

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Sitagliptin Teva 50 mg  
Sitagliptin Teva 100 mg

filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Sitagliptin Teva 50 mg  
Každá tableta obsahuje sitagliptíniummalát v množstve zodpovedajúcom 50 mg sitagliptínu.

Sitagliptin Teva 100 mg  
Každá tableta obsahuje sitagliptíniummalát v množstve zodpovedajúcom 100 mg sitagliptínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Sitagliptin Teva 50 mg  
Béžová, okrúhla filmom obalená tableta. Jedna strana má deliacu ryhu a označenie „S|50“. Druhá strana má deliacu ryhu. Rozmery: priemer približne 8,2 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Sitagliptin Teva 100 mg  
Oranžová, okrúhla filmom obalená tableta. Jedna strana má deliacu ryhu a označenie „S|100“. Druhá strana má deliacu ryhu. Rozmery: priemer približne 9,7 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

*Sitagliptin Teva je indikovaný dospelým pacientom s diabetes mellitus 2. typu na zlepšenie glykemickej kompenzácie:*

ako monoterapia

- u pacientov, ktorých stav nie je dostatočne kompenzovaný samotnou diétou a telesnou aktivitou a u ktorých nie je vhodný metformín z dôvodu kontraindikácií alebo intolerancie.

ako kombinovaná perorálna liečba v dvojkombinácii s

- metformínom, keď diéta a telesná aktivita spolu so samotným metformínom nezaistia dostatočnú glykemickú kompenzáciu.
- derivátom sulfonylmočoviny, keď diéta a telesná aktivita spolu s maximálnou tolerovanou dávkou derivátu sulfonylmočoviny nezaistia dostatočnú glykemickú kompenzáciu a keď metformín nie je vhodný z dôvodu kontraindikácií alebo intolerancie.
- agonistom receptora gama aktivovaného proliferátormi peroxizómov (PPAR $\gamma$ ) (t. j. s tiazolidíniómom), keď je vhodné použiť PPAR $\gamma$  a keď diéta a telesná aktivita spolu so samotným agonistom PPAR $\gamma$  nezaistia dostatočnú glykemickú kompenzáciu.

ako kombinovaná perorálna liečba v trojkombinácii s

- derivátom sulfonylmočoviny a metformínom, keď diéta a telesná aktivita spolu s liečbou týmito liekmi v dvojkombinácii nezaistia dostatočnú glykemickú kompenzáciu.
- agonistom PPAR $\gamma$  a metformínom, keď je vhodné použiť PPAR $\gamma$  a keď diéta a telesná aktivita spolu s liečbou týmito liekmi v dvojkombinácii nezaistia dostatočnú glykemickú kompenzáciu.

Sitagliptin Teva je indikovaný aj ako prídavná liečba k inzulínu (s metformínom alebo bez neho), keď diéta a telesná aktivita spolu so stabilnou dávkou inzulínu nezaistia dostatočnú glykemickú kompenzáciu.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Dávka je 100 mg sitagliptínu jedenkrát denne. Pri použití v kombinácii s metformínom a/alebo agonistom PPAR $\gamma$  treba dávku metformínu alebo agonistu PPAR $\gamma$  ponechať nezmenenú a súčasne podávať Sitagliptin Teva.

Keď sa Sitagliptin Teva používa v kombinácii s derivátom sulfonylmočoviny alebo s inzulínom, môže sa zväziť použitie nižšej dávky derivátu sulfonylmočoviny alebo inzulínu, aby sa znížilo riziko vzniku hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Ak pacient zabudne užiť dávku Sitagliptinu Teva, má ju užiť hneď, ako si na ňu spomenie. Nesmie sa užiť dvojnásobná dávka v ten istý deň.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

Keď sa uvažuje o použití sitagliptínu v kombinácii s ďalším antidiabetikom, treba si overiť podmienky jeho použitia u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie [GFR]  $\geq 60$  až  $< 90$  ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávky.

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR  $\geq 45$  až  $< 60$  ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávky.

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR  $\geq 30$  až  $< 45$  ml/min) je dávka sitagliptínu 50 mg jedenkrát denne.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR  $\geq 15$  až  $< 30$  ml/min) alebo v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (end-stage renal disease, ESRD) (GFR  $< 15$  ml/min), vrátane tých, ktorí

vyžadujú hemodialýzu alebo peritoneálnu dialýzu, je dávka Sitagliptínu Teva 25 mg jedenkrát denne. Liečba sa môže podávať bez ohľadu na načasovanie dialýzy.

Keďže sa vyžaduje úprava dávkovania na základe funkcie obličiek, odporúča sa vyšetriť funkciu obličiek pred začiatkom liečby sitagliptínom a potom pravidelne počas liečby.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa použitie sitagliptínu nesledovalo a je u nich potrebná obozretnosť (pozri časť 5.2).

Ale pretože sa sitagliptín vylučuje hlavne obličkami, nepredpokladá sa, že by ťažká porucha funkcie pečene ovplyvnila farmakokinetiku sitagliptínu.

#### *Staršie osoby*

Nie je potrebná žiadna úprava dávky na základe veku.

#### *Pediatrická populácia*

Sitagliptín sa nemá používať u detí a dospelých vo veku 10 až 17 rokov vzhľadom na nedostatočnú účinnosť. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2. Sitagliptín sa neskúmal u pediatrických pacientov mladších ako 10 rokov.

#### Spôsob podávania

Sitagliptín Teva sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časti 4.4 a 4.8).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Všeobecné

Sitagliptín sa nemá používať u pacientov s diabetom 1. typu ani na liečbu diabetickej ketoacidózy.

#### Akútna pankreatitída

Použitie inhibítorov DPP-4 sa spájalo s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. Pacienti majú byť informovaní o typickom príznaku akútnej pankreatitídy, ktorým je pretrvávajúca silná bolesť brucha. Po ukončení podávania sitagliptínu (s podpornou liečbou alebo bez nej) sa pozorovalo vymiznutie príznakov pankreatitídy, ale hlásené boli veľmi zriedkavé prípady nekrotizujúcej alebo hemoragickej pankreatitídy a/alebo úmrtia. V prípade podozrenia na pankreatitídu sa podávanie sitagliptínu a iných potenciálne podozrivých liekov musí ukončiť; ak sa akútna pankreatitída potvrdí, liečba sitagliptínom sa nesmie znovu začať. U pacientov s pankreatitídou v anamnéze je potrebná obozretnosť.

#### Hypoglykémia pri použití v kombinácii s inými liekmi s antihyperglykemickým účinkom

V klinických skúšaní so sitagliptínom v monoterapii a v kombinovanej liečbe s liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémiu (t. j. s metformínom a/alebo s agonistom PPAR $\gamma$ ), bol výskyt hypoglykémie hlásený pri podávaní sitagliptínu podobný výskytu u pacientov užívajúcich placebo. Hypoglykémia sa pozorovala, keď sa sitagliptín používal v kombinácii s inzulínom alebo s derivátom sulfonylmočoviny. Aby sa znížilo riziko vzniku hypoglykémie, môže sa zväziť použitie nižšej dávky derivátu sulfonylmočoviny alebo inzulínu (pozri časť 4.2).

#### Porucha funkcie obličiek

Sitagliptín sa vylučuje obličkami. Na dosiahnutie plazmatických koncentrácií sitagliptínu, ktoré sú podobné plazmatickým koncentráciám u pacientov s normálnou funkciou obličiek, sa u pacientov s GFR < 45 ml/min, ako aj u pacientov s ESRD vyžadujú hemodialýzu alebo peritoneálnu dialýzu,

odporúčajú nižšie dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Keď sa uvažuje o použití sitagliptínu v kombinácii s ďalším antidiabetikom, treba si overiť podmienky jeho použitia u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

#### Reakcie z precitlivenosti

V období po uvedení lieku na trh boli u pacientov liečených sitagliptínom hlásené prípady závažných reakcií z precitlivenosti. Tieto reakcie zahŕňajú anafylaxiu, angioedém a exfoliatívne kožné ochorenia vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu. Tieto reakcie sa objavili v priebehu prvých 3 mesiacov po začatí liečby, v niekoľkých prípadoch sa vyskytli po prvej dávke. V prípade podozrenia na reakciu z precitlivenosti sa má podávanie sitagliptínu ukončiť. Je potrebné zhodnotiť ďalšie možné príčiny tejto reakcie a začať alternatívnu liečbu diabetu.

#### Bulózny pemfigoid

U pacientov užívajúcich inhibítory DPP-4 vrátane sitagliptínu, boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady bulózneho pemfigoidu. Ak je podozrenie na bulózny pemfigoid, liečba sitagliptínom sa má ukončiť.

#### Pomocné látky

##### *Sodík*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Vplyv iných liekov na sitagliptín

Nižšie opísané klinické údaje naznačujú, že riziko klinicky významných liekových interakcií, spôsobených súbežne podávanými liekmi, je nízke.

*In vitro* štúdie preukázali, že hlavným enzýmom zodpovedným za obmedzený metabolizmus sitagliptínu je CYP3A4 a prispieva k nemu aj CYP2C8. U pacientov s normálnou funkciou obličiek má metabolizmus, vrátane toho, ktorý je sprostredkovaný CYP3A4, iba malú úlohu pri klírense sitagliptínu. Metabolizmus má významnejšiu úlohu pri eliminácii sitagliptínu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (ESRD). Z tohto dôvodu by silné inhibítory CYP3A4 (t. j. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromycín) mohli zmeniť farmakokinetiku sitagliptínu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s ESRD. Vplyv silných inhibítorov CYP3A4 v prípade poruchy funkcie obličiek sa v klinickej štúdií nehodnotil.

*In vitro* štúdie transportných mechanizmov ukázali, že sitagliptín je substrátom pre p-glykoproteín a pre transportér organických aniónov typu 3 (organic anion transporter-3, OAT3). Transport sitagliptínu sprostredkovaný OAT3 bol v podmienkach *in vitro* inhibovaný probenecidom, hoci riziko klinicky významných interakcií sa považuje za nízke. Súbežné podávanie inhibítorov OAT3 sa v podmienkach *in vivo* nehodnotilo.

*Metformín:* Opakované súbežné podávanie metformínu 1 000 mg so sitagliptínom 50 mg dvakrát denne významne nezmenilo farmakokinetiku sitagliptínu u pacientov s diabetom 2. typu.

*Cyklosporín:* Uskutočnila sa štúdia hodnotiaca vplyv cyklosporínu, silného inhibítora p-glykoproteínu, na farmakokinetiku sitagliptínu. Súbežné podanie jednorazovej 100 mg perorálnej dávky sitagliptínu a jednorazovej 600 mg perorálnej dávky cyklosporínu zvýšilo hodnotu AUC sitagliptínu približne o 29 % a jeho  $C_{max}$  približne o 68 %. Tieto zmeny vo farmakokinetike sitagliptínu sa nepovažovali za klinicky významné. Renálny klírens sitagliptínu nebol významne zmenený. Z tohto dôvodu sa neočakávajú významné interakcie s inými inhibítormi p-glykoproteínu.

#### Vplyv sitagliptínu na iné lieky

*Digoxín:* Sitagliptín mal malý vplyv na plazmatické koncentrácie digoxínu. Po podávaní 0,25 mg digoxínu súbežne so 100 mg sitagliptínu denne počas 10 dní sa hodnota AUC digoxínu v plazme zvýšila v priemere o 11 % a jeho  $C_{max}$  v plazme sa zvýšila v priemere o 18 %. Neodporúča sa žiadna úprava dávky digoxínu. Počas súbežného podávania sitagliptínu a digoxínu je však potrebné kontrolovať stav pacientov, ktorí môžu byť ohrození toxickými účinkami digoxínu.

Údaje získané *in vitro* ukazujú, že sitagliptín neinhibuje ani neindukuje izoenzýmy CYP450. V klinických štúdiách sitagliptín významne nezmenil farmakokinetiku metformínu, glyburidu, simvastatínu, rosiglitazónu, warfarínu alebo perorálnych kontraceptív, čo je dôkazom toho, že v podmienkach *in vivo* má nízku tendenciu spôsobovať interakcie so substrátmi pre CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 a pre transportér organických kationov (organic cationic transporter, OCT). Sitagliptín môže mať mierny inhibičný účinok na p-glykoproteín v podmienkach *in vivo*.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o použití sitagliptínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri podávaní vysokých dávok (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Vzhľadom na nedostatok údajov získaných u ľudí sa sitagliptín nemá používať počas gravidity.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa sitagliptín vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie sitagliptínu do materského mlieka. Sitagliptín sa nemá používať počas dojčenia.

##### Fertilita

Štúdie na zvieratách nesvedčia o vplyve liečby sitagliptínom na samčiu a samičiu fertilitu. Údaje týkajúce sa ľudí chýbajú.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Sitagliptín nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov však treba vziať do úvahy, že boli hlásené závraty a somnolencia.

Okrem toho majú byť pacienti upozornení na riziko hypoglykémie, keď sa sitagliptín používa v kombinácii s derivátom sulfonylmočoviny alebo s inzulínom.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Hlásené boli závažné nežiaduce reakcie vrátane pankreatitídy a reakcií z precitlivenosti. Hypoglykémia bola hlásená pri kombinácii s derivátom sulfonylmočoviny (4,7 % - 13,8 %) a s inzulínom (9,6 %) (pozri časť 4.4).

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú nižšie uvedené (tabuľka 1) podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu. Frekvencie výskytu sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 1. Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií zistená v placebom kontrolovaných klinických štúdiách so sitagliptínom v monoterapii a na základe skúseností v období po uvedení lieku na trh**

Nežiaduca reakcia	Frekvencia výskytu nežiaducej reakcie
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
trombocytopenia	zriedkavé
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií <sup>*,†</sup>	frekvencia nie je známa
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
hypoglykémia <sup>†</sup>	časté
<b>Poruchy nervového systému</b>	
bolesť hlavy	časté
závraty	menej časté
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
intersticiálna choroba pľúc <sup>*</sup>	frekvencia nie je známa
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
zápcha	menej časté
vracanie <sup>*</sup>	frekvencia nie je známa
akútna pankreatitída <sup>*,†,‡</sup>	frekvencia nie je známa
fatálna a nefatálna hemoragická a nekrotizujúca pankreatitída <sup>*,†</sup>	frekvencia nie je známa
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
pruritus <sup>*</sup>	menej časté
angioedém <sup>*,†</sup>	frekvencia nie je známa
vyrážka <sup>*,†</sup>	frekvencia nie je známa
urtikária <sup>*,†</sup>	frekvencia nie je známa
vaskulitída s kožnými prejavmi <sup>*,†</sup>	frekvencia nie je známa
exfoliatívne kožné ochorenia vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu <sup>*,†</sup>	frekvencia nie je známa
bulózný pemfigoid <sup>*</sup>	frekvencia nie je známa
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
artralgia <sup>*</sup>	frekvencia nie je známa
myalgia <sup>*</sup>	frekvencia nie je známa
bolesť chrbta <sup>*</sup>	frekvencia nie je známa
artropatia <sup>*</sup>	frekvencia nie je známa
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
porucha funkcie obličiek <sup>*</sup>	frekvencia nie je známa
akútne zlyhanie obličiek <sup>*</sup>	frekvencia nie je známa

\* Nežiaduce reakcie boli zistené v rámci sledovania po uvedení lieku na trh.

† Pozri časť 4.4.

‡ Pozri Štúdiá kardiovaskulárnej bezpečnosti TECOS nižšie.

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií, súvisiacich s liekom, sa zaznamenali nežiaduce reakcie hlásené bez ohľadu na príčinnú súvislosť s liečbou a vyskytujúce sa aspoň u 5 % pacientov liečených sitagliptínom a častejšie ako u pacientov v kontrolnej skupine, ktoré zahŕňali infekciu horných dýchacích ciest a nazofaryngitídu. Ďalšie nežiaduce reakcie hlásené bez ohľadu na príčinnú súvislosť s liečbou, ktoré sa vyskytli častejšie u pacientov liečených sitagliptínom (nedosiahli 5 % hranicu, ale pri sitagliptíne bol ich výskyt o > 0,5 % vyšší ako v kontrolnej skupine), zahŕňali osteoartritídu a bolesť v končatine.

Niektoré nežiaduce reakcie boli pozorované častejšie v štúdiách so sitagliptínom podávaným v kombinácii s inými antidiabetikami ako v štúdiách so sitagliptínom v monoterapii. Medzi tieto nežiaduce reakcie patrili hypoglykémia (jej výskyt bol veľmi častý pri kombinácii s derivátom sulfonylmočoviny a metformínom), chrípka (častá pri podávaní s inzulínom (s metformínom alebo bez neho)), nauzea a vracanie (časté pri podávaní s metformínom), flatulencia (častá pri podávaní s metformínom alebo pioglitazónom), zápcha (častá pri kombinácii s derivátom sulfonylmočoviny a metformínom), periférny edém (častý pri podávaní s pioglitazónom alebo pri kombinácii s pioglitazónom a metformínom), somnolencia a hnačka (menej časté pri podávaní s metformínom) a suchosť v ústach (menej časté pri podávaní s inzulínom (s metformínom alebo bez neho)).

### Pediatrická populácia

V klinických skúšaní so sitagliptínom u pediatrických pacientov s diabetes mellitus 2. typu vo veku 10 až 17 rokov bol profil nežiaducich reakcií porovnateľný s profilom pozorovaným u dospelých.

### *Štúdia kardiovaskulárnej bezpečnosti TECOS*

V štúdiu TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) bolo v ITT populácii (intention-to-treat) zahrnutých 7 332 pacientov, ktorí boli liečení sitagliptínom 100 mg denne (alebo 50 mg denne, ak mali východiskovú hodnotu eGFR  $\geq 30$  a  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a 7 339 pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Sitagliptín aj placebo boli pridané k štandardnej liečbe s cieľom dosiahnuť regionálne odporúčané hodnoty HbA<sub>1c</sub> a zhodnotiť vplyv prídania sitagliptínu na riziko výskytu kardiovaskulárnych (KV) príhod.\*

Celkový výskyt závažných nežiaducich udalostí bol u pacientov užívajúcich sitagliptín podobný ako u pacientov užívajúcich placebo.

V rámci ITT populácie bol v skupine pacientov, ktorí boli pri zaradení do štúdie liečení inzulínom a/alebo derivátom sulfonylmočoviny, výskyt závažnej hypoglykémie 2,7 % u pacientov liečených sitagliptínom a 2,5 % u pacientov, ktorým sa podávalo placebo; v skupine pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie neboli liečení inzulínom a/alebo derivátom sulfonylmočoviny, bol výskyt závažnej hypoglykémie 1,0 % u pacientov liečených sitagliptínom a 0,7 % u pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Výskyt prípadov pankreatitídy potvrdených nezávislým hodnotením bol 0,3 % u pacientov liečených sitagliptínom a 0,2 % u pacientov, ktorým sa podávalo placebo.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## 4.9 Predávkovanie

V kontrolovaných klinických štúdiách boli zdravým účastníkom štúdie podané jednorazové dávky do 800 mg sitagliptínu. V jednej štúdií bolo po podaní 800 mg dávky sitagliptínu pozorované minimálne predĺženie QTc intervalu, ktoré sa nepovažovalo za klinicky významné. Nie sú skúsenosti s dávkami vyššími ako 800 mg podávanými v klinických štúdiách. V štúdiách fázy I, s opakovaným podávaním sitagliptínu v dávke do 600 mg denne počas až 10 dní a v dávke 400 mg denne počas až 28 dní, sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie súvisiace s dávkou.

V prípade predávkovania sa odporúča uplatniť zvyčajné podporné opatrenia, napr. odstrániť neabsorbovaný liek z gastrointestinálneho traktu, zaviesť klinické monitorovanie (vrátane elektrokardiografického vyšetrenia) a v prípade potreby začať podpornú liečbu.

Sitagliptín je v miernom rozsahu dialyzovateľný. V klinických štúdiách sa počas 3- až 4-hodinovej hemodialýzy odstránilo približne 13,5 % dávky. Ak je to z klinického hľadiska vhodné, môže sa zväziť dlhšie trvajúca hemodialýza. Nie je známe, či sa dá sitagliptín odstrániť z tela peritoneálnou dialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, inhibítory dipeptidyl 4 (DDP-4) peptidázy, ATC kód: A10BH01.

#### Mechanizmus účinku

Sitagliptín patrí do skupiny perorálnych antihyperglykemík nazývaných inhibítory dipeptidylpeptidázy-4 (DDP-4). Zlepšenie glykemickej kompenzácie pozorované pri tomto lieku môže byť sprostredkované zvýšením hladín aktívnych inkretínových hormónov. Inkretínové hormóny vrátane glukagónu podobnému peptidu-1 (glucagon-like peptid-1, GLP-1) a glukózo-dependného inzulínotropného polypeptidu (GIP) sú uvoľňované z čreva počas celého dňa a ich hladiny sa zvyšujú v reakcii na príjem jedla. Inkretíny sú súčasťou endogénneho systému zapojeného do fyziologickej regulácie homeostázy glukózy. Pri normálnych alebo zvýšených koncentráciách glukózy v krvi GLP-1 a GIP zvyšujú syntézu inzulínu a uvoľňovanie inzulínu z beta buniek pankreasu prostredníctvom intracelulárnych signálnych dráh zahŕňajúcich cyklický AMP (adenozínmonofosfát). V zvieracích modeloch diabetu 2. typu sa preukázalo, že podávanie GLP-1 alebo inhibítorov DPP-4 zlepšilo odpoveď beta buniek na glukózu a stimulovalo biosyntézu a uvoľňovanie inzulínu. Pri vyšších hladinách inzulínu sa zvyšuje vychytávanie glukózy v tkanivách. GLP-1 navyše znižuje sekréciu glukagónu z alfa buniek pankreasu. Znížené koncentrácie glukagónu, spolu s vyššími hladinami inzulínu, vedú k zníženej produkcii glukózy pečeňou, čo má za následok zníženie hladín glukózy v krvi. Účinky GLP-1 a GIP sú závislé od glukózy, a to tak, že keď sú koncentrácie glukózy v krvi nízke, stimulácia uvoľňovania inzulínu a potlačenie sekrécie glukagónu prostredníctvom GLP-1 sa nepozorujú. V prípade GLP-1 aj GIP platí, že stimulácia uvoľňovania inzulínu sa zvýši, keď koncentrácie glukózy vystúpia nad normálne koncentrácie. GLP-1 okrem toho nenarušuje fyziologickú odpoveď glukagónu na hypoglykémiiu. Aktivita GLP-1 a GIP je obmedzená enzýmom DPP-4, ktorý rýchlo hydrolyzuje inkretínové hormóny na inaktívne látky. Sitagliptín zabraňuje hydrolyze inkretínových hormónov enzýmom DPP-4, a tým zvyšuje plazmatické koncentrácie aktívnych foriem GLP-1 a GIP. Zvyšovaním hladín aktívnych inkretínov sitagliptín zvyšuje uvoľňovanie inzulínu a znižuje hladiny glukagónu spôsobom závislým od glukózy. U pacientov s diabetom 2. typu trpiacich hyperglykémiiou tieto zmeny v hladinách inzulínu a glukagónu vedú k nižšej hodnote hemoglobínu A1c (HbA1c) a k nižším koncentráciám glukózy nalačno aj po jedle.



Mechanizmus účinku sitagliptínu závislý od glukózy sa líši od mechanizmov účinku derivátov sulfonylmočoviny, ktoré zvyšujú sekreciu inzulínu, aj keď sú hladiny glukózy nízke, a u pacientov s diabetom 2. typu a u zdravých osôb môžu spôsobiť hypoglykémiu. Sitagliptín je silný a vysoko selektívny inhibítor enzýmu DPP-4 a v terapeutických koncentráciách neinhbuje blízko príbuzné enzýmy DPP-8 a DPP-9.

V dvojdňovej štúdií u zdravých účastníkov štúdie podávanie samotného sitagliptínu zvýšilo koncentrácie aktívneho GLP-1, zatiaľ čo podávanie samotného metformínu zvýšilo koncentrácie aktívneho GLP-1 a celkového GLP-1 v podobnom rozsahu. Súbežné podávanie sitagliptínu a metformínu malo aditívny účinok na koncentrácie aktívneho GLP-1. Sitagliptín, ale nie metformín, zvýšil koncentrácie aktívneho GIP.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Sitagliptín celkovo zlepšil kontrolu glykémie, keď sa u dospelých pacientov s diabetom 2. typu podával ako monoterapia alebo v kombinovanej liečbe (pozri tabuľku 2).

Uskutočnili sa dve štúdie hodnotiace účinnosť a bezpečnosť sitagliptínu v monoterapii. V týchto dvoch štúdiách, jedna trvala 18 týždňov a druhá 24 týždňov, sa pri liečbe sitagliptínom v dávke 100 mg jedenkrát denne v monoterapii dosiahlo významné zlepšenie hodnoty HbA<sub>1c</sub>, plazmatickej glykémie nalačno (fasting plasma glucose, FPG) a postprandiálnej glykémie (PPG) 2 hodiny po jedle v porovnaní s placebom. Pozorovalo sa zlepšenie náhradných ukazovateľov funkcie beta buniek zahŕňajúcich HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), pomer proinzulín/inzulín a meranie odpovede beta buniek v teste tolerancie jedla s častým odberom vzoriek krvi. Výskyt hypoglykémie zistený u pacientov liečených sitagliptínom bol podobný ako u pacientov, ktorým sa podávalo placebo. V ani jednej z týchto štúdií sa telesná hmotnosť v porovnaní s východiskovou telesnou hmotnosťou pri liečbe sitagliptínom nezvýšila, pričom u pacientov, ktorým sa podávalo placebo, sa o trochu znížila.

V dvoch 24-týždňových štúdiách so sitagliptínom ako prídavnou liečbou, v jednej sa podával v kombinácii s metformínom a v druhej v kombinácii s pioglitazónom, sa pri sitagliptíne 100 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom dosiahlo významné zlepšenie glykemických parametrov. Zmena telesnej hmotnosti v porovnaní s východiskovou telesnou hmotnosťou bola u pacientov liečených sitagliptínom podobná ako u pacientov, ktorým sa podávalo placebo. V týchto štúdiách bol u pacientov liečených sitagliptínom a u pacientov, ktorým sa podávalo placebo, hlásený podobný výskyt hypoglykémie.

24-týždňová placebom kontrolovaná štúdia bola usporiadaná tak, aby vyhodnotila účinnosť a bezpečnosť sitagliptínu (100 mg jedenkrát denne) pridaného k samotnému glimepiridu alebo ku glimepiridu v kombinácii s metformínom. Pridanie sitagliptínu či už k samotnému glimepiridu, alebo ku glimepiridu a metformínu, viedlo k významnému zlepšeniu glykemických parametrov. U pacientov liečených sitagliptínom došlo v porovnaní s pacientmi, ktorým sa podávalo placebo, k miernemu zvýšeniu telesnej hmotnosti.

26-týždňová placebom kontrolovaná štúdia bola usporiadaná tak, aby vyhodnotila účinnosť a bezpečnosť sitagliptínu (100 mg jedenkrát denne) pridaného ku kombinácii pioglitazón a metformín. Pridanie sitagliptínu k pioglitazónu a metformínu viedlo k významnému zlepšeniu glykemických parametrov. Zmena telesnej hmotnosti v porovnaní s východiskovou telesnou hmotnosťou bola u pacientov liečených sitagliptínom podobná ako u pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Výskyt hypoglykémie bol u pacientov liečených sitagliptínom a u pacientov, ktorým sa podávalo placebo, taktiež podobný.

24-týždňová placebom kontrolovaná štúdia bola usporiadaná tak, aby vyhodnotila účinnosť a bezpečnosť sitagliptínu (100 mg jedenkrát denne) pridaného k inzulínu (podávaného v stabilnej dávke počas aspoň 10 týždňov) s metformínom (aspoň 1 500 mg) alebo bez neho. U pacientov liečených premixovaným inzulínom bola jeho priemerná denná dávka 70,9 U/deň. U pacientov liečených nepremixovaným (stredne dlho/dlho pôsobiacim) inzulínom bola jeho priemerná denná dávka 44,3 U/deň. Pridanie sitagliptínu k inzulínu viedlo k významnému zlepšeniu glykemických parametrov. V ani jednej skupine nedošlo k významnej zmene telesnej hmotnosti v porovnaní s východiskovou telesnou hmotnosťou.

V 24-týždňovej placebom kontrolovanej štúdií s faktorovým dizajnom (usporiadaním), ktorá overovala úvodnú liečbu, viedlo podávanie sitagliptínu 50 mg dvakrát denne v kombinácii s metformínom (500 mg alebo 1 000 dvakrát denne) k významnému zlepšeniu glykemických parametrov v porovnaní s ich podávaním v monoterapii. Zníženie telesnej hmotnosti zistené pri kombinácii sitagliptín a metformín bolo podobné ako pri podávaní samotného metformínu alebo placeba; u pacientov liečených samotným sitagliptínom nedošlo k zmene telesnej hmotnosti v porovnaní s východiskovou telesnou hmotnosťou. Výskyt hypoglykémie bol naprieč liečebnými skupinami podobný.

**Tabuľka 2. Výsledky hodnôt HbA<sub>1c</sub> v placebom kontrolovaných štúdiách s monoterapiou a s kombinovanou liečbou\***

Štúdia	Priemerná východisková hodnota HbA <sub>1c</sub> (%)	Priemerná zmena hodnoty HbA <sub>1c</sub> oproti východiskovej hodnote (%) <sup>†</sup>	Priemerná zmena hodnoty HbA <sub>1c</sub> korigovaná vzhľadom na placebo (%) <sup>†</sup> (95 % IS)
<b>Štúdie s monoterapiou</b>			
Sitagliptín 100 mg jedenkrát denne <sup>§</sup> (N = 193)	8,0	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8; -0,4)
Sitagliptín 100 mg jedenkrát denne <sup>  </sup> (N = 229)	8,0	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0; -0,6)
<b>Štúdie s kombinovanou liečbou</b>			
Sitagliptín 100 mg jedenkrát denne pridaný k prebiehajúcej liečbe metformínom <sup>  </sup> (N = 453)	8,0	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8; -0,5)
Sitagliptín 100 mg jedenkrát denne pridaný k prebiehajúcej liečbe pioglitazónom <sup>  </sup> (N = 163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,5)
Sitagliptín 100 mg jedenkrát denne pridaný k prebiehajúcej liečbe glimepiridom <sup>  </sup> (N = 102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8; -0,3)
Sitagliptín 100 mg jedenkrát denne pridaný k prebiehajúcej liečbe glimepiridom + metformínom <sup>  </sup> (N = 115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1; -0,7)
Sitagliptín 100 mg jedenkrát denne pridaný k prebiehajúcej liečbe pioglitazónom + metformínom <sup>#</sup> (N = 152)	8,8	-1,2	-0,7 <sup>‡</sup> (-1,0; -0,5)
Úvodná liečba (dvakrát denne) <sup>  </sup> : sitagliptín 50 mg + metformín 500 mg (N = 183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8; -1,3)

Štúdia	Priemerná východisková hodnota HbA <sub>1c</sub> (%)	Priemerná zmena hodnoty HbA <sub>1c</sub> oproti východiskovej hodnote (%) <sup>†</sup>	Priemerná zmena hodnoty HbA <sub>1c</sub> korigovaná vzhľadom na placebo (%) <sup>†</sup> (95 % IS)
<b>Štúdie s kombinovanou liečbou</b>			
Úvodná liečba (dvakrát denne) <sup>II</sup> : sitagliptín 50 mg + metformín 1 000 mg (N = 178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3; -1,8)
Sitagliptín 100 mg jedenkrát denne pridaný k prebiehajúcej liečbe inzulínom (+/- metformín) <sup>II</sup> (N = 305)	8,7	-0,6 <sup>¶</sup>	-0,6 <sup>‡,¶</sup> (-0,7; -0,4)

\* Populácia všetkých liečených pacientov (analýza „intention-to-treat“ populácie).

<sup>†</sup> Priemerné hodnoty vypočítané metódou najmenších štvorcov, ktoré boli upravené vzhľadom na stav predchádzajúcej antihyperglykemickej liečby a východiskovú hodnotu.

<sup>‡</sup> p < 0,001 v porovnaní s placebom alebo s placebom + kombinovanou liečbou.

<sup>§</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) v 18. týždni.

<sup>II</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) v 24. týždni.

<sup>#</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) v 26. týždni.

<sup>¶</sup> Priemerné hodnoty vypočítané metódou najmenších štvorcov, ktoré boli upravené vzhľadom na používanie metformínu pri návšteve č. 1 (áno/nie), používanie inzulínu pri návšteve č. 1 (premixovaný vs. nepremixovaný [stredne dlho alebo dlho pôsobiaci] inzulín) a východiskovú hodnotu. Interakcie pri liečbe podľa tried (použitie metformínu a inzulínu) neboli významné (p > 0,10).

24-týždňová, aktívnym komparátorom (metformínom) kontrolovaná štúdia bola usporiadaná tak, aby vyhodnotila účinnosť a bezpečnosť sitagliptínu 100 mg jedenkrát denne (N = 528) v porovnaní s metformínom (N = 522) u pacientov s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou pri diéte a telesnej aktivite, ktorí neboli liečení antihyperglykemikami (bez liečby boli aspoň 4 mesiace). Priemerná dávka metformínu bola približne 1 900 mg denne. Hodnota HbA<sub>1c</sub> sa v porovnaní s priemernou východiskovou hodnotou 7,2 % znížila o -0,43 % pri sitagliptíne a o -0,57 % pri metformíne (analýza podľa protokolu). Celkový výskyt gastrointestinálnych nežiaducich reakcií považovaných za súvisiacich s liekom bol u pacientov liečených sitagliptínom 2,7 % v porovnaní s 12,6 % výskytom u pacientov liečených metformínom. Výskyt hypoglykémie sa medzi liečebnými skupinami významne nelíšil (1,3 % výskyt pri sitagliptíne; 1,9 % výskyt pri metformíne). Telesná hmotnosť sa v porovnaní s východiskovou telesnou hmotnosťou znížila v oboch skupinách (o -0,6 kg pri sitagliptíne; o -1,9 kg pri metformíne).

V štúdií porovnávajúcej účinnosť a bezpečnosť prídania sitagliptínu 100 mg jedenkrát denne alebo glipizidu (derivát sulfonylmočoviny) u pacientov s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou pri metformíne v monoterapii, sa pri sitagliptíne dosiahlo podobné zníženie hodnôt HbA<sub>1c</sub> ako pri glipizide. Priemerná dávka glipizidu v skupine s týmto komparátorom bola 10 mg denne, pričom približne 40 % pacientov potrebovalo dávku glipizidu ≤ 5 mg/deň počas celej doby štúdie. V skupine so sitagliptínom však liečbu kvôli nedostatočnej účinnosti predčasne ukončilo viac pacientov ako v skupine s glipizidom. U pacientov liečených sitagliptínom sa preukázal významný priemerný úbytok telesnej hmotnosti oproti východiskovej telesnej hmotnosti v porovnaní s významným prírastkom telesnej hmotnosti u pacientov, ktorým sa podával glipizid (-1,5 vs. +1,1 kg). V tejto štúdií sa pomer proinzulín/inzulín, ako ukazovateľ účinnosti syntézy a uvoľňovania inzulínu, zlepšil pri liečbe sitagliptínom a zhoršil pri liečbe glipizidom. Výskyt hypoglykémie v skupine so sitagliptínom (4,9 %) bol významne nižší ako v skupine s glipizidom (32,0 %).

24-týždňová placebom kontrolovaná štúdia zahŕňajúca 660 pacientov bola usporiadaná tak, aby vyhodnotila inzulín šetriaci efekt a bezpečnosť sitagliptínu (100 mg jedenkrát denne) pridaného k inzulínu glargín podávanému s metformínom (aspoň 1 500 mg) alebo bez neho, a to počas intenzifikácie inzulínovej liečby. Východisková hodnota HbA<sub>1c</sub> bola 8,74 % a východisková dávka inzulínu bola 37 IU/deň. Pacienti dostali pokyn, aby titrovali svoju dávku inzulínu glargín na základe hodnôt glukózy nameranej nalačno z kvapky krvi odobranej z prsta. V 24. týždni bola denná dávka inzulínu zvýšená o 19 IU/deň u pacientov liečených sitagliptínom a o 24 IU/deň u pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Zníženie hodnoty HbA<sub>1c</sub> sa u pacientov liečených sitagliptínom a inzulínom (s metformínom alebo bez neho) rovnalo -1,31 % v porovnaní s -0,87 % u pacientov liečených placebom a inzulínom (s metformínom alebo bez neho), čo je rozdiel o -0,45 % [95 % IS: -0,60; -0,29]. Výskyt hypoglykémie bol 25,2 % u pacientov liečených sitagliptínom a inzulínom (s metformínom alebo bez neho) a 36,8 % u pacientov liečených placebom a inzulínom (s metformínom alebo bez neho). Tento rozdiel bol zapríčinený hlavne tým, že vyššie percento pacientov v skupine s placebom malo 3 alebo viac epizód hypoglykémie (9,4 vs. 19,1 %). Nezistil sa žiadny rozdiel vo výskyte závažnej hypoglykémie.

Štúdia porovnávajúca sitagliptín v dávke 25 alebo 50 mg jedenkrát denne s glipizidom v dávke 2,5 až 20 mg/deň sa vykonala u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek. Táto štúdia zahŕňala 423 pacientov s chronickou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie < 50 ml/min). Po 54 týždňoch sa priemerné zníženie hodnoty HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s východiskovou hodnotou rovnalo -0,76 % pri sitagliptíne a -0,64 % pri glipizide (analýza podľa protokolu). V tejto štúdii bol profil účinnosti a bezpečnosti sitagliptínu v dávke 25 alebo 50 mg jedenkrát denne vo všeobecnosti podobný profilu pozorovanému v iných štúdiách s monoterapiou u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Výskyt hypoglykémie v skupine so sitagliptínom (6,2 %) bol významne nižší ako v skupine s glipizidom (17,0 %). Medzi skupinami bol významný rozdiel aj v zmene telesnej hmotnosti v porovnaní s východiskovou telesnou hmotnosťou (-0,6 kg pri sitagliptíne; +1,2 kg pri glipizide).

Ďalšia štúdia porovnávajúca sitagliptín v dávke 25 mg jedenkrát denne s glipizidom v dávke 2,5 až 20 mg/deň sa vykonala u 129 pacientov s ESRD, ktorí boli liečení dialýzou. Po 54 týždňoch sa priemerné zníženie hodnoty HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s východiskovou hodnotou rovnalo -0,72 % pri sitagliptíne a -0,87 % pri glipizide. V tejto štúdii bol profil účinnosti a bezpečnosti sitagliptínu v dávke 25 mg jedenkrát denne vo všeobecnosti podobný profilu pozorovanému v iných štúdiách s monoterapiou u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Výskyt hypoglykémie sa medzi liečebnými skupinami významne nelíšil (6,3 % výskyt pri sitagliptíne; 10,8 % výskyt pri glipizide).

V ďalšej štúdii zahŕňajúcej 91 pacientov s diabetom 2. typu a chronickou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min) bola bezpečnosť a znášanlivosť liečby sitagliptínom v dávke 25 alebo 50 mg jedenkrát denne vo všeobecnosti podobná ako pri placebe. Okrem toho sa zistilo, že po 12 týždňoch bolo priemerné zníženie hodnoty HbA<sub>1c</sub> (o -0,59 % pri sitagliptíne; o -0,18 % pri placebe) a priemerné zníženie FPG (o -25,5 mg/dl pri sitagliptíne; o -3,0 mg/dl pri placebe) vo všeobecnosti podobné zníženiám pozorovaným v iných štúdiách s monoterapiou u pacientov s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 5.2).

TECOS bola randomizovaná štúdia so 14 671 pacientmi zahrnutými v populácii všetkých liečených pacientov (intention-to-treat), ktorí mali hodnotu HbA<sub>1c</sub> ≥ 6,5 až 8,0 % a preukázané KV ochorenie a ktorí mali k štandardnej liečbe pridaný sitagliptín (7 332 pacientov) 100 mg denne (alebo 50 mg denne, ak mali východiskovú hodnotu eGFR ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) alebo placebo (7 339 pacientov) s cieľom dosiahnuť regionálne odporúčané hodnoty HbA<sub>1c</sub> a zhodnotiť vplyv pridania sitagliptínu na riziko výskytu KV príhod. Do štúdie nemohli byť zaradení pacienti s hodnotou eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. V sledovanej populácii bolo 2 004 pacientov vo veku ≥ 75 rokov a 3 324 pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

V priebehu štúdie bol celkový odhadovaný priemerný (SD) rozdiel v hodnote HbA<sub>1c</sub> medzi skupinou so sitagliptínom a skupinou s placebom 0,29 % (0,01), 95 % IS: -0,32; -0,27; p < 0,001.

Primárny kardiovaskulárny cieľový ukazovateľ bol zložený z prvého výskytu kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej cievnej mozgovej príhody alebo hospitalizácie z dôvodu nestabilnej angíny pectoris. Sekundárne kardiovaskulárne cieľové ukazovatele zahŕňali prvý výskyt kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody; prvý výskyt jednotlivých zložiek primárneho kombinovaného cieľového ukazovateľa; celkovú úmrtnosť; a hospitalizáciu z dôvodu kongestívneho srdcového zlyhávania.

Po mediáne sledovania trvajúcom 3 roky sa zistilo, že sitagliptín pridaný k štandardnej liečbe v porovnaní so štandardnou liečbou bez sitagliptínu nezvýšil riziko závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod ani riziko hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania u pacientov s diabetom 2. typu (tabuľka 3).

**Tabuľka 3. Výskyt kombinovaných kardiovaskulárnych cieľových ukazovateľov a kľúčových sekundárnych cieľových ukazovateľov**

	Sitagliptín 100 mg		Placebo		Hazard Ratio (95 % IS)	p-hodnota <sup>†</sup>
	N (%)	Výskyt na 100 paciento- rokov*	N (%)	Výskyt na 100 paciento- rokov*		
<b>Analýza populácie všetkých liečených pacientov (Intention-to-Treat)</b>						
<b>Počet pacientov</b>	7 332		7 339			
<b>Primárny kombinovaný cieľový ukazovateľ</b> (kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda alebo hospitalizácia z dôvodu nestabilnej angíny pectoris)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89 - 1,08)	< 0,001
<b>Sekundárny kombinovaný cieľový ukazovateľ</b> (kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna cievna mozgová príhoda)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 - 1,10)	< 0,001
<b>Sekundárny cieľový ukazovateľ</b>						
Kardiovaskulárna smrť	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89 - 1,19)	0,711
Všetky typy infarktu myokardu (fatálny a nefatálny)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81 - 1,11)	0,487
Všetky typy cievnej mozgovej príhody (fatálnej a nefatálnej)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79 - 1,19)	0,760
Hospitalizácia z dôvodu nestabilnej angíny pectoris	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 - 1,16)	0,419
Smrť z akejkoľvek príčiny	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 - 1,14)	0,875
Hospitalizácia z dôvodu srdcového zlyhávania <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 - 1,20)	0,983

\* Výskyt na 100 pacientorokov je vypočítaný ako 100 x (celkový počet pacientov s  $\geq 1$  príhodou počas hodnoteného obdobia expozície na celkový počet pacientorokov obdobia sledovania).

<sup>†</sup> Na základe Coxovho modelu stratifikovaného podľa regiónu. Pri kombinovaných cieľových ukazovateľoch boli p-hodnoty vypočítané na základe testu noninferiority v snahe preukázať, že hodnota hazard ratio (pomeru rizík) je nižšia ako 1,3. Pri všetkých ďalších cieľových ukazovateľoch boli p-hodnoty vypočítané na základe testu rozdielov v hodnotách hazard ratio.

<sup>‡</sup> Analýza hospitalizácie z dôvodu srdcového zlyhávania bola upravená vzhľadom na výskyt srdcového zlyhávania v anamnéze pri zaradení do štúdie.

### Pediatrická populácia

Uskutočnila sa 54-týždňová, dvojito zaslepená štúdia na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti 100 mg sitagliptínu jedenkrát denne u pediatrických pacientov (vo veku 10 až 17 rokov) s diabetom 2. typu, ktorí neboli najmenej 12 týždňov liečení na hyperglykémii (s HbA1c 6,5 % až 10 %) alebo boli najmenej 12 týždňov na stabilnej dávke inzulínu (s HbA1c 7 % až 10 %). Pacienti boli randomizovaní na 100 mg sitagliptínu jedenkrát denne alebo placebo po dobu 20 týždňov.

Priemerná východisková hodnota HbA1c bola 7,5 %. Liečba 100 mg sitagliptínom neposkytla významné zlepšenie HbA1c po 20 týždňoch. Zníženie HbA1c u pacientov liečených sitagliptínom (N=95) bolo 0,0 % v porovnaní s 0,2 % u pacientov užívajúcich placebo (N=95), rozdiel -0,2 % (95 % IS: -0,7; 0,3). Pozri časť 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po perorálnom podaní 100 mg dávky zdravým účastníkom štúdie sa sitagliptín rýchlo absorboval, maximálna plazmatická koncentrácia (medián  $T_{max}$ ) sa dosiahla v priebehu 1 až 4 hodín po dávke a priemerná hodnota AUC sitagliptínu v plazme bola 8,52  $\mu\text{mol/l}\cdot\text{h}$  a  $C_{max}$  bola 950 nmol/l. Absolútna biologická dostupnosť sitagliptínu je približne 87 %. Keďže súbežné podanie jedla s vysokým obsahom tuku a sitagliptínu nemalo vplyv na farmakokinetiku, Sitagliptin Teva sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Hodnota AUC sitagliptínu v plazme sa zvyšovala úmerne dávke. Úmernosť vo vzťahu k dávke sa nepreukázala pri hodnotách  $C_{max}$  a  $C_{24h}$  (hodnota  $C_{max}$  sa zvyšovala viac ako úmerne dávke a hodnota  $C_{24h}$  sa zvyšovala menej ako úmerne dávke).

### Distribúcia

Po intravenóznom podaní jednorazovej 100 mg dávky sitagliptínu zdravým účastníkom štúdie je priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave približne 198 litrov. Podiel sitagliptínu reverzibilne naviazaného na plazmatické bielkoviny je nízky (38 %).

### Biotransformácia

Sitagliptín sa eliminuje predovšetkým v nezmenenej forme močom a metabolizmus je menej významnou eliminačnou dráhou. Močom sa v nezmenenej forme vylučuje približne 79 % sitagliptínu.

Po podaní perorálnej dávky [ $^{14}\text{C}$ ]-značeného sitagliptínu sa približne 16 % izotopom značenej látky vylúčilo vo forme metabolitov sitagliptínu. Zistených bolo šesť metabolitov v stopových koncentráciách a nepredpokladá sa, že by prispievali k inhibičnému účinku sitagliptínu na DDP-4 v plazme. *In vitro* štúdie preukázali, že hlavným enzýmom zodpovedným za obmedzený metabolizmus sitagliptínu je CYP3A4 a prispieva k nemu aj CYP2C8.

Údaje získané *in vitro* ukázali, že sitagliptín nie je inhibítorom CYP izoenzýmov CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 alebo 2B6 a nie je induktorom CYP3A4 a CYP1A2.

### Eliminácia

Po podaní perorálnej dávky [ $^{14}\text{C}$ ]-značeného sitagliptínu zdravým účastníkom štúdie sa približne 100 % podanej izotopom značenej látky vylúčilo stolicou (13 %) alebo močom (87 %) v priebehu jedného týždňa po podaní. Zdanlivý terminálny  $t_{1/2}$  po 100 mg perorálnej dávke sitagliptínu bol približne 12,4 hodiny. Po opakovanom podávaní sa sitagliptín kumuluje iba v minimálnej miere. Renálny klírens bol približne 350 ml/min.

Eliminácia sitagliptínu prebieha hlavne prostredníctvom renálnej exkrécie a zahŕňa aktívnu tubulárnu sekréciu. Sitagliptín je substrátom pre ľudský transportér organických aniónov typu 3 (hOAT-3), ktorý sa môže zúčastňovať na renálnej eliminácii sitagliptínu. Klinický význam hOAT-3 pri transporte sitagliptínu nebol stanovený. Sitagliptín je tiež substrátom pre p-glykoproteín, ktorý sa tiež môže zúčastňovať na sprostredkovaní renálnej eliminácie sitagliptínu. Cyklosporín, ktorý je inhibítorom

p-glykoproteínu, však neznížil renálny klírens sitagliptínu. Sitagliptín nie je substrátom pre OCT2, OAT1 ani transportéry PEPT1/2. V podmienkach *in vitro* sitagliptín v terapeuticky významných plazmatických koncentráciách neinhiboval transport sprostredkovaný OAT3 (IC<sub>50</sub> = 160 μmol/l) alebo p-glykoproteínom (do 250 μmol/l). V klinickej štúdií mal sitagliptín malý vplyv na plazmatické koncentrácie digoxínu, čo poukazuje na to, že sitagliptín môže mať mierny inhibičný účinok na p-glykoproteín.

#### Osobitné skupiny pacientov

Farmakokinetika sitagliptínu bola u zdravých účastníkov štúdie a u pacientov s diabetom 2. typu vo všeobecnosti podobná.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Uskutočnila sa otvorená štúdia s jednorazovými dávkami na zhodnotenie farmakokinetiky zníženej dávky sitagliptínu (50 mg) u pacientov s rôznymi stupňami chronickej poruchy funkcie obličiek v porovnaní s bežnými zdravými kontrolnými osobami. Do štúdie boli zaradení pacienti s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek, ako aj pacienti s ESRD na hemodialýze.

Okrem

toho sa hodnotili vplyvy poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku sitagliptínu u pacientov s diabetom 2. typu a miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (vrátane ESRD)

použitím populačných farmakokinetických analýz.

V porovnaní s bežnými zdravými účastníkmi štúdie z kontrolnej skupiny bola plazmatická AUC sitagliptínu zvýšená

približne 1,2-násobne u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (GFR ≥ 60 až < 90 ml/min) a 1,6-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR ≥ 45 až < 60 ml/min). Vzhľadom na to, že zvýšenia tohto rozsahu nie sú klinicky významné, nie je u týchto pacientov potrebná úprava dávkovania.

Plazmatická AUC sitagliptínu bola zvýšená približne 2-násobne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR ≥ 30 až < 45 ml/min) a približne 4-násobne u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min), vrátane pacientov s ESRD na hemodialýze.

Sitagliptín

bol mierne odstránený hemodialýzou (13,5 % počas 3- až 4-hodinovej hemodialýzy so začiatkom 4 hodiny po podaní dávky). Na dosiahnutie plazmatických koncentrácií sitagliptínu, ktoré sú podobné plazmatickým koncentráciám u pacientov s normálnou funkciou obličiek, sa u pacientov s GFR < 45 ml/min odporúčajú nižšie dávky (pozri časť 4.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (skóre ≤ 9 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nie je potrebná žiadna úprava dávky sitagliptínu. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (skóre > 9 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nie sú žiadne klinické skúsenosti. Ale pretože sa sitagliptín vylučuje hlavne obličkami, nepredpokladá sa, že by ťažká porucha funkcie pečene ovplyvnila farmakokinetiku sitagliptínu.

#### *Staršie osoby*

Nie je potrebná žiadna úprava dávky na základe veku. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov zo štúdií fázy I a fázy II nemal vek žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku sitagliptínu. U starších osôb (65- až 80-ročných) bola plazmatická koncentrácia sitagliptínu približne o 19 % vyššia ako u mladších osôb.

#### *Pediatrická populácia*

U pediatrických pacientov (vo veku 10 až 17 rokov) s diabetom 2. typu sa skúmala farmakokinetika sitagliptínu (jednorazová dávka 50 mg, 100 mg alebo 200 mg). V tejto populácii bola AUC sitagliptínu v plazme upravená s ohľadom na dávku približne o 18 % nižšia ako u dospelých pacientov s diabetom 2. typu pri dávke 100 mg. Tento rozdiel sa nepovažuje za klinicky významný v porovnaní s dospelými pacientmi na základe plochého vzťahu FK/FD medzi dávkou 50 mg a 100 mg.

U pediatrických pacientov vo veku < 10 rokov sa neuskutočnili žiadne štúdie so sitagliptínom.

#### *Ďalšie skupiny pacientov*

Nie je potrebná žiadna úprava dávky na základe pohlavia, rasy alebo indexu telesnej hmotnosti (BMI). Na základe súhrnnej analýzy farmakokinetických údajov zo štúdií fázy I a na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov zo štúdií fázy I a fázy II nemali uvedené charakteristiky žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku sitagliptínu.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

U hlodavcov bola pozorovaná renálna a hepatálna toxicita pri systémovej expozícii 58-násobne vyššej ako je expozícia dosiahnutá u ľudí, pričom sa zistilo, že expozícia, pri ktorej sa nepozoruje žiadny účinok (no-effect level, NEL), je 19-násobne vyššia ako expozícia dosiahnutá u ľudí. U potkanov boli pozorované abnormality rezákov pri expozícii 67-násobnej vyššej ako je expozícia dosiahnutá v klinickej praxi; expozícia, pri ktorej sa tento nález nezistil, bola na základe 14-týždňovej štúdie na potkanoch 58-násobne vyššia ako expozícia dosiahnutá v klinickej praxi. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy. U psov boli pri expozícii, ktorá bola približne 23-násobne vyššia ako expozícia dosiahnutá v klinickej praxi, pozorované prechodné fyzické príznaky súvisiace s liečbou, z ktorých niektoré poukazujú na toxické účinky na nervový systém, ako napríklad dýchanie s otvorenými ústami, slinenie, vracanie bielej peny, ataxia, triaška, znížená aktivita a/alebo prikrčený postoj. Okrem toho sa u psov pri dávkach, ktoré viedli k systémovej expozícii približne 23-násobne vyššej ako je expozícia dosiahnutá u ľudí, zistila aj histologicky potvrdená veľmi mierna až mierna degenerácia kostrových svalov. Expozícia, pri ktorej sa tieto nálezy nezistili, bola 6-násobne vyššia ako expozícia dosiahnutá v klinickej praxi.

V predklinických štúdiách sa preukázalo, že sitagliptín nepôsobí genotoxicky. Sitagliptín nemal u myši karcinogénne účinky. U potkanov sa zistil zvýšený výskyt adenómov a karcinómov pečene pri systémovej expozícii 58-násobne vyššej ako je expozícia dosiahnutá u ľudí. Pretože u potkanov sa preukázalo, že hepatotoxicita koreluje s indukciou novotvarov pečene, zvýšený výskyt nádorov pečene u potkanov bol pravdepodobne sekundárnym dôsledkom chronickej hepatálnej toxicity pri uvedenej vysokej dávke. Vzhľadom na široké rozpätie bezpečnosti (expozícia, pri ktorej sa tieto nálezy nezistili, bola 19-násobne vyššia ako expozícia dosiahnutá v klinickej praxi) sa tieto neoplastické zmeny nepovažujú za relevantné pre ľudí.

U samcov a samíc potkanov, ktorým bol sitagliptín podávaný pred obdobím párenia a počas celého obdobia párenia, sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu.

V štúdií prenatalného a postnatalného vývoja vykonanej na potkanoch sa nepreukázali žiadne nežiaduce účinky sitagliptínu.

Štúdie reprodukčnej toxicity preukázali u potomstva potkanov mierne zvýšený výskyt fetálnych malformácií rebier (chýbajúce, hypoplastické a zvlnené rebrá) súvisiaci s liečbou, a to pri systémovej expozícii viac ako 29-násobne vyššej ako je expozícia dosiahnutá u ľudí. U králikov sa pozorovali toxické účinky na zvieracie matky pri expozícii viac ako 29-násobne vyššej ako je expozícia dosiahnutá u ľudí. Vzhľadom na široké rozpätie bezpečnosti tieto nálezy nesvedčia o významnom riziku pre reprodukciu ľudí. Sitagliptín sa v značnom množstve vylučoval do mlieka potkanov v laktácii (pomer sitagliptínu v mlieku a plazme bol 4:1).



## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza  
hydrogénfosforečnan vápenatý  
sodná soľ kroskarmelózy  
stearát horečnatý

Filmový obal:

čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol  
makrogol 3350  
oxid titaničitý (E171)  
mastenec  
žltý oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Nepriehľadné blistre z OPA/hliníka/PVC - hliníka,  
nepriehľadné blistre z PVC/PE/PVdC/PE/PVC - hliníka alebo  
priehľadné blistre z PVC/ACLAR/ PVC - hliníka obsahujúce  
14, 28, 28 x 1, 30, 50 x 1, 56, 56 x 1, 60, 84, 90, 98, 98 x 1, 100, 100 x 1, 120 a 120 x 1 tabliet alebo  
14, 28, 56 a 98 tabliet v kalendárnych baleniach

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Teslova 26, 821 02 Bratislava  
Slovenská republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Sitagliptin Teva 50 mg: 18/0427/16-S

Sitagliptin Teva 100 mg: 18/0428/16-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. september 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14.júna 2021

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2021