

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

JIVOLAR 50 mg/850 mg filmom obalené tablety  
JIVOLAR 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

JIVOLAR 50 mg/850 mg filmom obalené tablety  
Jedna filmom obalená tableta obsahuje monohydrát sitagliptínium-fosfátu, čo zodpovedá 50 mg sitagliptínu a 850 mg metformínium-chloridu.

JIVOLAR 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety  
Jedna filmom obalená tableta obsahuje monohydrát sitagliptínium-fosfátu, čo zodpovedá 50 mg sitagliptínu a 1000 mg metformínium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta  
JIVOLAR 50 mg/850 mg filmom obalené tablety  
Ružové, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety, hladké na jednej strane a na druhej strane s vyrazeným „MC“, s rozmermi jadra 9,8 x 20,1 mm.

JIVOLAR 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety  
Tehlovočervené, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety, hladké na jednej strane a na druhej strane s vyrazeným logom Medochemie, s rozmermi jadra 10,2 mm x 21,2 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

JIVOLAR je indikovaný na liečbu diabetu mellitus 2. typu:

- JIVOLAR je indikovaný ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov nedostatočne kontrolovaných ich maximálnou tolerovanou dávkou samotného metformínu alebo u pacientov už liečených kombináciou sitagliptínu a metformínu.
- JIVOLAR je indikovaný v kombinácii s derivátmi sulfonylmočoviny (t.j. liečba trojkombináciou) ako doplnok k diéte a cvičeniu u pacientov nedostatočne kontrolovaných ich maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a derivátov sulfonylmočoviny.
- JIVOLAR je indikovaný v liečbe trojkombináciou s agonistom gama receptora aktivovaného proliferátorom peroxizómu (PPAR $\gamma$ ) (t.j. tiazolindindiónom) ako doplnok k diéte a cvičeniu

u pacientov nedostatočne kontrolovaných ich maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a agonistu PPAR $\gamma$ .

- JIVOLAR je tiež indikovaný ako prídavná liečba k liečbe inzulínom (t.j. trojkombinovaná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie glykemickej kontroly u pacientov, u ktorých stabilná dávka inzulínu a metformínu samotná nezabezpečuje adekvátnu glykemickú kontrolu.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Dávka antihyperglykemickej liečby liekom JIVOLAR sa má určiť individuálne na základe súčasného režimu liečby pacienta, účinnosti a znášateľnosti a zároveň nemá prekročiť maximálnu odporúčanú dennú dávku 100 mg sitagliptínu.

### Dospelí s normálnou funkciou obličiek (GFR $\geq$ 90 ml/min)

#### U pacientov s nedostatočnou kontrolou pri maximálnej dávke metformínu v monoterapii

U pacientov, ktorí nie sú adekvátne kontrolovaní samotným metformínom, má zvyčajná začiatková dávka zabezpečiť sitagliptín v dávke 50 mg dvakrát denne (100 mg celková denná dávka) plus dávka už užívaného metformínu.

#### U pacientov, ktorí prechádzajú zo súbežného podávania sitagliptínu a metformínu

U pacientov, ktorí prechádzajú zo súbežného podávania sitagliptínu a metformínu, sa má JIVOLAR začať podávať v dávke sitagliptínu a metformínu, ktorú už užívajú.

#### U pacientov nedostatočne kontrolovaných pri dvojkombinovanej liečbe maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a derivátov sulfonylmočoviny

Dávka má zabezpečiť sitagliptín v dávke 50 mg dvakrát denne (100 mg celková denná dávka) a dávku metformínu podobnú už užívanej dávke. Ak sa JIVOLAR používa v kombinácii s derivátmi sulfonylmočoviny, môže byť potrebná nižšia dávka derivátov sulfonylmočoviny, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4).

#### U pacientov nedostatočne kontrolovaných pri dvojkombinovanej liečbe maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a agonistu PPAR $\gamma$

Dávka má zabezpečiť sitagliptín v dávke 50 mg dvakrát denne (100 mg celková denná dávka) a dávku metformínu podobnú už užívanej dávke.

#### U pacientov nedostatočne kontrolovaných pri dvojkombinovanej liečbe inzulínom a maximálnou tolerovanou dávkou metformínu

Dávka má zabezpečiť sitagliptín v dávke ako 50 mg dvakrát denne (100 mg celková denná dávka) a dávku metformínu podobnú už užívanej dávke. Ak sa JIVOLAR používa v kombinácii s inzulínom, môže byť potrebná nižšia dávka inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Pre rôzne dávky na metformín je JIVOLAR dostupný v silách 50 mg sitagliptínu a 850 mg metformínium-chloridu alebo 1000 mg metformínium-chloridu.

Všetci pacienti majú pokračovať vo svojej odporúčanej diéte s primeraným rozložením príjmu sacharidov počas dňa.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie [GFR]  $\geq$  60 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Rýchlosť glomerulárnej filtrácie sa má vyhodnotiť pred začatím liečby liekmi obsahujúcimi metformín a potom minimálne každý rok. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších osôb je potrebné funkcia obličiek hodnotiť častejšie, napr. každé 3 – 6 mesiace.

Maximálna denná dávka metformínu má byť rozdelená optimálne na 2 – 3 denné dávky. Pred zvážením začatia liečby metformínom u pacientov s GFR  $<$  60 ml/min je potrebné posúdiť faktory, ktoré by mohli zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4)

Ak nie je dostupná príslušná sila lieku JIVOLAR, namiesto kombinácie fixnej dávky použite jednotlivé monozložky.

GFR ml/min	Metformín	Vildagliptín
60 – 89	Maximálna denná dávka je 3 000 mg. Je možné zvážiť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek	Maximálna denná dávka je 100 mg.
45 – 59	Maximálna denná dávka je 2 000 mg. Úvodná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.	Maximálna denná dávka je 100 mg.
30 – 44	Maximálna denná dávka je 1 000 mg. Úvodná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.	Maximálna denná dávka je 50 mg.
$<$ 30	Metformín je kontraindikovaný.	Maximálna denná dávka je 25 mg.

#### *Porucha funkcie pečene*

JIVOLAR sa nesmie používať u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

#### *Staršie osoby ( $\geq$ 65 rokov)*

Keďže metformín a sitagliptín sa vylučujú obličkami, JIVOLAR sa má so stúpajúcim vekom používať s opatrnosťou. Monitorovanie funkcie obličiek je potrebné na to, aby napomohlo zabrániť laktátovej acidóze súvisiacej s metformínom, najmä u starších pacientov (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### *Pediatrická populácia*

JIVOLAR sa nemá používať u detí a dospievajúcich 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. JIVOLAR sa neskúmal u pediatrických pacientov mladších ako 10 rokov.

### Spôsob podávania

#### *Perorálne použitie*

JIVOLAR sa má podávať dvakrát denne s jedlom, aby sa obmedzili gastrointestinálne nežiaduce reakcie spojené s metformínom.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1

Akýkoľvek typ akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)  
Diabetická prekóma

Závažné zlyhanie obličiek (GFR < 30 ml/min) (pozri časť 4.4)

Akútne stavy, ktoré môžu ovplyvniť funkciu obličiek, ako je:

- dehydratácia
- ťažká infekcia
- šok
- intravaskulárne podanie jódovaných kontrastných látok (pozri časť 4.4)

Akútne alebo chronické ochorenie, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkanív, ako je:

- zlyhávanie srdca alebo dýchania
- nedávny infarkt myokardu
- šok

Porucha funkcie pečene

Akútna intoxikácia alkoholom, alkoholizmus

Dojčenie

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Všeobecné

Sitagliptín/metformín sa nemá používať u pacientov s diabetom mellitus 1. typu a nesmie sa používať na liečbu diabetickej ketoacidózy.

#### Akútna pankreatitída

Použitie inhibítorov DPP-4 sa spája s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. Pacientov je potrebné informovať o charakteristickom symptóme akútnej pankreatitídy: pretrvávajúca, silná bolesť brucha. Po vysadení sitagliptínu (s podpornou liečbou alebo bez nej) sa pozoroval ústup pankreatitídy, boli však hlásené veľmi zriedkavé prípady nekrotizujúcej alebo hemoragickej pankreatitídy a/alebo úmrtia. Ak je podozrenie na pankreatitídu, sitagliptín/metformín a iné potenciálne podozrivé lieky sa majú vysadiť; ak sa potvrdí akútna pankreatitída, sitagliptín/metformín sa nemá znovu začať podávať. U pacientov s pankreatitídou v anamnéze treba postupovať opatrne.

#### Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, ktorá sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek alebo pri kardiorespiračnom ochorení či sepse. Akumulácia metformínu sa objavuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek a zvyšuje riziko laktátovej acidózy.

V prípade dehydratácie (závažná hnačka, vracanie, horúčka alebo znížený príjem tekutín) je potrebné dočasne prerušiť podávanie metformínu a odporúča sa kontaktovať zdravotníckeho pracovníka.

Podávanie liekov, ktoré môžu akútne narušiť funkciu obličiek (ako napríklad antihypertenzíva, diuretiká a NSAID) sa majú u pacientov liečených metformínom začať podávať s opatrnosťou. Ďalšie rizikové faktory laktátovej acidózy sú nadmerné požívanie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné používanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pacienti a/alebo ošetrovatelia musia byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickým dyspnoe, bolesťou brucha, svalovými kŕčmi, asténiou a hypotermiou, po ktorých nasleduje kóma. V prípade podozrenia na výskyt príznakov musí pacient prestať užívať metformín a vyhľadať okamžité lekárske ošetrovanie. Diagnostickými laboratórnymi nálezmi sú znížená hodnota pH krvi (< 7,35), zvýšené plazmatické hladiny laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšená aniónová medzera a pomer laktátu/pyruvátu.

#### Renálna funkcia

GFR je potrebné vyhodnotiť pred začiatkom liečby a pravidelne po ňom (pozri časť 4.2). Sitagliptín/metformín je kontraindikovaný u pacientov s GFR < 30 ml/min a v prípade výskytu stavov, pri ktorých dochádza k zmene funkcie obličiek, je potrebné ho dočasne prestať podávať (pozri časť 4.3).

#### Hypoglykémia

Pacienti liečení sitagliptín/metformínom v kombinácii s derivátmi sulfonylmočoviny alebo inzulínom môžu mať riziko hypoglykémie. Preto môže byť potrebné zníženie dávky derivátov sulfonylmočoviny alebo inzulínu.

#### Reakcie z precitlivenosti

Po uvedení lieku na trh boli hlásené závažné reakcie z precitlivenosti u pacientov liečených sitagliptínom. Tieto reakcie zahŕňajú anafylaxiu, angioedém a exfoliatívne kožné stavy vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu. Nástup týchto reakcií sa vyskytol počas prvých 3 mesiacov po začatí liečby sitagliptínom, pričom niektoré hlásenia sa vyskytli po prvej dávke. V prípade podozrenia na reakciu z precitlivenosti, sitagliptín/metformínu sa má vysadiť, majú sa vyhodnotiť iné možné príčiny udalosti a má sa nasadiť alternatívna liečba diabetu (pozri časť 4.8).

#### Bulózny pemfigoid

Po uvedení na trh boli hlásené prípady bulózneho pemfigoidu u pacientov užívajúcich inhibítory DPP-4 vrátane sitagliptínu. Pri podozrení na bulózny pemfigoid sa má sitagliptín/metformín vysadiť.

#### Chirurgický zákrok

Sitagliptín/metformín sa musí vysadiť v čase chirurgického zákroku s celkovou, spinálnou alebo epidurálnou anestéziou. Liečba sa nesmie opätovne nasadiť skôr ako 48 hodín po chirurgickom zákroku alebo po obnovení perorálnej výživy a za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a pri zistení, že je stabilná.

#### Podávanie jódových kontrastných látok

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobuje akumuláciu metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy. Pred alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia je potrebné prerušiť podávanie sitagliptín/metformínu a v podávaní pokračujte nie skôr ako po uplynutí minimálne 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú (pozri časti 4.3 a 4.5).

#### Zmena klinického stavu pacientov s predtým kontrolovaným diabetom 2. typu

Pacient s diabetom 2. typu doteraz dobre kontrolovaným pri podávaní sitagliptín/metformínu, u ktorého sa objavia laboratórne abnormality alebo klinické ochorenie (najmä nejasné a nedostatočne definované ochorenie), sa má okamžite vyhodnotiť na dôkaz ketoacidózy alebo laktátovej acidózy. Hodnotenie má zahŕňať sérové elektrolyty a ketóny, glukózu v krvi a ak je to indikované, pH krvi, laktát, pyruvát a

hladiny metformínu. Ak sa vyskytne akákoľvek forma acidózy, liečba sa musí okamžite ukončiť a začať s ďalšími primeranými nápravnými opatreniami.

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

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Súbežné podávanie opakovaných dávok sitagliptínu (50 mg dvakrát denne) a metformínu (1 000 mg dvakrát denne) významne nezmenilo farmakokinetiku sitagliptínu ani metformínu u pacientov s diabetom 2. typu.

Farmakokinetické štúdie liekových interakcií so sitagliptín/metformínom sa neuskutočnili; takéto štúdie sa však vykonali s jednotlivými účinnými látkami, sitagliptínom a metformínom.

##### Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

###### *Alkohol*

Intoxikácia alkoholom je spojená so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy najmä v prípadoch hladovania, nedostatočnej výživy alebo poškodenia funkcie pečene.

###### *Jódové kontrastné látky*

Sitagliptín/metformín sa musí vysadiť pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia a nesmie sa opätovne nasadiť, kým neuplynie minimálne 48 hodín po zrealizovaní vyšetrenia za predpokladu, že sa opätovne vyhodnotila funkcia obličiek a bolo zistené, že je stabilná (pozri časti 4.3 a 4.4).

##### Kombinácie vyžadujúce opatrnosť pri používaní

Niektoré lieky môžu nežiaduco ovplyvňovať funkciu obličiek, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, napr. NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy (COX) II, inhibítorov ACE, antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretik, obzvlášť kľúčkových diuretik. Ak sa začína používať alebo sa používa takýto liek v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladné monitorovanie funkcie obličiek.

Súbežné užívanie liekov, ktoré interferujú s bežnými renálnymi tubulárnymi transportnými systémami, ktoré sa podieľajú na renálnej eliminácii metformínu (napr. inhibítory organického kationového transportéra-2 [OCT2] / proteínu extrudujúceho mnohé liečivá a toxíny [MATE], ako sú ranolazín, vandetanib, dolutegravir a cimetidín), môže zvýšiť systémovú expozíciu metformínu a riziko laktátovej acidózy. Zvážte prínosy a riziká súbežného užívania. Pri súbežnom podávaní týchto liečiv je potrebné zvážiť dôkladné monitorovanie glykémie, úpravu dávky v rámci odporúčanej dávkovacej schémy a zmeny v liečbe diabetu.

Glukokortikoidy (podávané systémovo a lokálne), beta-2-agonisti a diuretiká majú vlastnú hyperglykemickú aktivitu. Pacient má byť informovaný a častejšie sa má monitorovať hladinu glukózy v krvi, obzvlášť na začiatku liečby takýmito liekmi. V prípade potreby sa má dávka antihyperglykemického lieku upraviť počas liečby s iným liekom a po jeho vysadení.

Inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) môžu znižovať hladinu glukózy v krvi. V prípade potreby sa má dávka antihyperglykemického lieku upraviť počas liečby s iným liekom a po jeho vysadení.

### Účinky iných liekov na sitagliptín

Údaje *in vitro* a klinické údaje uvedené nižšie poukazujú na to, že riziko klinicky významných interakcií po súbežnom podaní iných liekov je nízke.

Štúdie *in vitro* ukázali, že primárnym enzýmom zodpovedným za limitovaný metabolizmus sitagliptínu je CYP3A4 s príspevom CYP2C8. U pacientov s normálnou funkciou obličiek hrá metabolizmus, vrátane cesty cez CYP3A4, iba malú úlohu v klírense sitagliptínu. Metabolizmus môže zohrať významnejšiu úlohu v eliminácii sitagliptínu v podmienkach ťažkej poruchy funkcie obličiek alebo terminálneho štádia ochorenia obličiek (ESRD). Z tohto dôvodu je možné, že silné inhibítory CYP3A4 (napr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromycín) môžu ovplyvniť farmakokinetiku sitagliptínu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo ESRD. Účinky silných inhibítorov CYP3A4 sa v podmienkach poruchy funkcie obličiek nehodnotili v klinickej štúdií.

Transportné štúdie *in vitro* preukázali, že sitagliptín je substrátom pre p-glykoproteín a organický aniónový transportér-3 (OAT3). Transport sitagliptínu sprostredkovaný OAT3 bol *in vitro* inhibovaný probenecidom, hoci riziko klinicky významných interakcií sa považuje za nízke. Súbežné podanie inhibítorov OAT3 sa *in vivo* nehodnotilo.

### *Cyklosporín*

Uskutočnila sa štúdia na zhodnotenie účinku cyklosporínu, silného inhibítora p-glykoproteínu, na farmakokinetiku sitagliptínu. Súbežné podanie jednej 100 mg perorálnej dávky sitagliptínu a jednej 600 mg perorálnej dávky cyklosporínu zvýšilo AUC sitagliptínu približne o 29 % a  $C_{max}$  sitagliptínu o 68 %. Tieto zmeny vo farmakokinetike sitagliptínu sa nepovažovali za klinicky významné. Renálny klírens sitagliptínu sa významne nezmenil. Preto nie je predpoklad, že by došlo k významným interakciám s inými inhibítormi p-glykoproteínu.

### Účinky sitagliptínu na iné lieky

#### *Digoxín*

Sitagliptín mal malý účinok na plazmatické koncentrácie digoxínu. Po podávaní 0,25 mg digoxínu súbežne so 100 mg sitagliptínu denne počas 10 dní sa plazmatická AUC digoxínu zvýšila priemerne o 11 % a plazmatická  $C_{max}$  priemerne o 18 %. Neodporúča sa žiadna úprava dávky digoxínu. Pacienti s rizikom digoxínovej toxicity však majú byť na ňu sledovaní, ak sa sitagliptín a digoxín podávajú súbežne.

Údaje *in vitro* naznačujú, že sitagliptín neinhibuje ani neindukuje izoenzýmy CYP450. V klinických štúdiách sitagliptín významne nezmenil farmakokinetiku metformínu, glyburidu, simvastatínu, rosiglitazónu, warfarínu alebo perorálnych kontraceptív a poskytol *in vivo* dôkaz o slabej tendencii k spôsobeniu interakcií so substrátmi CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 a organického kationového transportéra (OCT). Sitagliptín môže byť miernym inhibítorom p-glykoproteínu *in vivo*.

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

### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití sitagliptínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali pri vysokých dávkach sitagliptínu reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Obmedzené množstvo údajov naznačuje, že použitie metformínu u gravidných žien nie je spojené so zvýšeným rizikom kongenitálnych malformácií. Štúdie s metformínom na zvieratách nenaznačujú škodlivé účinky, pokiaľ ide o graviditu, embryonálny alebo fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri tiež časť 5.3).

Sitagliptín/metformíniumchlorid sa nesmie používať počas gravidity. Ak chce pacientka otehotnieť alebo ak dôjde ku gravidite, liečba sa musí prerušiť a pacientka má čo najskôr prejsť na liečbu inzulínom.

#### Dojčenie

S kombináciou liečiv tohto lieku sa nevykonali žiadne štúdie na dojčiacich zvieratách. V štúdiách vykonaných s jeho jednotlivými liečivami sa sitagliptín aj metformín vylučovali do mlieka dojčiacich potkanov. Metformín sa v malých množstvách vylučuje do ľudského mlieka. Nie je známe, či sa sitagliptín vylučuje do ľudského mlieka. Sitagliptín/metformín sa preto nesmie používať u žien, ktoré dojčia (pozri časť 4.3).

#### Fertilita

Údaje u zvierat nenaznačujú účinok liečby sitagliptínom na fertilitu mužov a žien. Údaje o ľuďoch chýbajú.

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

JIVOLAR nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidla alebo obsluhovaní strojov však treba zobrať do úvahy, že pri sitagliptíne boli hlásené závrat a somnolencia.

Okrem toho majú byť pacienti upozornení na riziko hypoglykémie v prípade, že sa sitagliptín/metformín používa v kombinácii s liekmi obsahujúcimi sulfonylureu alebo s inzulínom.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

S tabletami sitagliptín/metformín sa nevykonali žiadne terapeutické klinické štúdie, preukázala sa však bioekvivalencia sitagliptín/metformíniumchloridu so súbežne podávaným sitagliptínom a metformínom (pozri časť 5.2). Boli hlásené závažné nežiaduce reakcie zahŕňajúce pankreatitídu a reakcie z precitlivenosti. Hypoglykémia sa hlásila v kombinácii s derivátmi sulfonylmočoviny (13,8 %) a inzulínom (10,9 %).

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

##### Sitagliptín a metformín

Nežiaduce reakcie sú vymenované nižšie podľa tried orgánových systémov a absolútnej frekvencie podľa uprednostňovaných názvov MedDRA (tabuľka 1). Frekvencie 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 nežiaducich reakcií zistených v placebom kontrolovaných klinických štúdiách so samotným sitagliptínom a metformínom a pri používaní lieku po jeho uvedení na trh**



Nežiaduca reakcia	Frekvencia nežiaducej reakcie
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
trombocytopenia	zriedkavé
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických odpovedí <sup>*,†</sup>	frekvencia neznáma
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
hypoglykémia <sup>†</sup>	časté
<b>Poruchy nervového systému</b>	
somnolencia	menej časté
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
intersticiálne ochorenie pľúc <sup>*</sup>	frekvencia neznáma
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
nauzea	časté
plynatosť	časté
vracanie	časté
hnačka	menej časté
zápcha	menej časté
bolesť v hornej časti brucha	menej časté
akútne pankreatitída <sup>*,†,‡</sup>	frekvencia neznáma
hemoragická a nekrotizujúca pankreatitída s fatálnym koncom alebo bez neho <sup>*,†</sup>	frekvencia neznáma
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
pruritus <sup>*</sup>	menej časté
angioedém <sup>*,†</sup>	frekvencia neznáma
vyrážka <sup>*,†</sup>	frekvencia neznáma
urtikária <sup>*,†</sup>	frekvencia neznáma
kožná vaskulitída <sup>*,†</sup>	frekvencia neznáma
exfoliatívne kožné ochorenia vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu <sup>*,†</sup>	frekvencia neznáma

bulóznny pemfigoid*	frekvencia neznáma
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
artralgia*	frekvencia neznáma
myalgia*	frekvencia neznáma
bolesť končatiny*	frekvencia neznáma
bolesť chrbta*	frekvencia neznáma
artropatia*	frekvencia neznáma
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
porucha funkcie obličiek*	frekvencia neznáma
akútne zlyhanie obličiek*	frekvencia neznáma

\*Nežiaduce reakcie boli identifikované počas dohľadu po uvedení lieku na trh.

† Pozri časť 4.4.

‡ Pozri nižšie štúdiu kardiovaskulárnej bezpečnosti TECOS.

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Niektoré nežiaduce reakcie boli pozorované častejšie v štúdiách kombinovaného používania sitagliptínu a metformínu s inými antidiabetickými liekmi v porovnaní so štúdiami samotného sitagliptínu a metformínu. Tieto reakcie zahŕňali hypoglykémiu (frekvencia veľmi časté s derivátmi sulfonylmočoviny alebo inzulínom), zápchu (časté s derivátmi sulfonylmočoviny), periférny edém (časté s pioglitazónom) a bolesť hlavy a sucho v ústach (menej časté s inzulínom).

#### Sitagliptín

V štúdiách monoterapie so 100 mg samotného sitagliptínu raz denne v porovnaní s placebom boli ako nežiaduce reakcie hlásené bolesť hlavy, hypoglykémia, zápcha a závrat.

Nežiaduce udalosti hlásené bez ohľadu na kauzálnu súvislosť s liekom vyskytujúce sa medzi týmito pacientmi najmenej v 5 % zahŕňali infekciu horných dýchacích ciest a nazofaryngitídu. Okrem toho, s frekvenciou výskytu menej časté boli hlásené osteoartritída a bolesť v končatine (> 0,5 % vyššia medzi pacientmi užívajúcimi sitagliptín ako u pacientov v kontrolnej skupine).

#### Metformín

V klinických štúdiách a pri používaní metformínu po jeho uvedení na trh boli veľmi často hlásené gastrointestinálne príznaky. Gastrointestinálne príznaky, ako sú nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla, sa najčastejšie vyskytujú na začiatku liečby a vo väčšine prípadov samovoľne vymiznú. Medzi ďalšie nežiaduce reakcie spojené s metformínom patrí kovová pachuť (časté); laktátová acidóza, poruchy funkcie pečene, hepatitída, urtikária, erytém a pruritus (veľmi zriedkavé). Dlhodobá liečba metformínom bola spojená s poklesom absorpcie vitamínu B12, čo môže veľmi zriedkavo viesť ku klinicky významnému nedostatku vitamínu B12 (napr. megaloblastická anémia). Kategórie frekvencie

vychádzajú z informácií, ktoré sú k dispozícii v súhrne charakteristických vlastností lieku pre metformín dostupnom v EÚ.

#### Pediatrická populácia

V klinických štúdiách so sitagliptínom/metformínom u pediatrických pacientov s diabetom mellitus 2. typu vo veku 10 až 17 rokov bol profil nežiaducich reakcií vo všeobecnosti porovnateľný s profilom pozorovaným u dospelých. U pediatrických pacientov so základnou liečbou inzulínom alebo bez nej bol sitagliptín spojený so zvýšeným rizikom hypoglykémie.

#### *Štúdia kardiovaskulárnej bezpečnosti TECOS*

Štúdia hodnotiaca kardiovaskulárne výsledky pri sitagliptíne (The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin, TECOS) zahŕňala 7 332 pacientov liečených sitagliptínom 100 mg denne (alebo 50 mg denne, ak východisková eGFR bola  $\geq 30$  a  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a 7 339 pacientov, ktorí užívali placebo, v populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat). Obidve liečby sa pridali k bežnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardy pre HbA1c a KV rizikové faktory. Celkový výskyt závažných nežiaducich udalostí u pacientov užívajúcich sitagliptín bol podobný jako u pacientov užívajúcich placebo.

V populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat) bol medzi pacientmi, ktorí na začiatku používali inzulín a/alebo sulfonyleureu, výskyt ťažkej hypoglykémie u pacientov užívajúcich sitagliptín 2,7 % a u pacientov užívajúcich placebo 2,5 %; medzi pacientmi, ktorí na začiatku nepoužívali inzulín a/alebo sulfonyleureu, bol výskyt ťažkej hypoglykémie u pacientov užívajúcich sitagliptín 1,0 % a u pacientov užívajúcich placebo 0,7 %. Výskyt potvrdených udalostí pankreatitídy bol u pacientov užívajúcich sitagliptín 0,3 % a u pacientov užívajúcich placebo 0,2 %.

#### 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**

Počas kontrolovaných klinických štúdií u zdravých osôb sa podávali jednorazové dávky sitagliptínu až do 800 mg. V jednej štúdií pri dávke 800 mg sitagliptínu sa pozorovalo minimálne predĺženie QTc, ktoré sa nepovažovalo za klinicky významné. V klinických štúdiách nie sú žiadne skúsenosti s dávkami vyššími ako 800 mg. V štúdiách I. fázy s viacerými dávkami sa pri sitagliptíne v dávkach do 600 mg denne počas obdobia do 10 dní ani 400 mg denne počas obdobia do 28 dní nepozorovali žiadne s dávkou súvisiace klinické nežiaduce reakcie.

Závažné predávkovanie metformínom (alebo koexistujúce riziká laktátovej acidózy) môže viesť k laktátovej acidóze, čo je akútny stav, ktorý sa musí liečiť v nemocnici. Najúčinnější spôsob odstránenia laktátu a metformínu je hemodialýza.

V klinických štúdiách bolo približne 13,5 % dávky odstránenej po 3- až 4-hodinovej hemodialýze. Ak je to klinicky vhodné, môže sa zväžiť predĺženie hemodialýzy. Nie je známe, či je sitagliptín dialyzovateľný peritoneálnou dialýzou.

V prípade predávkovania sa odporúča vykonať zvyčajné podporné opatrenia, napr. odstrániť neabsorbovaný liek z gastrointestinálneho traktu, zaviesť klinické monitorovanie (vrátane EKG) a ak je to potrebné, nasadiť podpornú liečbu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, kombinácie perorálnych antidiabetík, ATC kód: A10BD07

JIVOLAR kombinuje dve antihyperglykemické liečivá s komplementárnym mechanizmom účinku na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov s diabetom 2. typu: sitagliptín-fosfát, inhibítor dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4), a metformínium-chlorid, člen skupiny biguanidov.

#### Sitagliptín

##### Mechanizmus účinku

Sitagliptín je perorálne účinný, silný a vysoko selektívny inhibítor enzýmu dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4) určený na liečbu diabetu 2. typu. Inhibítory DPP-4 sú skupinou liečiv, ktoré pôsobia zvyšovaním inkretínov. Inhibíciou enzýmu DPP-4 sitagliptín zvyšuje hladiny dvoch známych aktívnych inkretínových hormónov, glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1) a glukózo-dependeného inzulínotropného polypeptidu (GIP). Inkretíny sú súčasťou endogénneho systému zapojeného do fyziologickej regulácie homeostázy glukózy. Keď sú koncentrácie glukózy v krvi normálne alebo zvýšené, GLP-1 a GIP zvyšujú syntézu a uvoľňovanie inzulínu z pankreatických beta buniek. Okrem toho GLP-1 znižuje sekréciu glukagónu z pankreatických alfa buniek, čo vedie k zníženiu tvorby hepatálnej glukózy. Keď sú hladiny glukózy v krvi nízke, uvoľňovanie inzulínu sa nezvyšuje a sekrécia glukagónu sa nepotláča. Sitagliptín je silný a vysoko selektívny inhibítor enzýmu DPP-4 a pri terapeutických koncentráciách neinhibuje blízko príbuzné enzýmy DPP-8 alebo DPP-9. Sitagliptín sa chemickou štruktúrou a farmakologickým účinkom líši od analógov GLP-1, inzulínu, derivátov sulfonylmočoviny alebo meglitinidov, biguanidov, agonistov peroxyzómového proliferátorom aktivovaného receptora gama (PPAR $\gamma$ ), inhibítorov alfa-glukozidázy a analógov amylinu.

V dvojdnovej štúdií u zdravých jedincov zvýšil samotný sitagliptín koncentrácie aktívneho GLP-1, kým samotný metformín zvýšil koncentrácie aktívneho a celkového GLP-1 v podobnom rozsahu. Súbežné podanie 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 použil ako monoterapia alebo v kombinovanej liečbe u dospelých pacientov s diabetom 2. typu.

V klinických štúdiách zlepšil sitagliptín v monoterapii kontrolu glykémie a signifikantne znížil hemoglobín A1c (HbA1c) a glukózu nalačno a po jedle. Zníženie plazmatickej glukózy nalačno (FPG) sa pozorovalo po 3 týždňoch, kedy sa FPG merala po prvýkrát. Incidencia hypoglykémie pozorovaná u pacientov liečených sitagliptínom bola podobná ako pri placebe. Telesná hmotnosť sa oproti východiskovému stavu pri liečbe sitagliptínom nezvýšila. Pozorovalo sa zlepšenie zástupných markerov

funkcie beta buniek zahŕňajúcich HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), pomer proinzulínu k inzulínu a miery odpovede beta buniek z tolerančného testu častých vzoriek jedla.

#### Štúdie sitagliptínu v kombinácii s metformínom

V 24-týždňovej placebom kontrolovanej klinickej štúdiu, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť pridania 100 mg sitagliptínu raz denne k prebiehajúcej liečbe metformínom, zaistil sitagliptín v porovnaní s placebom signifikantné zlepšenia glykemických parametrov. Zmena telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote bola u pacientov liečených sitagliptínom podobná placebo. V tejto štúdiu bola incidencia hypoglykémie hlásenej u pacientov liečených sitagliptínom alebo placebo podobná.

V 24-týždňovej placebom kontrolovanej faktoriálvej štúdiu počiatočnej liečby zaistil sitagliptín 50 mg dvakrát denne v kombinácii s metformínom (500 mg alebo 1 000 mg dvakrát denne) v porovnaní s monoterapiou každým z liečiv signifikantné zlepšenia glykemických parametrov. Pokles telesnej hmotnosti bol pri kombinácii sitagliptínu a metformínu podobný ako pokles pozorovaný pri samotnom metformíne alebo placebo; u pacientov liečených samotným sitagliptínom nedošlo oproti východiskovej hodnote k zmene. Incidencia hypoglykémie bola v liečebných skupinách podobná.

#### Štúdia sitagliptínu v kombinácii s metformínom a derivátmi sulfonylmočoviny

24-týždňová placebom kontrolovaná štúdia bola navrhnutá tak, aby vyhodnotila účinnosť a bezpečnosť sitagliptínu (100 mg raz denne) pridaného ku glimepiridu (samotného alebo v kombinácii s metformínom). Pridanie sitagliptínu ku glimepiridu a metformínu zabezpečilo signifikantné zlepšenia glykemických parametrov. U pacientov liečených sitagliptínom došlo v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, k miernemu nárastu telesnej hmotnosti (+1,1 kg).

#### Štúdia sitagliptínu v kombinácii s metformínom a PPAR $\gamma$ agonistom

26-týždňová placebom kontrolovaná štúdia bola navrhnutá tak, aby vyhodnotila účinnosť a bezpečnosť sitagliptínu (100 mg raz denne) pridaného ku kombinácii pioglitazónu a metformínu. Pridanie sitagliptínu k pioglitazónu a metformínu zabezpečilo signifikantné zlepšenia glykemických parametrov. Zmena telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote bola u pacientov liečených sitagliptínom podobná ako pri placebo. Aj výskyt hypoglykémie bol u pacientov liečených sitagliptínom podobný ako pri placebo.

#### Štúdia sitagliptínu v kombinácii s metformínom a inzulínom

24-týždňová placebom kontrolovaná štúdia bola navrhnutá tak, aby vyhodnotila účinnosť a bezpečnosť sitagliptínu (100 mg raz denne) pridaného k inzulínu (stabilná dávka počas minimálne 10 týždňov) s metformínom (minimálne 1 500 mg) alebo bez metformínu. U pacientov užívajúcich premixovaný inzulín bola priemerná denná dávka 70,9 U/deň. U pacientov užívajúcich nepremixovaný (intermediárny/dlhodobý) inzulín bola priemerná denná dávka 44,3 U/deň. Údaje od 73 % pacientov, ktorí užívali metformín, sú uvedené v tabuľke 2. Pridanie sitagliptínu k inzulínu zaistilo významné zlepšenia glykemických parametrov. V žiadnej zo skupín nedošlo k významnej zmene telesnej hmotnosti oproti východiskovým hodnotám.

*Tabuľka 2: Výsledky HbA1c v placebom kontrolovaných štúdiách kombinovanej liečby sitagliptínom a metformínom\**

Štúdia	Priemerná východisková hodnota HbA1c (%)	Priemerná zmena HbA1c (%) oproti východiskovej hodnote	Placebom korigovaná priemerná zmena HbA1c (%) (95 % IS)
--------	--	--	---

Sitagliptín 100 mg raz denne pridaný k prebiehajúcej liečbe metformínom % (N = 453)	8,0	-0,7†	-0,7†,‡ (-0,8, -0,5)
Sitagliptín 100 mg raz denne pridaný k prebiehajúcej liečbe glimepiridom + metformínom % (N = 115)	8,3	-0,6†	-0,9†,‡ (-1,1, -0,7)
Sitagliptín 100 mg raz denne pridaný k prebiehajúcej liečbe pioglitazónom + metformínom¶ (N = 152)	8,8	-1,2†	-0,7†,‡ (-1,0, -0,5)
Sitagliptín 100 mg raz denne pridaný k prebiehajúcej liečbe inzulínom + metformínom % (N = 223)	8,7	-0,7§	-0,5§,‡ (-0,7, -0,4)
Počiatková liečba (dvakrát denne) %: sitagliptín 50 mg + metformín 500 mg (N = 183)	8,8	-1,4†	-1,6†,‡ (-1,8, -1,3)
Počiatková liečba (dvakrát denne) %: sitagliptín 50 mg + metformín 1 000 mg (N = 178)	8,8	-1,9†	-2,1†,‡ (-2,3, -1,8)

\* Populácia všetkých liečených pacientov (analýza podľa liečebného zámeru).

† Priemery najmenších štvorcov upravené na stav predchádzajúcej antihyperglykemickej liečby a východiskovú hodnotu.

‡  $p < 0,001$  v porovnaní s placebom alebo placebom + kombinovanou liečbou.

¶ HbA1c (%) v 24. týždni.

¶ HbA1c (%) v 26. týždni.

§ Priemer najmenších štvorcov upravený na použitie inzulínu pri kontrole 1 (premixovaný vs nepremixovaný [intermediárny alebo dlhodobý]) a na východiskovú hodnotu.

V 52-týždňovej štúdií porovnávajúcej účinnosť a bezpečnosť pridania 100 mg sitagliptínu raz denne alebo glipizidu (derivát sulfonylmočoviny) u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie pri monoterapii metformínom bol sitagliptín v redukovani HbA1c podobný glipizidu (-0,7 % priemerná zmena oproti východiskovým hodnotám v 52. týždni, pričom východisková hodnota HbA1c bola v oboch skupinách približne 7,5 %). Priemerná dávka glipizidu použitá v porovnávacej skupine bola 10 mg denne s približne

40 % pacientov vyžadujúcich glipizid v dávke  $\leq 5$  mg/deň počas štúdie. V skupine so sitagliptínom však viac pacientov prerušilo liečbu z dôvodu nedostatočnej účinnosti ako v skupine s glipizidom. Pacienti liečení sitagliptínom mali signifikantný priemerný úbytok telesnej hmotnosti (-1,5 kg) oproti východiskovej hodnote v porovnaní so signifikantným nárastom hmotnosti (+1,1 kg) u pacientov, ktorým bol podávaný glipizid. V tejto štúdií bol pomer proinzulínu k inzulínu, marker efektivity syntézy a uvoľňovania inzulínu, zlepšený pri liečbe sitagliptínom a zhoršený pri liečbe glipizidom. Výskyt hypoglykémie v skupine so sitagliptínom (4,9 %) bol signifikantne nižší ako v skupine s glipizidom (32 %).

24-týždňová placebom kontrolovaná štúdia zahŕňajúca 660 pacientov bola navrhnutá tak, aby vyhodnotila inzulín šetriacu účinnosť a bezpečnosť sitagliptínu (100 mg raz denne) pridaného k inzulín glargínu s metformínom (najmenej 1 500 mg) alebo bez metformínu počas intenzifikácie liečby inzulínom. Medzi pacientmi užívajúcimi metformín bola východisková hodnota HbA1c 8,70 % a východisková dávka inzulínu bola 37 IU/deň. Pacienti boli poučení, aby titrovali dávku inzulín glargínu na základe hodnôt glukózy nameraných nalačno z kvapky krvi z prsta. V skupine pacientov, ktorí užívali metformín, bolo v 24. týždni u pacientov liečených sitagliptínom zvýšenie dennej dávky inzulínu 19 IU/deň a u pacientov liečených placebom 24 IU/deň. Zníženie HbA1c u pacientov liečených sitagliptínom, metformínom a inzulínom bolo -1,35 % v porovnaní s -0,90 % u pacientov liečených placebom, metformínom a inzulínom, s rozdielom -0,45 % [95 % IS: -0,62, -0,29].

U pacientov liečených sitagliptínom, metformínom a inzulínom bol výskyt hypoglykémie 24,9 % a u pacientov liečených placebom, metformínom a inzulínom 37,8 %. Rozdiel bol spôsobený predovšetkým vyšším percentom pacientov v skupine užívajúcej placebo, ktorí zažili 3 alebo viac epizód hypoglykémie (9,1 oproti 19,8 %). Nebol zistený žiadny rozdiel vo výskyte ťažkej hypoglykémie.

### Metformín

#### Mechanizmus účinku

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, ktorý znižuje bazálnu aj postprandiálnu plazmatickú glukózu. Nestimuluje sekréciu inzulínu, a preto nespôsobuje hypoglykémiiu.

Metformín môže účinkovať tromi mechanizmami:

- znížením tvorby hepatálnej glukózy inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy
- zlepšením periférneho vychytávania a využitia glukózy vo svaloch miernym zvýšením citlivosti na inzulín
- spomalením absorpcie glukózy v črevách.

Metformín stimuluje intracelulárnu syntézu glykogénu pôsobením na glykogénsyntázu. Metformín zvyšuje transportnú kapacitu špecifických typov membránových transportérov glukózy (GLUT-1 a GLUT-4).

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

U ľudí má metformín, nezávisle od jeho účinku na glykémiu, priaznivé účinky na metabolizmus lipidov. Tieto účinky sa preukázali pri terapeutických dávkach v kontrolovaných strednodobých alebo dlhodobých klinických štúdiách: metformín znižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridov.

Prospektívna randomizovaná štúdia (UKPDS) preukázala dlhodobý prínos intenzívnej kontroly glukózy pri diabete 2. typu. Analýza výsledkov u pacientov s nadváhou liečených metformínom po zlyhaní liečby samotnou diétou preukázala:

- významné zníženie absolútneho rizika akejkoľvek komplikácie súvisiacej s diabetom
- v skupine s metformínom (29,8 prípadov/1 000 pacientorokov) oproti skupine so samotnou diétou (43,3 prípadov/1 000 pacientorokov),  $p = 0,0023$  a oproti skupinám s kombinovanou terapiou derivátmi sulfonylmočoviny a monoterapiou inzulínom (40,1 prípadov/1 000 pacientorokov),  $p = 0,0034$
- významné zníženie absolútneho rizika akejkoľvek mortality súvisiacej s diabetom: metformín 7,5 prípadov/1 000 pacientorokov, samotná diéta 12,7 prípadov/1 000 pacientorokov,  $p = 0,017$
- významné zníženie absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 prípadov/1 000 pacientorokov oproti samotnej diéte 20,6 prípadov/1 000 pacientorokov, ( $p = 0,011$ ) a oproti skupinám s kombinovanou terapiou derivátmi sulfonylmočoviny a monoterapiou inzulínom 18,9 prípadov/1 000 pacientorokov ( $p = 0,021$ )
- významné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 prípadov/1 000 pacientorokov, samotná diéta 18 prípadov/1 000 pacientorokov, ( $p = 0,01$ ).

TECOS bola randomizovaná štúdia u 14 671 pacientov v populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat) s HbA1c  $\geq 6,5$  až  $8,0$  % so stanoveným KV ochorením, ktorí dostávali sitagliptín (7 332) 100 mg denne (alebo 50 mg denne, ak východisková eGFR bola  $\geq 30$  a  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) alebo placebo (7 339) pridané k bežnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardy pre HbA1c a KV rizikové faktory. Do štúdie neboli zaradení pacienti s eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Populácia štúdie zahŕňala 2 004 pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov a 3 324 pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Počas trvania štúdie bol celkový odhadovaný priemerný (SD) rozdiel v HbA1c medzi skupinou užívajúcou sitagliptín a skupinou užívajúcou placebo 0,29 % (0,01), 95 % IS (-0,32; -0,27);  $p < 0,001$ .

Primárny kardiovaskulárny cieľový ukazovateľ bol zložený z prvého výskytu kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej cievnej mozgovej príhody alebo hospitalizácie z dôvodu nestabilnej angíny pectoris. Sekundárne kardiovaskulárne cieľové ukazovatele zahŕňali prvý výskyt kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody; prvý výskyt jednotlivých zložiek primárnej kombinácie; úmrtnosť z akejkoľvek príčiny; a hospitalizáciu z dôvodu kongestívneho zlyhania srdca.

Po mediáne sledovania 3 roky, sitagliptín pridaný k bežnej starostlivosti, nezvýšil riziko hlavných kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí alebo riziko hospitalizácie z dôvodu zlyhania srdca v porovnaní s bežnou starostlivosťou bez sitagliptínu u pacientov s diabetom 2. typu (tabuľka 3).

**Tabuľka 3: Hodnoty zložených kardiovaskulárnych výsledkov a kľúčových sekundárnych výsledkov**

	Sitagliptín 100 mg		Placebo		Pomer rizika (95 % IS)	Hodnota p <sup>†</sup>
	N (%)	Výskyt na 100 pacientorokov*	N (%)	Výskyt na 100 pacientorokov*		
<b>Analýza v populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat)</b>						
<b>Počet pacientov</b>	<b>7 332</b>		<b>7 339</b>			



<b>Primárny zložený cieľový ukazovateľ</b> (Kardiovaskulárne úmrtie, 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 zložený cieľový ukazovateľ</b> (Kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 – 1,10)	< 0,001
<b>Sekundárny výsledok</b>						
Kardiovaskulárne úmrtie	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89 – 1,19)	0,711
Infarkt myokardu (fatálny a nefatálny)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81 – 1,11)	0,487
Cievna mozgová príhoda (fatálna a nefatálna)	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
Úmrtie z akejkoľvek príčiny	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 – 1,14)	0,875
Hospitalizácia z dôvodu zlyhania srdca <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  $100 \times$  (celkový počet pacientov s  $\geq 1$  udalosťou počas hodnoteného obdobia expozície na celkový počet pacientorokov počas obdobia sledovania).

† Na základe Coxovho modelu stratifikovaného podľa regiónu. Pre zložené cieľové ukazovatele hodnoty p zodpovedajú testu neinferiority so snahou dokázať, že pomer rizika je menší ako 1,3. Pre všetky ostatné cieľové ukazovatele hodnoty p zodpovedajú testu rozdielov v pomere rizika.

‡ Analýza hospitalizácie z dôvodu zlyhania srdca bola upravená na základe východiskovej anamnézy zlyhania srdca.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim kombináciu sitagliptínu/metformínium-chloridu vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre diabetes mellitus 2. typu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Bezpečnosť a účinnosť pridania sitagliptínu u pediatrických pacientov vo veku 10 až 17 rokov s diabetom 2. typu a nedostatočnou kontrolou glykémie metformínom s inzulínom alebo bez neho sa hodnotili v dvoch štúdiách počas 54 týždňov. Pridanie sitagliptínu (podávaný ako sitagliptín + metformín alebo sitagliptín + metformín s predĺženým uvoľňovaním (XR)) sa porovnávalo s pridaním placebo k metformínu alebo metformínu XR.

Hoci združená analýza týchto dvoch štúdií v 20. týždni preukázala superioritu zníženia HbA1c pre sitagliptín + metformín/sitagliptín + metformín XR oproti metformínu, výsledky z jednotlivých štúdií boli nekonzistentné. Okrem toho vyššia účinnosť sitagliptínu + metformín / sitagliptínu + metformín XR v porovnaní s metformínom sa nepozorovala v 54. týždni. Preto sa sitagliptín/metformínium-chlorid nemá používať u pediatrických pacientov vo veku 10 až 17 rokov vzhľadom na nedostatočnú účinnosť (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Sitagliptín/metformín

Štúdia bioekvivalencie u zdravých jedincov preukázala, že kombinované tablety sitagliptín/metformínium-chloridu sú bioekvivalentné so súbežným podávaním metformínium-chloridu a sitagliptínium-fosfátu vo forme samostatných tabliet.

Nasledujúce údaje reflektujú farmakokinetické vlastnosti jednotlivých účinných látok kombinácie.

### Sitagliptín

#### *Absorpcia*

Po perorálnom podaní 100 mg dávky zdravým jedincom sa sitagliptín rýchlo absorboval, pričom k maximálnym plazmatickým koncentráciám (medián  $T_{max}$ ) došlo 1 až 4 hodiny po podaní dávky, priemerná plazmatická AUC sitagliptínu bola 8,52  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ ,  $C_{max}$  bola 950 nM. Absolútna biologická dostupnosť sitagliptínu je približne 87 %. Vzhľadom na to, že súbežné podanie sitagliptínu s jedlom obsahujúcim vysoké množstvo tukov nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku, sitagliptín sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Plazmatická AUC sitagliptínu stúpala úmerne dávke. Dávková proporcionalita sa nestanovila pre  $C_{max}$  a  $C_{24\text{ h}}$  ( $C_{max}$  sa zvýšila viac než úmerne dávke a  $C_{24\text{ h}}$  sa zvýšila o niečo menej než úmerne dávke).

#### *Distribúcia*

Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave po podaní jednorazovej 100-mg intravenózne dávky sitagliptínu zdravým osobám je približne 198 litrov. Frakcia sitagliptínu reverzibilne viazaná na plazmatické bielkoviny je nízka (38 %).

#### *Biotransformácia*

Sitagliptín sa primárne eliminuje nezmenený v moči a metabolizmus je menej dôležitá cesta. Približne 79 % sitagliptínu sa vylúči nezmenených v moči.

Po perorálnej dávke [ $^{14}\text{C}$ ] sitagliptínu sa približne 16 % rádioaktivity vylúčilo vo forme metabolitov sitagliptínu. Šesť metabolitov bolo zistených v stopových hladinách a nepredpokladá sa, že by prispievali k plazmatickej DPP-4 inhibičnej aktivite sitagliptínu. Štúdie *in vitro* ukazujú, že hlavný enzým zodpovedný za limitovaný metabolizmus sitagliptínu bol CYP3A4, s príspevom CYP2C8.

Údaje *in vitro* preukázali, 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 [ $^{14}\text{C}$ ]sitagliptínu zdravým jedincom sa približne 100 % podanej rádioaktivity eliminovalo v stolici (13 %) alebo v moči (87 %) počas jedného týždňa po podaní dávky. Zjavný

terminálny  $t_{1/2}$  po podaní 100-mg perorálnej dávky sitagliptínu bol približne 12,4 hodiny. Sitagliptín sa iba minimálne kumuluje pri viacnásobných dávkach. Renálny klírens bol približne 350 ml/min.

Eliminácia sitagliptínu sa uskutočňuje primárne prostredníctvom renálneho vylučovania a zahŕňa aktívnu tubulárnu sekréciu. Sitagliptín je substrátom pre ľudský organický aniónový transportér-3 (hOAT-3), ktorý sa môže zúčastňovať na renálnej eliminácii sitagliptínu. Klinický význam hOAT-3 pri transporte sitagliptínu nebol stanovený. Sitagliptín je tiež substrátom p-glykoproteínu, ktorý sa tiež môže zúčastňovať na sprostredkovaní renálnej eliminácie sitagliptínu. Cyklosporín, inhibítor p-glykoproteínu, však neznižuje renálny klírens sitagliptínu. Sitagliptín nie je substrátom transportérov OCT2, OAT1 alebo PEPT1/2. *In vitro* sitagliptín v terapeuticky relevantných plazmatických koncentráciách neinhiboval transport sprostredkovaný OAT3 ( $IC_{50} = 160 \mu M$ ) alebo p-glykoproteínom (až do  $250 \mu M$ ). V klinickej štúdií mal sitagliptín malý účinok na plazmatické koncentrácie digoxínu, čo naznačuje, že sitagliptín môže byť miernym inhibítorom p-glykoproteínu.

#### *Charakteristiky u pacientov*

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

#### *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 ťažkou a ťažkou 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 ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (vrátane ESRD) použitím populačných farmakokinetických analýz.

V porovnaní s bežnými zdravými kontrolnými osobami bola plazmatická AUC sitagliptínu zvýšená približne 1,2-násobne u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek ( $GFR \geq 60$  až  $< 90$  ml/min) a 1,6-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $GFR \geq 45$  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 ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $GFR \geq 30$  až  $< 45$  ml/min) a približne 4-násobne u pacientov s ťažkou 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).

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre  $\leq 9$ ) nie je potrebná úprava dávky sitagliptínu. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre  $> 9$ ) nie je žiadna klinická skúsenosť. Vzhľadom na to, že sa sitagliptín vylučuje primárne obličkami, nepredpokladá sa, že by ťažká porucha funkcie pečene mala vplyv na farmakokinetiku sitagliptínu.

### *Starší pacienti*

V závislosti od veku nie je potrebná úprava dávky. Vychádzajúc z farmakokinetickej analýzy údajov populácie I. a II. fázy vek nemal klinicky významný vplyv na farmakokinetiku sitagliptínu. Starší jedinci (65 až 80 rokov) mali približne o 19 % vyššie plazmatické koncentrácie sitagliptínu v porovnaní s mladšími osobami.

### *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. So sitagliptínom sa neuskutočnili žiadne štúdie u pediatrických pacientov vo veku < 10 rokov.

### *Iné charakteristiky pacientov*

Nie je potrebná úprava dávky v závislosti od pohlavia, rasy alebo indexu telesnej hmotnosti (body mass index, BMI). Tieto charakteristiky nemali klinicky významný vplyv na farmakokinetiku sitagliptínu vychádzajúc z kompozitnej analýzy farmakokinetických údajov I. fázy a z analýzy farmakokinetických údajov populácie I. a II. fázy.

## Metformín

### *Absorpcia*

Po perorálnom podaní metformínu sa maximálna koncentrácia v plazme ( $C_{max}$ ) dosiahne asi za 2,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť 500 mg tabliet metformínu je približne 50 – 60 % u zdravých osôb. Neabsorbovaná frakcia nájdená po perorálnom podaní v stolici bola 20 – 30 %.

Po perorálnom podaní je absorpcia metformínu saturateľná a neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu nie je lineárna. Pri zvyčajných dávkach a dávkovacej schéme metformínu sa dosiahne rovnovážna koncentrácia v plazme počas 24 – 48 hodín a všeobecne je nižšia než 1 µg/ml. V kontrolovaných klinických skúšaních maximálna hladina metformínu v plazme ( $C_{max}$ ) neprekročila 5 µg/ml ani pri maximálnych dávkach.

Jedlo mierne spomaľuje a znižuje rozsah absorpcie metformínu. Po podaní dávky 850 mg bola maximálna plazmatická koncentrácia o 40 % nižšia, AUC sa zmenšila o 25 % a čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie sa predĺžil o 35 minút. Klinický význam tohto poklesu nie je známy.

### *Distribúcia*

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín sa distribuuje do erytrocytov. Maximálna koncentrácia v krvi je nižšia než maximálna plazmatická koncentrácia a dochádza k nej približne v rovnakom čase. Červené krvinky najpravdepodobnejšie predstavujú sekundárny distribučný kompartment. Priemerný  $V_d$  sa pohyboval medzi 63 – 276 l.

### *Biotransformácia*

Metformín sa vylučuje nezmenený močom. U ľudí sa nezistili žiadne metabolity.

### *Eliminácia*

Obličkový klírens metformínu je > 400 ml/min, čo naznačuje, že metformín sa eliminuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnom podaní je zdanlivý terminálny eliminačný polčas

približne 6,5 hodiny. Pri poruche funkcie obličiek sa znižuje obličkový klírens proporcionálne s klírensom kreatinínu a predlžuje sa tak eliminačný polčas, čo vedie k zvýšeniu hladiny metformínu v plazme.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

So sitagliptín/metformínom sa neuskutočnili žiadne štúdie na zvieratách.

V 16-týždňových štúdiách, v ktorých boli psi liečení buď samotným metformínom, alebo kombináciou metformínu a sitagliptínu, sa nepozorovala žiadna ďalšia toxicita tejto kombinácie. Hladina, pri ktorej sa nepozorovali nežiaduce účinky (no observed adverse effect level, NOEL), bola v týchto štúdiách pozorovaná pri expozíciách sitagliptínu približne 6-násobne vyšších ako ľudská expozícia a metformínu približne 2,5-krát vyšších ako ľudská expozícia.

Nasledujúce údaje sú zistenia zo štúdií vykonaných so samotným sitagliptínom alebo samotným metformínom.

#### Sitagliptín

U hlodavcov sa pozorovala renálna a hepatálna toxicita pri systémových expozičných hodnotách 58-krát vyšších, ako je expozičná hladina u ľudí, pričom najvyššia neúčinná hladina bola zistená pri 19-násobku expozičnej hladiny u ľudí. Pri expozíciách 67-krát vyšších ako sú klinické expozičné hladiny, sa u potkanov pozorovali abnormality rezákov, pričom najvyššia neúčinná hladina pre tento nález bola 58-krát vyššia vychádzajúc zo 14-dňovej štúdie u potkanov. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy. Prechodné fyzické príznaky súvisiace s liečbou, z ktorých niektoré poukazovali na nervovú toxicitu, napr. dýchanie s otvorenými ústami, slinenie, vracanie bielej peny, ataxia, triaška, znížená aktivita a/alebo zhrbený postoj, sa pozorovali u psov pri expozičných hladinách približne 23-násobne vyšších, ako je klinická expozícia. Okrem toho sa histologicky zistila veľmi mierna až mierna degenerácia kostrových svalov pri dávkach vedúcich k systémovým expozíciám približne 23-násobne vyšším, ako je expozičná hladina u ľudí. Zistilo sa, že najvyššia neúčinná hladina pre tieto nálezy je 6-násobok klinickej expozičnej hladiny.

V predklinických štúdiách sa nepreukázala genotoxicita sitagliptínu. Sitagliptín nebol karcinogénny u myší. U potkanov došlo k zvýšenej incidencii hepatálnych adenómov a karcinómov pri systémových expozičných hladinách 58-násobne vyšších, ako je expozičná hladina u ľudí. Keďže sa zistilo, že hepatotoxicita koreluje s indukciou hepatálnej neoplázie u potkanov, táto zvýšená incidencia hepatálnych tumorov u potkanov bola pravdepodobne následkom chronickej hepatálnej toxicity pri tejto vysokej dávke. Vzhľadom na vysoké bezpečnostné rozpätie (19-násobok pri najvyššej neúčinnnej hladine) sa tieto neoplastické zmeny nepovažujú za významné v prípade ľudí.

Nepozorovali sa žiadne s liečbou súvisiace účinky na fertilitu samcov a samíc potkanov, ktorým bol sitagliptín podaný pred a počas párenia.

V pre-/postnatálnej vývojovej štúdií uskutočnenej na potkanoch sa nezistili žiadne nežiaduce účinky sitagliptínu.

Štúdie reprodukčnej toxicity preukázali v súvislosti s liečbou mierne zvýšenie výskytu fetálnych malformácií rebier (chýbajúce, hypoplastické a zvlnené rebrá) u potomkov potkanov vystavených systémovým expozičným hladinám vyšším, ako je 29-násobok expozičných hladín u ľudí. Tehotenská toxicita sa pozorovala u králikov pri viac ako 29-násobku expozičných hladín u ľudí. Vzhľadom na

vysoké bezpečnostné rozpätie tieto zistenia nepoukazujú na významné riziko pre ľudskú reprodukciu. Sitagliptín sa do značnej miery vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov (pomer mlieko/plazma: 4:1).

#### Metformín

Predklinické údaje o metformíne získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### *Jadro tablety*

celulóza, mikrokryštalická E460  
povidón E1201  
laurylsíran sodný E487  
stearyl-fumarát sodný

#### *Filmový obal*

čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol E1203  
oxid titaničitý E171  
makrogol E1521  
mastenec E553b  
červený oxid železitý E172  
čierny oxid železitý E172

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

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

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.  
Uchovávajúte blistre v škatuľke na ochranu pred svetlom.

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

Nepriehľadné PVC/PE/PVDC-Alu blistre  
Veľkosti balenia: 14, 28, 30, 56, 60, 112, 168, 180 alebo 196 filmom obalených tabliet  
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**

MEDOCHEMIE Ltd.  
1-10 Constantinoupoleos Street  
3011 Limassol  
Cyprus

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

JIVOLAR 50 mg/850 mg filmom obalené tablety: 18/0199/23-S  
JIVOLAR 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety: 18/0200/23-S

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

Dátum prvej registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2023