               | N (%)        | Shkalla e inciden-<br>cës për<br>100<br>pacient<br>ë në<br>vjet* | N (%)        | Shkalla e<br>incidencë<br>s për 100<br>pacientë<br>në vit* | Raporti i<br>rrezikut (95%<br>CI) | Vlera p <sup>†</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| <b>Analiza në popullsinë e synuar për trajtim</b>                                                                                                             |              |                                                                  |              |                                                            |                                   |                      |
| <b>Numri i pacientëve</b>                                                                                                                                     | <b>7,332</b> |                                                                  | <b>7,339</b> |                                                            |                                   |                      |
| <b>Pika e fundit e kompozitit primar</b> (vdekja kardiovaskulare, infarkti jofatal i miokardit, infarkti jofatal ose shtrimi në spital për anginë jo stabile) | 839 (11,4)   | 4,1                                                              | 851 (11,6)   | 4,2                                                        | 0,98 (0,89-1,08)                  | < 0,001              |
| Pika përfundimtare e përbërë dytësore (vdekja kardiovaskulare, infarkti jofatal i miokardit ose goditja jofatale)                                             | 745 (10,2)   | 3,6                                                              | 746 (10,2)   | 3,6                                                        | 0,99 (0,89–1,10)                  | < 0,001              |
| <b>Rezultati dytësor</b>                                                                                                                                      |              |                                                                  |              |                                                            |                                   |                      |
| Vdekja kardiovaskulare                                                                                                                                        | 380 (5,2)    | 1,7                                                              | 366 (5,0)    | 1,7                                                        | 1,03 (0,89-1,19)                  | 0,711                |
| Të gjitha infarktët e miokardit (fatale dhe jo fatale)                                                                                                        | 300 (4,1)    | 1,4                                                              | 316 (4,3)    | 1,5                                                        | 0,95 (0,81-1,11)                  | 0,487                |
| Të gjitha goditjet në tru (fatale dhe jo fatale)                                                                                                              | 178 (2,4)    | 0,8                                                              | 183 (2,5)    | 0,9                                                        | 0,97 (0,79-1,19)                  | 0,760                |
| Hospitalizimi për anginë jo stabile                                                                                                                           | 116 (1,6)    | 0,5                                                              | 129 (1,8)    | 0,6                                                        | 0,90 (0,70-1,16)                  | 0,419                |
| Vdekja nga cilido shkak                                                                                                                                       | 547 (7,5)    | 2,5                                                              | 537 (7,3)    | 2,5                                                        | 1,01 (0,90-1,14)                  | 0,875                |
| Hospitalizimi për dështim të zemrës <sup>‡</sup>                                                                                                              | 228 (3,1)    | 1,1                                                              | 229 (3,1)    | 1,1                                                        | 1,00 (0,83-1,20)                  | 0,983                |

\* Shkalla e incidencës për 100 pacientë në vit llogaritet si  $100 \times (\text{numri i përgjithshëm i pacientëve me} \geq 1 \text{ ngjarje gjatë periudhës së pranueshme të ekspozimit për gjithsej pacient në vite të përcjelljes})$ .

<sup>†</sup> Bazuar në model Cox të shtresuar sipas rajonit. Për pikat përfundimtare të përbëra, vlerat p korrespondojnë me një test të joinferioritetit që synon të tregojë se raporti i rrezikut është më i vogël se 1,3. Për të gjitha pikat e tjera përfundimtare, vlerat p korrespondojnë me një test të diferencave në shkallët e rrezikut.

<sup>‡</sup> Analiza e hospitalizimit për dështim të zemrës është përshtatur për një histori të dështimit të zemrës si bazë.

#### Popullata pediatrike

Një studim pesëdhjetekatër javor, dyfish neutral, është zhvilluar për ta vlerësuar efikasitetin dhe sigurinë e sitagliptinës 100 mg një herë në ditë tek pacientët pediatrikë (10 deri në 17 vjeç) me diabet të tipit 2, të cilët nuk kanë qenë në terapi antihiperglicemike për të paktën 12 javë (me HbA1c 6,5 % deri në 10 %) ose kanë qenë duke marrë dozë stabile të insulinës për të paktën 12 javë (me HbA1c 7 % deri në 10 %). Pacientët janë caktuar sipas rastit për të marrë sitagliptinë 100 mg një herë në ditë ose placebo për 20 javë.

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Sitagliptin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | KO-Kosovo   |

Mesatarja bazë e HbA1c ka qenë 7,5 %. Trajtimi me sitagliptin 100 mg nuk ka sjellë përmirësim të dukshëm në HbA1c në javën e 20-të. Reduktimi i HbA1c tek pacientët e trajtuar me sitagliptin (N=95) ka qenë 0,0 % krahasuar me 0,2 % tek pacientët e trajtuar me placebo dhe insulinë (N=95), një ndryshim prej -0,2 % (95 % CI: -0,7, 0,3). Shih pjesën 4.2.

## 5.2 Vetitë farmakodinamike

### Absorbimi

Pas administrimit oral të një doze prej 100 mg tek subjektet e shëndetshme, sitagliptina është absorbuar shpejt, me përqendrime maksimale në plazmë (T mesatare<sub>max</sub>) që janë paraqitur 1 deri në 4 orë pas dozës, AUC mesatare plazmatike e sitagliptinës ka qenë 8,52  $\mu\text{M}\cdot\text{orë}$ , C<sub>max</sub> ka qenë 950 nM. Biodisponueshmëria absolute e sitagliptinës është afërsisht 87 %. Meqenëse bashkadministrimi i një vakti me yndyrë të lartë me sitagliptinë nuk ka pasur efekt në farmakokinetikë, Maysiglu mund të administrohet me ose pa ushqim.

AUC plazmatike e sitagliptinës është rritur në mënyrë proporcionale me dozën. Proporcionaliteti i dozës nuk është përcaktuar për C<sub>max</sub> dhe C<sub>24 orë</sub> (C<sub>max</sub> është rritur në një mënyrë më të madhe se proporcionale me dozën dhe C<sub>24 orë</sub> është rritur në një mënyrë më pak se proporcionale me dozën).

### Shpërndarja

Vëllimi mesatar i shpërndarjes në gjendje të qëndrueshme pas një doze të vetme intravenoze të sitagliptinës prej 100 mg tek subjektet e shëndetshme është afërsisht 198 litra. Fraksioni i sitagliptinës i lidhur në mënyrë të kthyeshme me proteinat e plazmës është i ulët (38 %).

### Biotransformimi

Sitagliptina eliminohet kryesisht e pandryshuar në urinë, ndërsa metabolizmi është shteg i vogël. Përafërsisht 79 % e sitagliptinës ekskretohet e pandryshuar në urinë.

Pas një [<sup>14</sup>C] doze orale të sitagliptinës, afërsisht 16 % e radioaktivitetit është ekskretuar në formë të metabolitëve të sitagliptinës. Gjashtë metabolitë janë vërejtur në nivele të gjurmëve dhe nuk pritët të kontribuojnë në aktivitetin frenues plazmatik të DPP-4 të sitagliptinës. Studimet *in vitro* kanë treguar se enzima kryesore përgjegjëse për metabolizmin e kufizuar të sitagliptinit ka qenë CYP3A4, me kontribut nga CYP2C8.

Të dhënat *in vitro* kanë treguar se sitagliptina nuk është frenues i izozimave CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ose 2B6 dhe nuk është nxitëse e CYP3A4 dhe CYP1A2.

### Eliminimi

Pas administrimit oral të dozës së [<sup>14</sup>C] të sitagliptinës në subjektet e shëndetshme, afërsisht 100 % e radioaktivitetit të administruar është eliminuar në fekalë (13 %) ose në urinë (87 %) brenda një jave nga marrja e dozës. Terminali i dukshëm t<sub>1/2</sub> pas një doze orale prej 100 mg të sitagliptinës ka qenë afërsisht 12,4 orë. Sitagliptina akumulohet vetëm minimalisht me doza të shumta. Pastrimi i veshkave ka qenë afërsisht 350 mL/min.

Eliminimi i sitagliptinës ndodh kryesisht përmes sekretimit renal dhe përfshin sekretimin aktiv tubular. Sitagliptina është substrat për transportuesin organik të anionit njerëzor-3 (hOAT-3), i cili mund të përfshihet në eliminimin renal të sitagliptinës. Relevanca klinike e hOAT-3 në transportin e sitagliptinës nuk është përcaktuar. Edhe sitagliptina është substrat i p-glikoproteinës, që po ashtu mund të përfshihet në ndërmjetësimin e eliminimit të sitagliptinës nga veshkat. Sidoqoftë, ciklosporina, një frenues i p-glikoproteinës, nuk e ka zvogëluar pastrimin renal të sitagliptinës. Sitagliptina nuk është substrat për transportuesit OCT2 ose OAT1 ose PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptina nuk e ka penguar bartjen e ndërmjetësuar nga OAT3 (IC<sub>50</sub>=160  $\mu\text{M}$ ) ose p-glikoproteina (deri në 250  $\mu\text{M}$ ) në koncentrimet terapeutike relevante në plazmë. Në një studim klinik, sitagliptina ka pasur efekt të vogël

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Sitagliptin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | KO-Kosovo   |

në koncentrimin e digoksinës plazmatike, çfarë tregon se sitagliptina mund të jetë frenues i lehtë i p-glikoproteinës.

#### Karakteristikat tek pacientët

Farmakokinetika e sitagliptinës ka qenë përgjithësisht e ngjashme tek subjektet e shëndetshme dhe pacientët me diabet të tipit 2.

#### Dëmtimi i veshkave

Një studim i hapur me dozë të vetme është bërë për ta vlerësuar farmakokinetikën e një doze të reduktuar të sitagliptinës (50 mg) tek pacientët me shkallë të ndryshme të dëmtimit kronik të veshkave krahasuar me subjektet e shëndetshëm normalë për kontroll. Në studim janë përfshirë pacientët me dëmtim të butë, të moderuar dhe të rëndë të veshkave, si dhe pacientët me ESRD në hemodializë. Për më tepër, efektet e dëmtimit të veshkave në farmakokinetikën e sitagliptinës tek pacientët me diabet të tipit 2 dhe me dëmtim të butë, të moderuar ose të rëndë të veshkave (përfshirë ESRD) janë vlerësuar duke i përdorur analizat farmakokinetike të popullatës.

Krahasuar me subjektet normale të kontrollit të shëndetshëm, AUC plazmatike e sitagliptinës është rritur për afërsisht 1,2 herë tek pacientët me dëmtim të lehtë të veshkave ( $\text{GFR} \geq 60$  deri  $< 90$  mL/min) dhe 1,6 herë pacientët me dëmtim të moderuar të veshkave ( $\text{GFR} \geq 45$  deri  $< 60$  mL/min). Për shkak se rritjet e kësaj shkalle nuk janë klinikisht relevante, përshtatja e dozës tek këta pacientë nuk është e nevojshme.

AUC plazmatike e sitagliptinës është rritur për afro 2 herë tek pacientët me dëmtim të moderuar të veshkave ( $\text{GFR} \geq 30$  deri në  $< 45$  mL/min), dhe afërsisht 4 herë tek pacientët me dëmtim të rëndë të veshkave ( $\text{GFR} < 30$  mL/min), duke përfshirë tek pacientët me ESRD në hemodializë. Sitagliptina është hequr në mënyrë modeste nga hemodializa (13,5 % gjatë një seance hemodialize 3-4-orëshe, duke filluar 4 orë pas dozës). Për të arritur koncentrimet plazmatike të sitagliptinit të ngjashme me ato tek pacientët me funksion normal të veshkave, rekomandohen doza më të ulëta tek pacientët me  $\text{GFR} < 45$  mL/min, (shih pjesën 4.2).

#### Dëmtimi i mëlçisë

Nuk ka nevojë për përshtatje të Maysiglu për pacientët me dëmtim të lehtë ose mesatar të mëlçisë (nota Child-Pugh  $> 9$ ). Nuk ka asnjë përvojë klinike tek pacientët me dëmtim të rëndë të mëlçisë (nota Child-Pugh  $> 9$ ). Megjithatë, për shkak se sitagliptina eliminohet kryesisht nga veshkat, dëmtimi i rëndë i mëlçisë nuk pritet të ndikojë në farmakokinetikën e sitagliptinës.

#### Të moshuarit

Nuk ka nevojë për përshtatje të dozës të bazuar në moshë. Mosha nuk ka pasur ndonjë ndikim klinikisht domethënës në farmakokinetikën e sitagliptinës bazuar në një analizë farmakokinetike të popullatës së të dhënave të fazës I dhe fazës II. Subjektet e moshuar (65 deri në 80 vjeç) kanë pasur afërsisht 19 % të përqendrimeve plazmatike më të larta të sitagliptinës krahasuar me subjektet më të rinj.

#### Popullata pediatrike

Farmakokinetika e sitagliptinës (në dozë të vetme prej 50 mg, 100 mg ose 200 mg) është hulumtuar tek pacientët pediatrikë (10 deri në 17 vjeç) me diabet të tipit 2. Në këtë popullatë, AUC e rregulluar me dozë të sitagliptinës në plazmë ka qenë afërsisht 18 % më e ulët krahasuar me pacientët e rritur me diabet të tipit 2 për një dozë prej 100 mg. Ky nuk konsiderohet të jetë një ndryshim klinikisht domethënës krahasuar me pacientët e rritur bazuar në lidhjen e sheshtë PK/PD midis dozës 50 mg dhe 100 mg. Nuk janë kryer studime me sitagliptin tek pacientët pediatrikë të moshës  $< 10$  vjeç.

#### Karakteristikat e tjera të pacientëve

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Sitagliptin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | KO-Kosovo   |

Nuk ka nevojë për përshtatje të dozës sipas gjinisë, racës ose indeksit të masës trupore (BMI). Këto karakteristika nuk kanë pasur efekt klinikisht domethënës në farmakokinetikën e sitagliptinës bazuar në një analizë të përbërë të të dhënave farmakokinetike të fazës I dhe në një analizë farmakokinetike të popullatës së të dhënave të fazës I dhe fazës II.

### 5.3 Të dhënat paraklinike të sigurisë

Toksicitet i veshkave dhe i mëlçisë në vlerat e ekspozimit sistemik 58 herë i lartë se niveli i ekspozimit të njeriut është vënë re tek brejtësit, ndërsa niveli pa efekt është konstatuar në shkallë 19 herë më të lartë se niveli i ekspozimit të njeriut. Anomali në dhëmbët prerës janë vërejtur tek minjtë në nivele të ekspozimit 67 herë më të larta se niveli i ekspozimit klinik; niveli pa efekt për këtë konstatim ka qenë 58-fish bazuar në studimin katërmëdhjetëjavor tek minjtë. Nuk dihet relevanca e këtyre konstatimeve për njerëzit. Shenjat fizike kalimtare të ndërlydhura me trajtimin, disa prej të cilave sugjerojnë toksicitet nervor, siç janë frymëmarrja me gojë të hapur, pështyma, vjellja me shkurmb të bardhë, ataksia, dridhjet, ulja e aktivitetit dhe/ose qëndrimi i përkulur, janë vërejtur tek qentë në nivele të ekspozimit afërsisht 23 herë më të larta se niveli i ekspozimit klinik. Krahas kësaj, degjenerim shumë i lehtë ose i lehtë i muskujve skeletorë është vënë re edhe histologjikisht në doza që kanë rezultuar në nivele të ekspozimit sistemik prej afro 23 herë më të larta se niveli i ekspozimit të njeriut. Një nivel pa efekt për këto konstatime është gjetur në një ekspozim gjashtëfish më të lartë se niveli i ekspozimit klinik.

Sitagliptina nuk është demonstruar si gjenotoksike në studimet paraklinike. Sitagliptina nuk ka qenë kancerogjene tek minjtë. Tek minjtë, ka pasur një rritje të incidencës së adenomave dhe karcinomave hepatike në nivele të ekspozimit sistemik 58 herë më të lartë se niveli i ekspozimit të njeriut. Meqë është treguar se hepatotoksiciteti lidhet me induksionin e neoplazisë hepatike tek minjtë, kjo rritje e incidencës së tumoreve hepatike tek minjtë ka të ngjarë të jetë dytësore ndaj toksicitetit kronik hepatik në këtë dozë të lartë. Për shkak të marzhit të lartë të sigurisë (nëntëmbëdhjetë fish në këtë nivel pa efekt), këto ndryshime neoplazike nuk konsiderohen të rëndësishme për situatën tek njerëzit.

Nuk është vënë re asnjë efekt anësor mbi fertilitetin tek minjtë meshkuj dhe femra që u është dhënë sitagliptinë para dhe gjatë çiftëzimit.

Në një studim të zhvillimit para/postnatal që është bërë tek minjtë, sitagliptina nuk ka shfaqur efekte anësore.

Studimet e toksicitetit riprodaktiv kanë treguar incidencë të lehtë të rritjes së lidhur me trajtimin e keqformimeve të brinjëve të fetusit (të munguara, brinjë hipoplastike dhe me onde) tek pasardhësit e minjve në nivele të ekspozimit sistemik më shumë se 29 herë më të larta se nivelet e ekspozimit të njeriut. Toksicitet maternal është parë tek lepujt në nivele mbi 29 herë më larta se nivelet e ekspozimit të njeriut. Për shkak të marzheve të larta të sigurisë, këto konstatime nuk sugjerojnë rrezik relevant për riprodaktivitetin njerëzor. Sitagliptina sekretohet në sasi të konsiderueshme në qumështin e minjve në laktacion (raporti qumësht/plazmë: 4:1).

## 6. VEÇANTITË FARMACEUTIKE

### 6.1 Lista e eksipientëve

Bërthama e tabletës  
celulozë mikrokristaline  
hidrogjen fosfat kalciumi  
kroskarmelozë natriumi  
stearil fumarat natriumi



|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Sitagliptin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | KO-Kosovo   |

stearat magnezi

#### Film mbështjellësi

Opadry 85F280010 II HP e bardhë:

poli(vinil alkool)

makrogol 3350

dioksid titani (E171)

talk

oksid hekuri i kuq (E172)

oksid hekuri i verdhë (E172)

## **6.2 Mospërputhjet**

Nuk aplikohen.

## **6.3 Afati i ruajtjes**

2 vjet

## **6.4 Masat paraprake të veçanta për ruajtje**

Të ruhet në temperaturë deri në 25°C.

Ruajeni në paketimin origjinal të mbrojtur nga lagështia.

## **6.5 Natyra dhe përmbajtja e mbajtësit**

Flluskë (OPA/Alu/PVC//Alu): 28 film tableta të mbështjellura, në një kuti.

## **6.6 Masat paraprake të veçanta për deponim**

Çdo produkt apo mbeturinë mjekësore e papërdorur duhet të deponohet në përputhje me kërkesat lokale.

## **7. BARTËSI I AUTORIZIMIT PËR MARKETIM**

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

## **8. NUMRI(AT) E AUTORIZIMIT PËR MARKETIM**

MA-0245/18/07/2023

MA-0246/18/07/2023

## **9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË/VAZHDIMIT TË AUTORIZIMIT**

Data e autorizimit të parë: 18.07.2023

## **10. DATA E RISHIKIMIT TË TEKSTIT**

04/2024