ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение I
Към Рег. № 12212119/20
Разрешение №
ВОМА МР - 69103-8 13-06-2025
Одобрение №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Метформакс Комби 50 mg/850 mg филмирани таблетки
Metformax Combi 50 mg/850 mg film-coated tablets

Метформакс Комби 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки
Metformax Combi 50 mg/1 000 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Метформакс Комби 50 mg/850 mg филмирани таблетки
Всяка таблетка съдържа ситаглиптинов хидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 50 mg ситаглиптин (sitagliptin) и 850 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

Метформакс Комби 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки
Всяка таблетка съдържа ситаглиптинов хидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 50 mg ситаглиптин (sitagliptin) и 1 000 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

50 mg/850 mg филмирани таблетки са елипсовидни, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с размери приблизително 20,5 mm x 9,5 mm, розови, с вдлъбнато релефно означение “S476” от едната страна.

50 mg/1 000 mg филмирани таблетки са елипсовидни, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с размери приблизително 21,5 mm x 10,0 mm, кафяви, с вдлъбнато релефно означение “S477” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни пациенти със захарен диабет тип 2:

Метформакс Комби е показан като допълнение към диетата и упражненията за подобряване на гликемичния контрол при пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с максималната поносима за тях доза метформин самостоятелно или които вече се лекуват с комбинация от ситаглиптин и метформин.

Метформакс Комби е показан в комбинация със сулфанилурейни производни (т.е. тройно комбинирано лечение) като допълнение към диетата и упражненията при пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с максималната поносима за тях доза метформин и сулфанилурея.
Метформакс Комби е показан като тройно комбинирано лечение с пероксизомен пролифератор-активиран рецептор гама (PPARγ) агонист (напр. тиазолидиндион) като допълнение към диетата и упражненията при пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с максималната поносима за тях доза метформин и PPARγ агонист.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Дозировката на антихипергликемичното лечение с Метформакс Комби трябва да бъде индивидуализирана въз основа на настоящия режим на пациента, ефективността и поносимостта, като не се превишават максималната препоръчителна дневна доза от 100 mg ситаглиптин.

Възрастни с нормална бъбречна функция (Glomerular Filtration Rate, GFR≥ 90 ml/мин)
При пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с максималната поносима доза при монотерапия с метформин
При пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол само с метформин, обичайната начална доза трябва да осигурява ситаглиптин в дозировка по 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза) плюс дозата метформин, която вече се приема.

При пациенти, които преминават от едновременно приложение на ситаглиптин и метформин
При пациенти, които преминават от едновременно приложение на ситаглиптин и метформин, лечението с Метформакс Комби трябва да се започне с дозата ситаглиптин и метформин, която вече се приема.

При пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол от двойното комбинирано лечение с максималната поносима доза на метформин и сулфанилурея.
Дозата трябва да осигурява ситаглиптин, приеман по 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза) и доза метформин, подобна на дозата, която вече се приема. Когато Метформакс Комби се използва в комбинация със сулфанилурея, може да се наложи употребата на по-ниска доза сулфанилурея, за да се намали рискът от хипогликемия (вж. точка 4.4).

При пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол от двойното комбинирано лечение с максималната поносима доза метформин и PPARγ агонист
Дозата трябва да осигури ситаглиптин, приеман по 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза) и доза метформин, подобна на дозата, която вече се приема.

При пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол с двойно комбинирано лечение с инсулин и максималната поносима доза метформин
Дозата трябва да осигури ситаглиптин, приеман в доза по 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза) и доза метформин, подобна на дозата, която вече се приема. Когато Метформакс Комби се използва в комбинация с инсулин, може да е необходима по-ниска доза инсулин за да се редуцира рискът от хипогликемия (вж. точка 4.4).

За различните дози на метформин, Метформакс Комби се предлага в концентрации по 50 mg ситаглиптин и 850 mg метформинов хидрохлорид или 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

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

Специални популации
Бъбречно увреждане
Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (скоростта на гломерулна филтрация [Glomerular Filtration Rate, GFR] ≥ 60 ml/мин). GFR трябва да се оценява преди започване на лечение с продукти, съдържащи метформин и поне веднъж годишно след това. При пациенти с повишен риск от по-нататъшно прогресиране на бъбречно увреждане и

при пациенти в старческа възраст бъбречната функция трябва да се оценява по-често, например на всеки 3-6 месеца.

За предпочитане е максималната дневна доза метформин да бъде разделена на 2-3 дневни дози. Преди да се започне лечение с метформин при пациенти с GFR< 60 ml/мин трябва да се прегледат предварително факторите, които могат да увеличат риска от лактатна ацидоза (вж. точка 4.4).

Ако в комбинацията Метформакс Комби няма подходящи концентрации трябва да се използват отделните монокомпоненти вместо комбинацията с фиксирани дози.

GFR ml/мин	**Метформин**	**Ситаглиптин**
60-89	*Максималната дневна доза е 3 000 mg. Може да се обмисли понижаване на дозата поради влошаване на бъбречната функция*	*Максималната дневна доза е 100 mg.*
45-59	*Максималната дневна доза е 2 000 mg. Началната доза е не по-висока от половината от максималната доза.*	*Максималната дневна доза е 100 mg.*
30-44	*Максималната дневна доза е 1 000 mg. Началната доза е не по-висока от половината от максималната доза.*	*Максималната дневна доза е 50 mg.*
< 30	*Метформин е противопоказан.*	*Максималната дневна доза е 25 mg.*

Чернодробно увреждане
Метформакс Комби не трябва да се използва при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Старческа възраст
Тъй като метформин и ситаглиптин се екскретират чрез бъбреците, Метформакс Комби трябва да се използва с повишено внимание с напредване на възрастта. Необходимо е мониториране на бъбречната функция за да се предотврати свързаната с метформин лактатна ацидоза, особено в старческа възраст (вж. точки 4.3 и 4.4).

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

Начин на приложение
Метформакс Комби трябва да се приема два пъти дневно с храна за да се намалят нежеланите реакции от страна на стомашно-чревния тракт, свързани с метформин.

4.3 Противопоказания

Метформакс Комби е противопоказан при пациенти със:

- свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (вж. точки 4.4 и 4.8);
- всякакъв вид остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза);
- диабетна прекома;
- тежка бъбречна недостатъчност (GFR < 30 ml/мин) (вж. точка 4.4);
- остри състояния, които могат да променят бъбречната функция като:
  - дехидратация,
  - тежка инфекция,
  - шок,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- интраваскуларно приложение на йод-контрастни вещества (вж. точка 4.4);
- остро или хронично заболяване, което може да причини тъканна хипоксия като:
  - сърдечна или респираторна недостатъчност,
  - наскоро прекаран миокарден инфаркт,
  - шок;
- чернодробно увреждане;
- остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм;
- кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Метформакс Комби не трябва да се използва при пациенти с диабет тип 1 и не трябва да се използва за лечение на диабетна кетоацидоза.

Остър панкреатит

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

Лактатна ацидоза

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

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

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

Пациентите и/или болногледачите трябва да бъдат информирани за риска от лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнея, абдоминална болка, мускулни крампи, астения и хипотермия, последвани от кома. В случай на съмнение за симптоми пациентът трябва да спре приема на метформин и незабавно да потърси лекарска помощ. Диагностичните лабораторни находки са понижено pH на кръвта (<7,35), повишени нива на лактат в плазмата (>5 mmol/l) и повишена анионна разлика и съотношение лактат/пируват.

Пациенти с установени или подозирани митохондриални заболявания:

При пациенти с установени митохондриални заболявания, като синдром на митохондриална енцефалопатия с лактатна ацидоза и инсултоподобни епизоди (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes, MELAS) и наследствен диабет и глухота по

майчина линия (Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD), метформин не се препоръчва поради риска от обостряне на лактатна ацидоза и неврологични усложнения, които може да доведат до влошаване на заболяването.
В случай на признаци и симптоми, показателни за MELAS синдром или MIDD, след приема на метформин, лечението с метформин трябва да се спре веднага и да се направи бърза диагностична оценка.

Бъбречна функция
GFR трябва да се оценява преди започване на лечението и редовно след това (вж. точка 4.2). Метформакс Комби е противопоказан при пациенти с GFR <30 ml/мин и трябва временно да се преустанови при наличие на състояния, които могат да променят бъбречната функция (вж. точка 4.3).

Хипогликемия
Пациенти, приемащи Метформакс Комби в комбинация със сулфанилурея или с инсулин, може да са изложени на риск от хипогликемия. Следователно, може да се наложи понижаване на дозата на сулфонилуреята или на инсулина.

Реакции на свръхчувствителност
При пациенти лекувани със ситаглиптин има постмаркетингови съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност. Тези реакции включват анафилаксия, ангиоедем и ексфолиативни кожни състояния, включително синдром на Stevens-Johnson. Появата на тези реакции настъпва в рамките на първите три месеца от започване на лечението със ситаглиптин, като някои случаи настъпват след първата доза. Ако се подозира реакция на свръхчувствителност, приемът на Метформакс Комби трябва да се прекрати, трябва да се оценят други възможни причини за настъпване на събитието и да се назначи алтернативно лечение на диабета (вж. точка 4.8).

Булозен пемфигоид
При пациенти, които приемат DPP-4 инхибитори, включително ситаглиптин, има постмаркетингови съобщения за булозен пемфигоид. При подозрения за булозен пемфигоид, приемът на Метформакс Комби трябва да се преустанови.

Оперативни процедури
Употребата на Метформакс Комби трябва да се прекрати по време на операция под обща, спинална или епидурална анестезия. Лечението може да се възобнови не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяването на храненето през уста и то при условие че бъбречната функция е преоценена и е установено, че е стабилна.

Приложение на йод-контрастни вещества
Интраваскуларното приложение на йод-контрастни вещества може да доведе до контраст-индуцирана нефропатия, водеща до кумулирането на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза. Метформакс Комби трябва да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява поне 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е преоценена и е установено, че е стабилна (вж. точки 4.3 и 4.5).

Промяна в клиничния статус на пациенти с контролиран диабет тип 2 преди това
Пациенти с диабет тип 2, преди това добре контролиран с Метформакс Комби, които развиват отклонения в лабораторни показатели или клинично заболяване (най-вече неясно или лошо дефинирано заболяване) трябва незабавно да се оценят за наличие на кетоацидоза или лактатна ацидоза. Оценката трябва да включва серумни електролити и кетони, кръвна захар и ако се налага pH на кръвта, нива на лактат, пируват и метформин. Ако възникне ацидоза, под каквато и да е форма, лечението трябва да се спре незабавно и трябва да се предприемат подходящи коригиращи мерки.

Дефицит на витамин B12

Метформин може да намали серумните нива на витамин B12. Рискът от ниски нива на витамин B12 се увеличава с повишаване на дозата на метформин, продължителността на лечението и/или при пациенти с рискови фактори, за които е известно, че причиняват дефицит на витамин B12. При съмнение за дефицит на витамин B12 (като анемия или невропатия), трябва да се проследяват серумните нива на витамин B12. При пациенти с рискови фактори за дефицит на витамин B12 може да се наложи периодично проследяване на витамин B12. Терапията с метформин трябва да продължи докато се понася и не е противопоказано и се осигурява подходящо коригиращо лечение за дефицит на витамин B12 в съответствие с настоящите клинични ръководства.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното многократно приложение на ситаглиптин (50 mg два пъти дневно) и метформин (1 000 mg два пъти дневно) не променя значимо фармакокинетиката както на ситаглиптин, така и на метформин при пациенти с диабет тип 2.

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

<u>Не се препоръчва съпътстваща употреба</u>

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

Йод-контрастни вещества
Метформакс Комби трябва задължително да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява поне 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е преоценена и е установено, че е стабилна (вж. точки 4.3 и 4.4).

<u>Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба</u>
Някои лекарствени продукти могат да се отразят неблагоприятно на бъбречната функция, което може да увеличи риска от лактатна ацидоза, например НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа (Cyclooxigenase, COX) II, ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, особено бримкови диуретици. При започването или употребата на такива продукти в комбинация с метформин е необходимо стриктно проследяване на бъбречната функция.

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

Глюкокортикоидите (прилагани по системен и локален път) бета-2-агонистите и диуретиците имат присъщо хипергликемично действие. Пациентите трябва да се информират и по-често да измерват кръвната си захар, особено в началото на лечението с такива лекарствени продукти.

Ако е необходимо, дозата на антихипергликемичния лекарствен продукт трябва да се адаптира по време на лечение с другия лекарствен продукт и при неговото прекратяване.

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

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

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

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

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

Ефекти на ситаглиптин върху други лекарствени продукти
Дигоксин: Ситаглиптин има незначителен ефект върху плазмената концентрация на дигоксин. След приложението на 0,25 mg дигоксин едновременно със 100 mg ситаглиптин дневно в продължение на 10 дни, плазмената AUC на дигоксин нараства средно с 11%, а плазмената Cmax средно с 18%. Не се препоръчва коригиране на дозата на дигоксин. В същото време, пациентите с риск от дигоксинова токсичност трябва да бъдат проследявани за такава, когато ситаглиптин и дигоксин се прилагат едновременно.

In vitro данните показват, че ситаглиптин нито потиска, нито индуцира CYP450 изоензимите. При клинични проучвания ситаглиптин не променя значимо фармакокинетиката на метформин, глибурид, симвастатин, розиглитазон, варфарин или перорални контрацептиви, като осигурява *in vivo* данни за малка вероятност от предизвикване на взаимодействия със субстрати на CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 и транспортери на органични катиони (Organic Anion Transporters, OCT). Ситаглиптин може да бъде слаб инхибитор на р-гликопротеина *in vivo*.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Няма достатъчно данни от употребата на ситаглиптин при бременни жени. Проучвания върху животни показват репродуктивна токсичност при високи дози ситаглиптин (вж. точка 5.3).

Ограничените данни предполагат, че употребата на метформин при бременни жени не е свързана с повишен риск от конгенитални малформации. Проучванията с метформин върху животни не показват вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното и феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

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

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

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

Освен това, пациентите трябва да се предупреждават за риска от хипогликемия, когато Метформакс Комби се използва в комбинация със сулфонилурейни продукти или с инсулин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност
Няма проведени терапевтични клинични проучвания с комбинацията ситаглиптин/метформин таблетки, но биоеквивалентността на референтния лекарствен продукт, съдържащ ситаглиптин/метформин е доказана при едновременното приложение на ситаглиптин и метформин (вж. точка 5.2). Съобщавани са сериозни нежелани реакции, включително панкреатит и реакции на свръхчувствителност. Съобщавана е хипогликемия при комбинация със сулфанилурейни продукти (13,8%) и с инсулин (10,9%).

Табличен списък на нежеланите реакции
Ситаглиптин и метформин
Нежеланите реакции са изброени по-долу с препоръчваните от MedDRA термини според системо-органна класификация и абсолютна честота (Таблица 1). Честотата се определя като: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Честота на нежеланите реакции установени по време на плацебо-контролирани клинични проучвания със ситаглиптин и метформин самостоятелно и при постмаркетинговия опит

Нежелана реакция	**Честота на нежеланата реакция**
Нарушения на кръвта и лимфната система	
тромбоцитопения	редки
Нарушения на имунната система	
реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции*,†	с неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	
хипогликемия†	чести
намаляване/дефицит на витамин B12†	чести
Нарушения на нервната система	
сънливост	нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
интерстициална белодробна болест *	с неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	
диария	нечести
гадене	чести
флатуленция	чести
запек	нечести
болка в горната част на корема	нечести
повръщане	чести
остър панкреатит*,†,‡	с неизвестна честота
фатален и нефатален хеморагичен и некротизиращ панкреатит *,†	с неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
пруритус*	нечести
ангиоедем*,†	с неизвестна честота
обрив*,†	с неизвестна честота
уртикария*,†	с неизвестна честота

кожен васкулит*,†	с неизвестна честота
ексфолиативни кожни заболявания, включително синдром на Stevens-Johnson*,†	с неизвестна честота
булозен пемфигоид*	с неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
артралгия*	с неизвестна честота
миалгия*	с неизвестна честота
болка в крайниците*	с неизвестна честота
болка в гърба*	с неизвестна честота
артропатия*	с неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
нарушена бъбречна функция*	с неизвестна честота
остра бъбречна недостатъчност*	с неизвестна честота

* Нежеланите реакции са идентифицирани по време на постмаркетинговото наблюдение.
† **Виж точка 4.4.**
‡ Вижте *проучването за безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система TECOS* по-долу.

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

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

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

Метформин
Стомашно-чревни симптоми са съобщавани много често при клинични проучвания и при постмаркетинговата употреба на метформин. Стомашно-чревните симптоми като гадене, повръщане, диария, болка в корема и загуба на апетит се появяват по-често в началото на лечението и в повечето случаи отзвучават спонтанно. Допълнителни нежелани реакции, свързани с метформин, включват метален вкус (чести); лактатна ацидоза, нарушения на чернодробната функция, хепатит; уртикария, еритема и сърбеж (много редки).

Категориите по честота се основават на наличната информация в Кратката характеристика на продукта на метформин, одобрена в ЕС.

Педиатрична популация
В клинични проучвания с референтния продукт, съдържащ ситаглиптин/метформин при педиатрични пациенти със захарен диабет тип 2 на възраст от 10 до 17 години профилът на нежеланите реакции като цяло е сравним с този, наблюдаван при възрастни. При педиатрични

пациенти, които са или не са на основно лечение с инсулин, ситаглиптин се свързва с повишен риск от хипогликемия.

Проучване за безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система TECOS
Изпитването, оценяващо сърдечно-съдовите резултати при лечение със ситаглиптин (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin, TECOS), включва 7 332 пациенти, лекувани със 100 mg ситаглиптин дневно (или 50 mg дневно, ако изходните стойности на изчислената скорост на гломерулна филтрация (Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) са ≥ 30 и < 50 ml/мин/1,73 m^2), и 7 339 пациенти на плацебо в intention-to-treat (ITT) популацията. Двете лечения са добавени към обичайните грижи съгласно местните стандарти за HbA1c и сърдечно-съдови рискови фактори. Общата честота на сериозните нежелани събития при пациенти, получаващи ситаглиптин, е сходна с тази при пациентите, получаващи плацебо.

В intention-to-treat популацията сред пациентите, които използват инсулин и/или сулфанилурейни продукти на изходно ниво, честотата на тежка хипогликемия е 2,7% при пациентите, лекувани със ситаглиптин и 2,5% при пациентите на плацебо; сред пациентите, които не използват инсулин и/или сулфонилурейни продукти на изходно ниво, честотата на тежка хипогликемия е 1,0% при пациентите, лекувани със ситаглиптин и 0,7% при пациентите на плацебо. Честотата на потвърдени събития, отдавани на панкреатит, е 0,3% при пациентите, лекувани със ситаглиптин и 0,2% при пациентите на плацебо.

<u>Съобщаване на подозирани нежелани реакции</u>
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

При контролирани клинични проучвания със здрави участници са прилагани еднократни дози до 800 mg ситаглиптин. Минимално удължаване на QTc, което не се счита за клинично значимо е наблюдавано при едно проучване с доза от 800 mg ситаглиптин. Няма опит с дози над 800 mg при клинични проучвания. При проучвания Фаза I с многократно приложение, няма дозозависими клинични нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при ситаглиптин с дози до 600 mg дневно за периоди до 10 дни и 400 mg дневно за периоди до 28 дни.

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

При клинични проучвания приблизително 13,5% от дозата се отстранява при продължаваща 3- до 4 часа хемодиализна сесия. При клинични показания може да се предприеме по-продължителна диализа. Не е известно дали ситаглиптин се диализира при перитонеална диализа.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, за лечение на диабет, комбинации от перорални лекарства за намаляване на кръвната захар, АТС код: A10BD07

Метформакс Комби комбинира два антихипергликемични лекарствени продукта с допълващ се механизъм на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: ситаглиптин фосфат - дипептидил пептидаза 4 (Dipeptidyl Peptidase, DPP-4) инхибитор и метформинов хидрохлорид - представител на класа на бигванидините.

Ситаглиптин

Механизъм на действие

Ситаглиптин фосфат е перорално активен, мощен и високоселективен инхибитор на ензима дипептидил пептидаза 4 (DPP-4) за лечение на диабет тип 2. Инхибиторите на DPP-4 са клас вещества, които действат като енхансери на инкретин. Чрез инхибиране на ензима DPP-4, ситаглиптин повишава нивата на два известни активни инкретинови хормона - глюкагон-подобния пептид-1 (Glucagon-Like Peptide-1, GLP-1) и глюкоза-зависимия инсулинотропен полипептид (Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide, GIP). Инкретините са част от ендогенна система, участваща във физиологичната регулация на глюкозната хомеостаза. Когато концентрациите на кръвната захар са нормални или повишени, GLP-1 и GIP засилват синтеза и освобождаването на инсулин от панкреатичните бета-клетки. Освен това, GLP-1 намалява секрецията на глюкагон от панкреатичните алфа клетки, което води до намалено образуване на чернодробна глюкоза. Когато нивата на глюкоза в кръвта са ниски, освобождаването на инсулин не се стимулира и секрецията на глюкагон не се потиска.
Ситаглиптин е мощен и високо селективен инхибитор на ензима DPP-4 и не инхибира сходните по структура ензими DPP-8 или DPP-9 в терапевтични концентрации. Ситаглиптин се различава по химична структура и фармакологично действие от аналозите на GLP-1, инсулин, сулфонилурея или меглитиниди, бигванидини, агонисти на активирания от пероксизом пролифератора гама-рецептор (PPARγ), алфа-глюкозидазни инхибитори и аналози на амилин.

При двудневно проучване на здрави участници, ситаглиптин, приложен самостоятелно, повишава концентрацията на активния GLP-1, докато метформин приложен самостоятелно, повишава концентрацията на активния и общия GLP-1 в сходна степен. Едновременното прилагане на ситаглиптин и метформин има адитивен ефект върху концентрацията на активния GLP-1.
Ситаглиптин, за разлика от метформин, повишава концентрацията на активния GIP.

Клинична ефикасност и безопасност

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

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

Проучвания със ситаглиптин в комбинация с метформин

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

При 24-седмично плацебо-контролирано факторално проучване на първоначално лечение, от ситаглиптин 50 mg два пъти дневно в комбинация с метформин (500 mg или 1 000 mg два пъти дневно) се постига значително подобрение на гликемичните параметри в сравнение с двете монотерапии. Намаляването на телесното тегло при комбинацията ситаглиптин и метформин е сходно с това наблюдавано при метформин самостоятелно или плацебо; няма промяна спрямо изходните стойности при пациенти на ситаглиптин самостоятелно. Честотата на хипогликемия е сходна сред лекуваните групи.

Проучване със ситаглиптин в комбинация с метформин и сулфонилурея
24-седмично плацебо-контролирано клинично проучване е планирано с цел оценка на ефикасността и безопасността на ситаглиптин (100 mg веднъж дневно) прибавен към глимепирид (самостоятелно или в комбинация с метформин). Добавянето на ситаглиптин към глимепирид и метформин, осигурява значително подобрение на гликемичните параметри. Пациентите, лекувани със ситаглиптин имат слабо повишение на телесното тегло (+1,1 kg) в сравнение с тези, получавали плацебо.

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

Проучване на ситаглиптин в комбинация с метформин и инсулин
24-седмично плацебо-контролирано клинично проучване е предназначено да оцени ефективността и безопасността на ситаглиптин (100 mg веднъж дневно) добавен към инсулин (при стабилна доза за най-малко 10 седмици) със или без метформин (най-малко 1 500 mg). При пациенти, приемащи предварително смесен инсулин, средната дневна доза е 70,9 U/дневно. При пациенти, приемащи несмесен предварително (междинен/с продължително действие) инсулин, средната дневна доза е 44,3 U/дневно. Данните от 73% от пациентите, които са приемали метформин са представени в Таблица 2. Добавянето на ситаглиптин към инсулин осигурява значително подобрение на гликемичните параметри. Няма значителна промяна в телесното тегло спрямо изходното ниво в двете групи.

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

Проучване	Средни стойности на изходно ниво HbA1c (%)	Средна промяна спрямо изходно ниво HbA1c (%)	Коригирана спрямо плацебо средна промяна на HbA1c (%) (95 % CI)
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, добавен към текуща терапия с метформин□ (N=453)	8,0	-0,7†	-0,7†,‡ (-0,8, -0,5)
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, добавен към текуща терапия с глимепирид + метформин□ (N=115)	8,3	-0,6†	-0,9†,‡ (-1,1, -0,7)

Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно добавен към текуща терапия с пиоглитазон + метформин (N=152)	8,8	-1,2†	-0,7†,‡ (1,0, - 0,5)
Ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, добавен към текуща терапия с инсулин + метформин□ (N=223)	8,7	-0,7§	-0,5§,‡ (-0,7, -0,4)
Начално лечение (два пъти дневно): ситаглиптин 50 mg + метформин 500 mg (N=183)	8,8	-1,4†	-1,6†,‡ (-1,8, -1,3)
Начално лечение (два пъти дневно): ситаглиптин 50 mg + метформин 1 000 mg (N=178)	8,8	-1,9†	-2,1†,‡ (-2,3, -1,8)

* Популацията от всички лекувани пациенти (intention-to-treat анализ).
† Най-малките средни квадрати са коригирани спрямо статуса при преходното антихипергликемично лечение и стойността на изходно ниво.
‡ $p < 0.001$ в сравнение с плацебо или плацебо + комбинирано лечение.
II HbA1c (%) на 24-та седмица
¶HbA1c (%) на 26-та седмица
§ Най-малките средни квадрати са коригирани за употребата на инсулин при визита 1 (предварително смесен срещу несмесен предварително [междинен или с продължително действие]) и изходната стойност.

При 52-седмично проучване, сравняващо ефикасността и безопасността при добавяне на ситаглиптин 100 mg веднъж дневно или глипизид (сулфонилурейно производно) при пациенти с недобър гликемичен контрол при монотерапия с метформин, ситаглиптин е подобен на глипизид при понижаването на HbA1c (-0,7 % средна промяна спрямо изходните стойности през седмица 52, със средна стойност на HbA1c от приблизително 7,5% в двете групи). Средната доза глипизид използвана в групата за сравнение е 10 mg дневно като приблизително 40% от пациентите се нуждаят от доза глипизид ≤5 mg/дневно по време на проучването. Обаче, повече пациенти от групата на ситаглиптин, отколкото в групата на глипизид са прекъснали поради липса на ефикасност. Пациентите лекувани със ситаглиптин показват значително средно понижение спрямо изходните стойности на телесното тегло (-1,5 kg) в сравнение със значително покачване на теглото при пациенти получавали глипизид (+1,1 kg). В това проучване, отношението проинсулин към инсулин - маркер за ефективността на инсулиновия синтез и освобождаване, се подобрява със ситаглиптин и се влошава при лечение с глипизид. Честотата на хипогликемия в групата на ситаглиптин (4,9%) е значително по-ниска от тази в групата на глипизид (32,0%).

24-седмично плацебо-контролирано клинично проучване, включващо 660 пациенти е предназначено да оцени ефикасността водеща до намаляване на инсулиновите дози и безопасността на ситаглиптин (100 mg веднъж дневно), когато е прибавен към инсулин гларжин със или без метформин (поне 1 500 mg) по време на интензифицирането на инсулиновата терапия. При пациенти, приемащи метформин, изходната стойност на HbA1c е 8,70% и началната доза инсулин е 37 IU/дневно. Пациентите са инструктирани да титрират

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

дозата си на инсулин гларжин въз основа на стойностите на кръвната захар на гладно. При пациентите, приемащи метформин, на 24-та седмица, увеличаването на дневната доза инсулин е 19 IU/дневно при пациенти, лекувани със ситаглиптин и 24 IU/дневно при пациенти на плацебо. Понижаването на HbA1c при пациенти, лекувани със ситаглиптин, метформин и инсулин е -1,35 % в сравнение с -0,90 % при пациенти, лекувани с плацебо, метформин и инсулин - разлика от -0,45 % [95 % CI: -0,62; -0,29]. Честотата на хипогликемия е 24,9% при пациенти, лекувани със ситаглиптин, метформин и инсулин и 37,8% при пациенти, лекувани с плацебо, метформин и инсулин. Разликата се дължи основно на по-високия процент пациенти в групата на плацебо, изпитали 3 или повече епизода на хипогликемия (9,1 спрямо 19,8 %). Няма разлика в честотата на тежка хипогликемия.

<u>Метформин</u>

Механизъм на действие

Метформин е бигванидин с антихипергликемичен ефект, понижаващ както базалната, така и постпрандиалната глюкоза в плазмата. Той не стимулира инсулиновата секреция и следователно не предизвика хипогликемия.

Метформин може да действа по три механизма:

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

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

Клинична ефикасност и безопасност

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

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

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

TECOS е рандомизирано проучване при 14 671 пациенти в intention-to-treat популацията с HbA1c ≥ 6,5 до 8,0%, с установено сърдечно-съдово заболяване, които приемат ситаглиптин (7 332) 100 mg дневно (или 50 mg дневно, ако изходните стойности на eGFR са ≥ 30 и < 50 ml/мин/1,73 $m^{2)}$ или плацебо (7 339), добавени към обичайните грижи съгласно местните

стандарти за HbA1c и сърдечно-съдови рискови фактори. Пациенти с eGFR < 30 ml/мин/1,73 m^2 не са включени в проучването. Изследваната популация включва 2 004 пациенти на възраст ≥ 75 години и 3 324 пациенти с бъбречно увреждане (eGFR < 60 ml/мин/1,73 m^2).

По време на проучването, общата изчислена средна разлика (SD) в стойностите на HbA1c между групите на ситаглиптин и плацебо е 0,29% (0,01), 95 % CI (-0,32, -0,27); p < 0,001.

Първичната крайна точка по отношение на сърдечно-съдовата система е съставна от първата поява на сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт или хоспитализация поради нестабилна стенокардия. Вторичните крайни точки по отношение на сърдечно-съдовата система включват първата поява на сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален инсулт; първата поява на индивидуалните компоненти на първичната съставна; обща смъртност и хоспитализации поради застойна сърдечна недостатъчност.

След проследяване с медиана на продължителност от 3 години, ситаглиптин не повишава риска от големи нежелани сърдечно-съдови събития или риска от хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, когато се добавя към обичайните грижи при пациенти с диабет тип 2 в сравнение с обичайните грижи без ситаглиптин (Таблица 3).

Таблица 3: Честоти на комбинирани сърдечно-съдови резултати и на ключови вторични резултати

	Ситаглиптин 100 mg		**Плацебо**			
	N (%)	**Честота на 100 пациенто-години***	**N (%)**	**Честота на 100 пациенто-години ***	**Коефициент на риска (95% CI)**	**p-стойност†**
Анализ в Intention-to-Treat популацията						
Брой пациенти	**7 332**		**7 339**			
Първична съставна крайна точка (Сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт или хоспитализация, поради нестабилна стенокардия)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Вторична съставна крайна точка (Сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален инсулт)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Вторичен резултат						
Сърдечно-съдова смърт	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Всякакъв вид миокарден инфаркт (фатален и нефатален)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487

Всякакъв вид инсулт (фатален и нефатален)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Хоспитализация поради нестабилна стенокардия	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Смърт поради всякаква причина	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Хоспитализация, поради сърдечна недостатъчност‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Честотата за 100 пациентогодини е изчислена като 100 x (общия брой пациенти с ≥ 1 събитие по време на допустимия период на експозиция спрямо общия брой пациентогодини на проследяване).
† Въз основа на модел на Cox, стратифициран по регион. За съставните крайни точки, p-стойностите съответстват на тест за неинфериорност, търсещ да покаже, че коефициентът на риска е по-малък от 1,3. За всички други крайни точки p-стойностите съответстват на тест за разликите в коефициент на риска.
‡ Анализът на хоспитализацията поради сърдечна недостатъчност е коригиран за анамнеза за сърдечна недостатъчност на изходно ниво.

Педиатрична популация
Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ ситаглиптин/метформин във всички подгрупи на педиатричната популация със захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

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

Макар и да се демонстрира превъзходство по отношение понижаването на HbA1c за ситаглиптин+метформин/ ситаглиптин+метформин XR над метформин на седмица 20 при сборния анализ от тези две проучвания, резултатите от отделните проучвания са несъвместими. Освен това, не се наблюдава по-висока ефикасност на ситаглиптин+метформин/ситаглиптин+метформин XR в сравнение с метформин на седмица 54. Следователно, Метформакс Комби не трябва да се използва при педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години поради недостатъчна ефикасност (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Комбинация ситаглиптин/метформин таблетки
Проучванията за биоеквивалентност при здрави доброволци показват, че комбинираните таблетки от референтния лекарствен продукт, съдържащ ситаглиптин/метформин са биоеквивалентни на едновременно приложените ситаглиптин фосфат и метформинов хидрохлорид като отделни таблетки.

Следните данни показват фармакокинетичните свойства на отделните активни вещества на Метформакс Комби.

<u>Ситаглиптин</u>

Абсорбция

След перорално приложение на доза от 100 mg на здрави доброволци, ситаглиптин бързо се абсорбира, с достигане на максимални плазмени концентрации (медиана Tmax) 1 до 4 часа след приложението, средната плазмена AUC на ситаглиптин е 8,52 μM•hr, Cmax 950 nM. Абсолютната бионаличност на ситаглиптин е приблизително 87%. Тъй като приемането на ситаглиптин едновременно с богата на мазнини храна не повлиява фармакокинетиката, ситаглиптин може да се прилага със или без храна.

Плазмената AUC на ситаглиптин се повишава по доза пропорционален начин. Доза-пропорционалност не е установена за C_{max} и $C_{24часа}$ (Cmax се повишава повече от доза-пропорционално, а $C_{24часа}$ се увеличава по-малко от доза-пропорционално).

Разпределение

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

Биотрансформация

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

След перорална доза [14C]ситаглиптин, приблизително 16 % от радиоактивността се екскретира като метаболити на ситаглиптин. На ниво следи са установени шест метаболита, които не се очаква да допринасят за плазмената DPP-4 инхибиторна активност на ситаглиптин. *In vitro* проучванията показват, че основният ензим, отговорен за ограничения метаболизъм на ситаглиптин е CYP3A4, с участието и на CYP2C8.

In vitro данните показват, че ситаглиптин не е инхибитор на CYP изоензимите CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 или 2B6, и не е индуктор на CYP3A4 и CYP1A2.

Елиминиране

След приложение на перорална доза [14C]ситаглиптин на здрави участници, приблизително 100 % от приложената радиоактивност се елиминира с фекалиите (13 %) или урината (87 %) до една седмица след приложението на дозата. Привидният краен $t_{1/2}$ след 100 mg перорална доза ситаглиптин е приблизително 12,4 часа. Ситаглиптин се натрупва само в минимална степен при многократно приложение. Бъбречният клирънс е приблизително 350 ml/мин.

Елиминирането на ситаглиптин се извършва основно чрез бъбречна екскреция и включва активна тубулна секреция. Ситаглиптин е субстрат на човешки органичен анионен транспортер -3 (human Organic Anion Transporter-3, hOAT-3), който може би участва в бъбречното елиминиране на ситаглиптин. Клиничното значение на hOAT-3 в транспорта на ситаглиптин не е установено. Ситаглиптин е субстрат и на p-гликопротеин, който може би участва и в медиирането на бъбречното елиминиране на ситаглиптин. В същото време циклоспорин, един p-гликопротеин инхибитор, не намалява бъбречния клирънс на ситаглиптин. Ситаглиптин не е субстрат на OCT2 или OAT1 или PEPT1/2 транспортерите. *In vitro* ситаглиптин не потиска OAT3 (IC50=160 μM) или p-гликопротеина (до 250 μM) медиирания транспорт в терапевтично релевантни плазмени концентрации. При клинично проучване ситаглиптин има малък ефект върху плазмените концентрации на дигоксин, което показва, че ситаглиптин може да е слаб инхибитор на p-гликопротеин.

Характеристика при пациентите

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

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

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

Плазмената AUC на ситаглиптин се повишава приблизително 2 пъти при пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен (GFR ≥ 30 до < 45 ml/мин) и приблизително 4 пъти при пациенти с бъбречно увреждане в тежка степен (GFR < 30 ml/мин), включително пациенти с ESRD нахемодиализа. Ситаглиптин се отстранява умерено при хемодиализа (13,5 % за 3- до 4-часова хемодиализна сесия започваща 4 часа след приложението).

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

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

Педиатрична популация
Фармакокинетиката на ситаглиптин (единична доза 50 mg, 100 mg или 200 mg) е изследвана при педиатрични пациенти (на възраст от 10 до 17 години) с диабет тип 2. При тази популация, AUC на ситаглиптин в плазмата, коригирана спрямо дозата, е приблизително 18 % по-ниска отколкото при възрастни пациенти с диабет тип 2 при доза 100 mg. Не са провеждани проучвания със ситаглиптин при педиатрични пациенти на възраст < 10 години.

Други характеристики на пациентите
Не се налага корекция на дозата в зависимост от пол, раса или индекс на телесна маса (BMI). Тези характеристики нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ситаглиптин според комбинирания анализ на фармакокинетичните данни от Фаза I и популационен фармакокинетичен анализ на данни от Фаза I и Фаза II.

<u>Метформин</u>
Абсорбция
След перорална доза метформин, Tmax се достига до 2,5 часа. Абсолютната бионаличност на таблетка метформин 500 mg е приблизително 50-60 % при здрави участници. След перорална доза, неабсорбираната фракция, открита във фекалиите е 20-30 %.

След перорален прием, абсорбцията на метформин е насищаща се и непълна. Смята се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин е нелинейна. При обичайни дози метформин и дозови схеми, плазмените концентрации при стационарно състояние се достигат в рамките на

24-48 часа и като цяло са по-ниски от 1 μg/ml. При контролирани клинични проучвания, максималните плазмени концентрации на метформин (Cmax) не превишават 5 μg/ml, дори при максимални дози.

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

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

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

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания върху животни с комбинираните таблетки ситаглиптин/метформин.

При 16-седмични проучвания, в които кучета са третирани или с метформин самостоятелно или с комбинация от метформин и ситаглиптин, не е наблюдавана допълнителна токсичност от комбинацията. NOEL в тези проучвания се наблюдава при експозиция на ситаглиптин приблизително 6 пъти по-висока от тази при хора и при експозиция на метформин приблизително 2,5 пъти по-висока от тази при хора.

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

<u>Ситаглиптин</u>
Бъбречна и чернодробна токсичност се наблюдава при гризачи при стойности на системна експозиция 58 пъти по-високи от нивото на експозицията при хора, а нивото без ефект е определено на 19 пъти по-високо от това при хора. Аномалии на резците се наблюдават при плъхове при нива на експозиция 67 пъти по-високи от нивото на клинична експозиция; нивото, без ефект при тази находка е 58 пъти по-високо, съгласно резултатите от 14-седмично проучване при плъхове. Значението на тези находки при хора не е известно. Транзиторни, свързани с лечението физически прояви, някои от които предполагат наличието на неврологична токсичност, като дишане с отворена уста, саливация, емезис на бяла пяна, атаксия, треперене, намалена активност и/или изгърбена поза се наблюдават при кучета при нива на експозиция приблизително 23 пъти по-високи от нивото на клинична експозиция. Освен това, много лека до лека костно-мускулна дегенерация се наблюдава и хистологично при дози, водещи до нива на системна експозиция приблизително 23 пъти по-високи от нивото на експозиция при хора. При тези резултати, нивото без ефект е при експозиция 6-кратно по-висока от нивото на клинична експозиция.

Ситаглиптин не показва генотоксичност в хода на предклинични проучвания. Ситаглиптин не е канцерогенен при мишки. При плъхове има повишена честота на чернодробни аденоми и карциноми при нива на системна експозиция 58 пъти по-високи от тези при хора. Тъй като е установено, че хепатотоксичността корелира с индуцирането на чернодробна неоплазия при плъхове, тази повишена честота на чернодробни тумори при плъховете е вероятно вторична, вследствие на хронична хепатотоксичност при тази висока доза. Поради високата граница на безопасност (19-пъти по-висока при това ниво без ефект), тези неопластични промени не се считат релевантни за хора.

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

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

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

<u>Метформин</u>
Предклиничните данни за метформин не разкриват особен риск за хората на базата на конвенционални фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при мнгократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

<u>Ядро на таблетката</u>
Микрокристална целулоза
Повидон К29/32
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат (Ph.Eur.) [на растителна основа] (E470b)

<u>Филмово покритие на таблетката от 50 mg/850 mg</u>
Макрогол (PEG) поливинилов алкохол, присаден съполимер (E1209)
Талк (E553b)
Титанов диоксид (E171)
Глицерил моно- и дикаприлокапрат, глицеролов монокаприлокапрат тип 1 (E471)
Частично хидролизиран поливинилов алкохол (E1203)
Червен железен оксид (E172)

<u>Филмово покритие на таблетката от 50 mg/1000 mg</u>
Макрогол (PEG) поливинилов алкохол, присаден съполимер (E1209)
Талк (E553b)
Титанов диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172)
Глицерил моно- и дикаприлокапрат, глицеролов монокаприлокапрат тип 1 (E471)
Частично хидролизиран поли(винилов) алкохол (E1203)
Черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC-PVDC /Алуминиеви блистери
Опаковки по 14, 28, 30, 56, 60, 98, 112, 196 филмирани таблетки.

HDPE бутилки, съдържащи контейнер със сушител силикагел в капачето.
Опаковки по 196 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9, гр. София 1407
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Метформакс Комби 50 mg/850 mg филмирани таблетки – рег. № 20220119
Метформакс Комби 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки – рег. № 20220120

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

Дата на първо разрешаване: 12.04.2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

20.03.2025