

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Jansitin Duo 50 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát sitagliptínium-chloridu, čo zodpovedá 50 mg sitagliptínu a 1 000 mg metformínium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Červené až hnedé, podlhovasté, filmom obalené tablety oválneho tvaru s deliacou ryhou medzi „S“ a „B“ na jednej strane a deliacou ryhou na druhej strane.

Priemer tablety: $21,3 \pm 0,5$ mm

Deliaca ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelým pacientom s *diabetom mellitus* 2. typu:

Jansitin Duo je indikovaný ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie pacientom nedostatočne kontrolovaným ich maximálnou tolerovanou dávkou samotného metformínu alebo pacientom, ktorí už sú liečení kombináciou sitagliptínu a metformínu.

Jansitin Duo je indikovaný v kombinácii s derivátmi sulfonylmočoviny (t. j. trojkombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu pacientom nedostatočne kontrolovaným ich maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a derivátom sulfonylmočoviny.

Jansitin Duo je indikovaný ako trojkombinačná liečba agonistom receptora aktivovaného peroxizómovým proliferátorom gama (PPAR γ) (t. j. tiazolidíndiónom) ako doplnok k diéte a cvičeniu pacientom nedostatočne kontrolovaným ich maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a agonistu PPAR γ .

Jansitin Duo je tiež indikovaný ako dodatočná liečba k inzulínu (t. j. trojkombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie pacientom, u ktorých stabilná dávka inzulínu a metformínu samotných nezabezpečuje dostatočnú kontrolu glykémie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka antihyperglykemickej liečby Jansitinom Duo má byť individualizovaná na základe súčasnej liečby pacienta, účinnosti a znášanlivosti, pričom sa neprekročí maximálna odporúčaná denná dávka 100 mg sitagliptínu.

Dospelí s normálnou funkciou obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) $\geq$ 90 ml/min)

Pacienti nedostatočne kontrolovaní maximálnou tolerovanou dávkou metformínu v monoterapii
Pacientom nedostatočne kontrolovaným samotným metformínom, má zvyčajnú začiatkovú dávku poskytnúť 50 mg sitagliptínu dvakrát denne (celková denná dávka 100 mg) plus dávka metformínu, ktorú už pacient užíva.

Pacienti, ktorí prechádzajú zo súbežného podávania sitagliptínu a metformínu
U pacientov, ktorí prechádzajú zo súbežného podávania sitagliptínu a metformínu, sa má liečba Jansitinom Duo začať takou dávkou sitagliptínu a metformínu, ktorú už pacienti užívajú.

Pacienti nedostatočne kontrolovaní duálnou kombinovanou liečbou maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a derivátu sulfonylmočoviny
Dávka musí obsahovať 50 mg sitagliptínu dvakrát denne (celková denná dávka 100 mg) a metformín v podobnej dávke, aká sa užíva doteraz. Keď sa Jansitin Duo užíva v kombinácii s derivátom sulfonylmočoviny, môže byť potrebná nižšia dávka derivátu sulfonylmočoviny, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Pacienti nedostatočne kontrolovaní duálnou kombinovanou liečbou maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a agonistu PPAR γ
Dávka musí obsahovať 50 mg sitagliptínu dvakrát denne (celková denná dávka 100 mg) a metformín v podobnej dávke, aká sa užíva doteraz.

Pacienti nedostatočne kontrolovaní duálnou kombinovanou liečbou s inzulínom a maximálnou tolerovanou dávkou metformínu
Dávka má obsahovať 50 mg sitagliptínu dvakrát denne (celková denná dávka 100 mg) a metformín v podobnej dávke, aká sa užíva doteraz. Keď sa Jansitin Duo užíva v kombinácii s inzulínom, môže byť potrebná nižšia dávka inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Z dôvodu rôznych dávok metformínu je Jansitin Duo dostupný v silách: 50 mg sitagliptínu a 850 mg metformínium-chloridu alebo 1 000 mg metformínium-chloridu.

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

Osobitné skupiny

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek ($[GFR] \geq 60$ ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Pred začatím liečby liekmi obsahujúcimi metformín a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť GFR. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších osôb je potrebné funkciu obličiek kontrolovať častejšie, napr. každých 3 – 6 mesiacov.

Maximálnu dennú dávku metformínu je optimálne potrebné rozdeliť na 2-3 denné dávky. Pred zvážení začiatku liečby metformínom u pacientov s $GFR < 60$ ml/min je potrebné posúdiť faktory, ktoré by mohli zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4).

<u>GFR ml/min</u>	<u>metformín</u>	<u>sitagliptín</u>
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 nanajviš 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

Ak nie je dostupná príslušná sila Jansitinu Duo namiesto fixnej kombinácie sa majú použiť monokomponentné lieky.

Porucha funkcie pečene

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

Starší pacienti

Vzhľadom na to, že metformín a sitagliptín sa vylučujú obličkami, Jansitin Duo sa má so stúpajúcim vekom používať s opatrnosťou. Monitorovanie funkcie obličiek je potrebné na to, aby napomohlo zabrániť laktátovej acidóze spojenej s metformínom, obzvlášť u starších pacientov (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

Jansitin Duo 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. Jansitin Duo sa neskúmal u pediatrických pacientov mladších ako 10 rokov.

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

Jansitin Duo je kontraindikovaný u pacientov s:

- precitlivosťou na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časti 4.4 a 4.8);
- akýmkoľvek typom akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza);
- diabetickou prekómou;
- závažným zlyháváním obličiek (GFR < 30 ml/min) (pozri časť 4.4);
- akútnymi stavmi, ktoré môžu zmeniť funkciu obličiek, ako sú:
 - dehydratácia,
 - závažná infekcia,
 - šok,
 - intravaskulárne podanie jódovaných kontrastných látok (pozri časť 4.4);
- akútnym alebo chronickým ochorením, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkaniva, ako je:
 - zlyhávanie srdca alebo dýchania,
 - nedávny infarkt myokardu,
 - šok;
- poruchou funkcie pečene;
- akútnou otravou alkoholom, alkoholizmom;
- pri dojčení.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Jansitin Duo sa nemá používať u pacientov s diabetom 1. typu a nesmie sa používať na liečbu diabetetickej ketoacidózy.

Akútna pankreatitída

Použitie inhibítorov DPP-4 sa spája s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. Pacientov treba

informovať o typickom príznaku 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 úmrtie. Ak existuje podozrenie na pankreatitídu, Jansitin Duo a ostatné suspektné lieky sa majú vysadiť; ak je akútna pankreatitída potvrdená, Jansitin Duo sa nemá začať znova podávať. U pacientov s pankreatitídou v anamnéze je potrebná opatrnosť.

Laktátová acidóza

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

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

Lieky, 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 liečený *diabetes mellitus*, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a 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 oštenie. Diagnostickými laboratórnymi nálezmi sú znížená hodnota pH krvi ($< 7,35$), zvýšené plazmatické koncentrácie laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšená aniónová medzera a pomer laktátu/pyruvátu.

Pacienti so známymi mitochondriálnymi ochoreniami alebo s podozrením na ne:

U pacientov so známymi mitochondriálnymi ochoreniami, ako je mitochondriálna encefalopatia s laktátovou acidózou, stroke-like epizódami (*Mitochondrial encephalopathy with Lactic acidosis, and Stroke-like episodes*, MELAS) a maternálne dedičným diabetom a hluchotou (*Maternal inherited diabetes and deafness*, MIDD), sa metformín neodporúča z dôvodu rizika zhoršenia laktátovej acidózy a neurologických komplikácií, ktoré môžu viesť k zhoršeniu ochorenia.

V prípade prejavov a príznakov naznačujúcich syndróm MELAS alebo MIDD po užití metformínu sa má liečba metformínom ihneď ukončiť a má sa vykonať okamžité diagnostické vyhodnotenie.

Funkcia obličiek

GFR je potrebné vyhodnotiť pred začiatkom liečby a pravidelne po ňom (pozri časť 4.2). Jansitin Duo 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 dostávajúci Jansitin Duo v kombinácii s derivátom sulfonylmočoviny alebo s inzulínom môžu mať riziko hypoglykémie. Z tohto dôvodu môže byť potrebné zníženie dávky derivátu sulfonylmočoviny alebo inzulínu.

Reakcie z precitlivenosti

U pacientov liečených sitagliptínom boli po uvedení lieku na trh hlásené správy o závažných reakciách z precitlivenosti. Tieto reakcie zahŕňajú anafylaxiu, angioedém a exfoliatívne kožné reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu. Nástup týchto reakcií sa objavil v priebehu prvých 3 mesiacov po začatí liečby sitagliptínom, pričom niektoré hlásenia sa vyskytli po prvej dávke. Ak je podozrenie na reakciu z precitlivenosti, liečba Jansitinom Duo sa má ukončiť, majú sa vyhodnotiť iné možné príčiny udalosti a má sa začať alternatívna liečba diabetu (pozri časť 4.8).

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 Jansitinom Duo sa má ukončiť.

Chirurgický zákrok

Liečba Jansitinom Duo sa musí ukončiť v čase chirurgického zákroku s celkovou, spinálnou alebo epidurálnou anestéziou. Liečba sa nesmie opätovne začať 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.

Podanie jódovanej kontrastnej látky

Intravaskulárne podanie jódovaných 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 Jansitinu Duo a v podávaní pokračovať 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 doteraz kontrolovaným diabetom 2. typu

Pacienta s doteraz dobre kontrolovaným diabetom 2. typu pomocou Jansitinu Duo, u ktorého sa objavia laboratórne nálezy mimo normy alebo klinické ochorenie (obzvlášť nejasné a ťažko definovateľné ochorenie), je potrebné urýchlene vyšetriť na dôkaz ketoacidózy alebo laktátovej acidózy. Vyšetrenie má zahŕňať stanovenie elektrolytov a ketónov v sére, glukózu v krvi a ak je to indikované, pH krvi, hladiny laktátu, pyruvátu a metformínu. Ak sa vyskytne ktorákoľvek forma acidózy, liečba sa musí okamžite ukončiť a má sa začať s ďalšími primeranými nápravnými opatreniami.

Nedostatok vitamínu B₁₂

Metformín môže znížiť sérové hladiny vitamínu B₁₂. Riziko nízkych hladín vitamínu B₁₂ sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou metformínu, dĺžkou trvania liečby a/alebo u pacientov s rizikovými faktormi, o ktorých je známe, že spôsobujú nedostatok vitamínu B₁₂. V prípade podozrenia na nedostatok vitamínu B₁₂ (ako sú anémia alebo neuropatia) sa majú sledovať sérové hladiny vitamínu B₁₂. U pacientov s rizikovými faktormi nedostatku vitamínu B₁₂ môže byť potrebné pravidelné sledovanie vitamínu B₁₂. Liečba metformínom má pokračovať tak dlho, kým je tolerovaná a nie je kontraindikovaná a má sa poskytnúť vhodná korektívna liečba nedostatku vitamínu B₁₂ v súlade s aktuálnymi klinickými usmerneniami.

Sodík

Tablety obsahujú 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

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 interakčné štúdie s Jansitinom Duo sa neuskutočnili. Takéto štúdie sa však vykonali s jednotlivými liečivami, so sitagliptínom a metformínom.

Súbežné užívanie, ktoré sa neodporúča

Alkohol

Intoxikácia alkoholom je spojená so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy najmä v prípade hladovania, malnutricie alebo poruchy funkcie pečene.

Jódované kontrastné látky

Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa liečba Jansitinom Duo musí prerušiť a nesmie sa opätovne začať, kým neuplynie minimálne 48 hodín, za predpokladu, že

došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a zistilo sa, 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 II (COX), inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretik, obzvlášť kľúčkových diuretik. Ak sa začína používať alebo používa takýto liek v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladné monitorovanie funkcie obličiek.

Súbežné užívanie liečiv, ktoré interagujú so spoločnými renálnymi tubulárnymi transportnými systémami, podieľajúcimi sa na renálnej eliminácii metformínu (napr. transportér organických kationov 2 [OCT2]/inhibítory viacliekovej a toxickéj extrúzie [multidrug and toxin extrusion, MATE], ako sú ranolazín, vandetanib, dolutegravir a cimetidín) môže zvýšiť systémovú expozíciu metformínu a riziko laktátovej acidózy. Majú sa zvážiť prínosy a riziká súbežného užívania. Keď sú tieto liečivá podávané súbežne, je potrebné zvážiť dôkladné sledovanie glykemickej kontroly, úpravu dávky v rámci odporúčaného dávkovania a zmeny v liečbe diabetu.

Glukokortikoidy (podávané systémovo a lokálne), agonisty beta₂-receptorov a diuretiká majú vnútornú hyperglykemickú aktivitu. Pacient má byť informovaný a častejšie sa má sledovať glukóza v krvi, obzvlášť na začiatku liečby takýmito liekmi. V prípade potreby sa má dávka antihyperglykemického lieku upraviť počas liečby iným liekom a po ukončení liečby.

Inhibítory ACE môžu znižovať hladiny glukózy v krvi. V prípade potreby sa má dávka antihyperglykemického lieku upraviť počas liečby iným liekom a po ukončení liečby.

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 za príspevku CYP2C8. U pacientov s normálnou funkciou obličiek zohráva metabolizmus vrátane dráhy cez CYP3A4 iba malú úlohu v klírense sitagliptínu. Metabolizmus môže zohrať významnejšiu úlohu v eliminácii sitagliptínu v podmienkach závažnej poruchy funkcie obličiek alebo terminálneho štádia ochorenia obličiek (end stage renal disease, ESRD). Z tohto dôvodu je možné, že silné inhibítory CYP3A4 (napr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromycín) môžu ovplyvniť farmakokinetiku sitagliptínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo ESRD. Účinky silných inhibítorov CYP3A4 sa v podmienkach poruchy funkcie obličiek nehodnotili v klinickom skúšaní.

Štúdie transportu *in vitro* preukázali, že sitagliptín je substrátom P-glykoproteínu a transportéra organických aniónov 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 zhodnotenia účinku cyklosporínu, silného inhibítora P-glykoproteínu, na farmakokinetiku sitagliptínu. Súbežné podanie jednorazovej perorálnej dávky 100 mg sitagliptínu a jednej perorálnej dávky 600 mg 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 toxicity digoxínu však majú byť sledovaní, ak sa sitagliptín a digoxín podávajú súbežne.

Údaje *in vitro* naznačujú, že sitagliptín neinhibuje ani neindukuje izoenzýmy CYP450. V klinických skúšaní sitagliptín významne nezmenil farmakokinetiku metformínu, glibenklamidu, simvastatínu, rosiglitazónu, warfarínu alebo perorálnych kontraceptív a *in vivo* sa zistil dôkaz o nízkej tendencii k interakciám 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 tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali pri vysokých dávkach sitagliptínu reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

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

Jansitin Duo sa nesmie používať počas gravidity. Ak chce pacientka otehotnieť alebo ak otehotnie, liečba sa musí prerušiť a pacientka má čo najskôr prejsť na liečbu inzulínom.

Dojčenie

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

Fertilita

Údaje získané na zvieratách nenaznačujú účinok liečby sitagliptínom na fertilitu mužov a žien. Údaje získané od ľudí chýbajú.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

Okrem toho majú byť pacienti upozornení na riziko hypoglykémie v prípade, že sa Jansitin Duo používa v kombinácii s liekmi obsahujúcimi derivát sulfonylmočoviny alebo s inzulínom.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

S tabletami Jansitínu Duo sa nevykonali žiadne terapeutické klinické skúšania, preukázala sa však biologická rovnocennosť kombinácie Jansitínu Duo 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 derivátom sulfonylmočoviny (13,8 %) a inzulínom (10,9 %).

Sitagliptín a metformín

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú vymenované nižšie podľa tried orgánových systémov a absolútnej frekvencie podľa preferovaných termínov databázy 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 (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Frekvencia nežiaducich reakcií zistených v placebom kontrolovaných klinických skúšaníach so samostatne užívanými sitagliptínom a metformínom a z používania po uvedení na trh

Nežiaduca reakcia	Frekvencia nežiaducej reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	
trombocytopénia	zriedkavé
Poruchy imunitného systému	
reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií ^{*,†}	frekvencia neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	
hypoglykémia [†]	časté
pokles/nedostatok vitamínu B ₁₂ [†]	časté
Poruchy nervového systému	
somnolencia	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
intersticiálna choroba pľúc [*]	frekvencia neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
hnačka	menej časté
nauzea	časté
plynatosť	časté
zápcha	menej časté
bolesť v hornej časti brucha	menej časté
vracanie	časté
akútna pankreatitída ^{*,†,‡}	frekvencia neznáme
hemoragická a nekrotizujúca pankreatitída s fatálnym koncom alebo bez neho ^{*,†}	frekvencia neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
pruritus [*]	menej časté
angioedém ^{*,†}	frekvencia neznáme
vyrážka ^{*,†}	frekvencia neznáme
urtikária ^{*,†}	frekvencia neznáme
kožná vaskulitída ^{*,†}	frekvencia neznáme
exfoliatívne kožné reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu ^{*,†}	frekvencia neznáme
bulózný pemfigoid [*]	frekvencia neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
artralgia [*]	frekvencia neznáme
myalgia [*]	frekvencia neznáme
bolesť končatiny	frekvencia neznáme

bolesť chrbta *	frekvencia neznáme
artropatia *	frekvencia neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	
porucha funkcie obličiek *	frekvencia neznáme
akútne zlyhanie obličiek *	frekvencia neznáme

* 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 skúšaniach kombinovaného používania sitagliptínu a metformínu s inými antidiabetickými liekmi v porovnaní so skúšaniami samostatného sitagliptínu a metformínu. Tieto reakcie zahŕňali hypoglykémiu (frekvencia veľmi časté s derivátom sulfonylmočoviny alebo inzulínom), zápchu (časté s derivátom sulfonylmočoviny), periférny edém (časté s pioglitazónom) a bolesť hlavy a sucho v ústach (menej časté s inzulínom).

Sitagliptín

V skúšaniach so 100 mg samotného sitagliptínu raz denne v monoterapii 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 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 skúšaniach 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).

Pediatrická populácia

V klinických skúšaniach s kombináciou sitagliptín/metformín 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.

Skúšanie kardiovaskulárnej bezpečnosti TECOS

Skúšanie hodnotiace kardiovaskulárne výsledky pri sitagliptíne (*The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*, TECOS) zahŕňalo 7 332 pacientov liečených sitagliptínom, 100 mg denne (alebo 50 mg denne ak východisková eGFR bola ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m²) 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 HbA_{1c} a KV rizikové faktory. Celkový výskyt závažných nežiaducich udalostí u pacientov užívajúcich sitagliptín bol podobný ako u pacientov užívajúcich placebo.

V populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat) bol medzi pacientmi, ktorí na začiatku používali inzulín a/alebo derivát sulfonylmočoviny, výskyt závažnej hypoglykémie u pacientov užívajúcich sitagliptín 2,7 % a u pacientov užívajúcich placebo 2,5 %; medzi pacientmi, ktorí na začiatku nepoužívali inzulín a/alebo derivát sulfonylmočoviny bol výskyt závažnej 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 skúšaní u zdravých osôb sa podávali jednorazové dávky sitagliptínu až do 800 mg. V jednom skúšaní pri dávke 800 mg sitagliptínu sa pozorovalo minimálne predĺženie intervalu QTc, ktoré sa nepovažovalo za klinicky významné. V klinických skúšaniach nie sú žiadne skúsenosti s dávkami vyššími ako 800 mg. V skúšaniach 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. Najúčinnjší spôsob odstránenia laktátu a metformínu je hemodialýza.

V klinických skúšaniach bolo približne 13,5 % dávky odstránenej po 3- až 4-hodinovej hemodialýze. Ak je to klinicky vhodné, môže sa zväziť 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, začať podpornú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Jansitin Duo kombinuje dve antihyperglykemické liečivá s komplementárnym mechanizmom účinku na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov s diabetom 2. typu: monohydrát sitagliptínium-chloridu, čo je inhibítor dipeptidyl-peptidáza 4 (DPP-4) a metformínium-chlorid, člen skupiny biguanidov.

Sitagliptín

Mechanizmus účinku

Monohydrát sitagliptínium-chloridu je perorálne účinný, silný a vysoko selektívny inhibítor enzýmu dipeptidyl-peptidáza 4 (DPP-4) určený na liečbu diabetu 2. typu. Inhibítory DPP-4 sú skupinou liečiv, ktoré pôsobia zvyšovaním koncentrácie inkretínu. Inhibíciou enzýmu DPP-4 sitagliptín zvyšuje hladiny dvoch známych aktívnych inkretínových hormónov, glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1) a od glukózy závislého 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 receptorov aktivovaných proliferátormi peroxizómov gama (PPAR), inhibítorov alfa-glukozidázy a analógov amylinu.

V dvojdnovom skúšaní u zdravých osôb 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 v monoterapii alebo v kombinovanej liečbe u dospelých pacientov s diabetom 2. typu.

V klinických skúšaníach zlepšil sitagliptín v monoterapii kontrolu glykémie a signifikantne znížil hemoglobín A1c (HbA_{1c}) a glukózu nalačno a po jedle. Zníženie plazmatickej glukózy nalačno (fasting plasma glucose, FPG) sa pozorovalo po 3 týždňoch, keď 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-β (Homeostasis Model Assessment-β), pomer proinzulínu k inzulínu a meranie citlivosti beta buniek pomocou testu tolerancie jedla s častým odoberaním vzoriek (frequently-sampled meal tolerance test).

Skúšania sitagliptínu v kombinácii s metformínom

V 24-týždňovom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní, ktoré hodnotilo 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 tomto skúšaní bola incidencia hypoglykémie hlásenej u pacientov liečených sitagliptínom alebo placebo podobná.

V 24-týždňovom placebom kontrolovanom faktoriálovom skúšaní začiatkovej liečby zaistilo 50 mg sitagliptínu 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 placebe; u pacientov liečených samotným sitagliptínom nedošlo oproti východiskovej hodnote k zmene. Incidencia hypoglykémie bola v liečebných skupinách podobná.

Skúšanie sitagliptínu v kombinácii s metformínom a derivátom sulfonylmočoviny

24-týždňové placebom kontrolované skúšanie bolo navrhnuté tak, aby vyhodnotilo účinnosť a bezpečnosť sitagliptínu (100 mg raz denne) pridaného ku glimepiridu (samotnému 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).

Skúšanie sitagliptínu v kombinácii s metformínom a agonistom PPAR γ

26-týždňové placebom kontrolované skúšanie bolo navrhnuté tak, aby vyhodnotilo 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 placebe. Aj výskyt hypoglykémie bol u pacientov liečených sitagliptínom podobný ako pri placebe.

Skúšanie sitagliptínu v kombinácii s metformínom a inzulínom

24-týždňové placebom kontrolované skúšanie bolo navrhnuté tak, aby vyhodnotilo 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 (strednedobo/dlhodobo pôsobiaci) 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 HbA_{1c} v placebom kontrolovaných skúšaní kombinovanej liečby sitagliptínom a metformínom*

Skúšanie	Priemerná východisková hodnota HbA _{1c} (%)	Priemerná zmena HbA _{1c} (%) oproti východiskovej hodnote	Placebom korigovaná priemerná zmena HbA _{1c} (%) (95 % IS)
100 mg sitagliptínu raz denne pridaných k prebiehajúcej liečbe metformínom ^{III} (n = 453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8; -0,5)
100 mg sitagliptínu raz denne pridaných k prebiehajúcej liečbe glimepiridom + metformínom ^{III} (n = 115)	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1; -0,7)
100 mg sitagliptínu raz denne pridaných k prebiehajúcej liečbe pioglitazónom + metformínom [¶] (n = 152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0; -0,5)
100 mg sitagliptínu raz denne pridaných k prebiehajúcej liečbe inzulínom + metformínom ^{III} (n = 223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7; -0,4)
Začiatočná liečba (dvakrát denne) ^{III} : sitagliptín 50 mg + metformín 500 mg (n = 183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8; -1,3)
Začiatočná liečba (dvakrát denne) ^{III} : 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, (intention-to-treat)).

[†] Priemery získané metódou najmenších štvorcov upravené podľa stavu predchádzajúcej antihyperglykemickej liečby a východiskovej hodnoty.

[‡] hodnota p < 0,001 v porovnaní s placebom alebo placebom + kombinovanou liečbou.

^{III} HbA_{1c} (%) v 24. týždni

[¶] HbA_{1c} (%) v 26. týždni

[§] Priemer získaný metódou najmenších štvorcov upravený na použitie inzulínu pri prvej kontrole (premixovaný vs. nepremixovaný [strednedobo alebo dlhodobo pôsobiaci]) a na východiskovú

hodnotu.

V 52-týždňovom skúšaní porovnávajúcom 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 HbA_{1c} podobný glipizidu (-0,7 % priemerná zmena oproti východiskovým hodnotám v 52. týždni, pričom východisková hodnota HbA_{1c} 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 ≤ 5 mg/deň počas skúšania. 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 tomto skúšaní 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 (32,0 %).

24-týždňové placebo kontrolované skúšanie zahŕňajúce 660 pacientov bolo navrhnuté tak, aby vyhodnotilo inzulín šetriacu účinnosť a bezpečnosť sitagliptínu (100 mg raz denne) pridaného k inzulínu glargín s metformínom (najmenej 1 500 mg) alebo bez metformínu počas intenzifikácie liečby inzulínom. Medzi pacientmi užívajúcimi metformín bola východisková hodnota HbA_{1c} 8,70 % a východisková dávka inzulínu bola 37 IU/deň. Pacienti boli poučení, aby titrovali dávku inzulínu glargín 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 placebo 24 IU/deň. Zníženie HbA_{1c} u pacientov liečených sitagliptínom, metformínom a inzulínom bolo -1,35 % v porovnaní s -0,90 % u pacientov liečených placebo, 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 placebo, 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 závažnej hypoglykémie.

Metformín

Mechanizmus účinku

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, ktorý znižuje bazálnu aj postprandiálnu hladinu glukózy v plazme. Nestimuluje sekréciu inzulínu a preto nespôsobuje hypoglykémiu.

Metformín môže účinkovať troma 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 v terapeutických dávkach v kontrolovaných strednodobých alebo dlhodobých klinických skúšaniach: metformín znižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a trigacylglycerolov.

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

- signifikantné zníženie absolútneho rizika akejkoľvek komplikácie súvisiacej s diabetom v

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

TECOS bolo randomizované skúšanie u 14 671 pacientov v populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat) s HbA_{1c} $\geq 6,5$ až 8,0 % so stanoveným KV ochorením, ktorí dostávali sitagliptín (7 332) 100 mg denne (alebo 50 mg denne ak východisková eGFR bola ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m²) alebo placebo (7339) pridané k bežnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardy pre HbA_{1c} a KV rizikové faktory. Do skúšania neboli zaradení pacienti s eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Populácia skúšania zahŕňala 2 004 pacientov vo veku ≥ 75 rokov a 3 324 pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

Počas trvania skúšania bol celkový odhadovaný priemerný (SD) rozdiel v HbA_{1c} 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 zlyhávania srdca.

Po mediáne sledovania 3 roky, sitagliptín pridaný k bežnej starostlivosti, nezvýšil riziko hlavných kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí alebo riziko hospitalizácie z dôvodu zlyhávania 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			
	n (%)	Výskyt na 100 pacient skych rokov*	n (%)	Výskyt na 100 pacient skych rokov*	Pomer rizika (95 % IS)	Hodno ta p [†]
Analýza v populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat)						
Počet pacientov	7332		7339			
Primárny zložený cieľový ukazovateľ (kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda alebo hospitalizácia)	839 (11.4)	4.1	851 (11.6)	4.2	0,98 (0,89 - 1.08)	< 0.001

z dôvodu nestabilnej angíny pectoris)						
Sekundárny zložený cieľový ukazovateľ (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
Sekundárny výsledok						
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 zlyhávania srdca ‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 - 1,20)	0,983

* Výskyt na 100 patientských rokov je vypočítaný ako $100 \times (\text{celkový počet pacientov} \geq 1 \text{ udalosťou počas hodnoteného obdobia expozície na celkový počet patientských rokov počas obdobia sledovania})$.

† Na základe Coxovho modelu stratifikovaného podľa regiónu. Pre zložené cieľové ukazovatele hodnoty p zodpovedajú testu neinferiority, ktorý mal 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 zlyhávania srdca bola upravená na základe anamnézy zlyhávania srdca pri začatí skúšania.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim kombináciu sitagliptín/metformín 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 HbA_{1c} 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/metformín 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

Jansitin Duo

Štúdia biologickej rovnocennosti u zdravých osôb preukázala, že kombinované tablety Jansitin Duo (sitagliptín/metformínium-chlorid) sú biologicky rovnocenné so súbežným podávaním sitagliptínu a metformínium-chloridu vo forme samostatných tabliet.

Nasledujúce informácie sumarizujú farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv v Jansitine Duo.

Sitagliptín

Absorpcia

Po perorálnom podaní dávky 100 mg zdravým osobám 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 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$, 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_{24h} (c_{max} sa zvýšila viac než úmerne dávke a c_{24h} sa zvýšila o niečo menej než úmerne dávke).

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Po perorálnej dávke [^{14}C] značeného sitagliptínu sa približne 16 % rádioaktívne značeného liečiva vylúčilo vo forme metabolitov sitagliptínu. Šesť metabolitov bolo zistených v stopových hladinách a nepredpokladá sa, že by prispievali k inhibičnému účinku sitagliptínu na DPP-4 v plazme. Štúdie *in vitro* ukazujú, že hlavný enzým zodpovedný za limitovaný metabolizmus sitagliptínu bol CYP3A4, za prispenia 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}C] značeného sitagliptínu zdravým osobám sa približne 100 % podaného rádioaktívne značeného liečiva eliminovalo v stolici (13 %) alebo v moči (87 %) počas jedného týždňa po podaní dávky. Zdanlivý terminálny $t_{1/2}$ po podaní perorálnej dávky 100 mg sitagliptínu bol približne 12,4 hodiny.

Sitagliptín sa iba minimálne kumuluje po opakovanom podaní. Renálny klírens bol približne 350 ml/min.

Eliminácia sitagliptínu sa uskutočňuje primárne prostredníctvom renálneho vylučovania a zahŕňa aktívnu tubulárnu sekréciu. Sitagliptín je substrátom ľudského transportéra organických aniónov 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 ($\text{IC}_{50} = 160 \mu\text{M}$) alebo P-glykoproteínom (až do $250 \mu\text{M}$). V klinickom skúšaní 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 osôb a u pacientov s diabetom 2. typu.

Porucha funkcie obličiek

Uskutočnilo sa otvorené skúšanie 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 osobami ako kontrolnou skupinou. Do skúšania 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 osobami ako kontrolnej skupiny bola plazmatická AUC sitagliptínu zvýšená približne 1,2-násobne u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} \geq 60$ až < 90 ml/min) a 1,6-násobne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} \geq 45$ až < 60 ml/min). Vzhľadom na to, že zvýšenia tohto rozsahu nie sú klinicky významné, nie je u týchto pacientov potrebná úprava dávky.

Plazmatická AUC sitagliptínu bola zvýšená približne 2-násobne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} \geq 30$ až < 45 ml/min) a približne 4-násobne u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} < 30$ 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 závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre ≤ 9) nie je potrebná úprava dávky sitagliptínu. U pacientov so závažnou 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 závažná 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 pacienti (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 g. So sitagliptínom sa neuskutočnili žiadne skúšania 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). Podľa súhrnnej analýzy farmakokinetických údajov zo skúšaní I. fázy a analýzy farmakokinetických údajov z populačných skúšaní I. a II. fázy nemali tieto charakteristiky klinicky žiadny významný vplyv na farmakokinetiku sitagliptínu.

Metformín

Absorpcia

Po podaní perorálnej dávky metformínu sa t_{max} dosiahne za 2,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť tablety 500 mg metformínu je u zdravých osôb približne 50 – 60 %. Po perorálnej dávke bolo v stolici vylúčených 20 – 30 % neabsorbovanej frakcie.

Po perorálnom podaní je absorpcia metformínu saturovateľná a neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu je nelineárna. Pri obvyklých dávkach a dávkovacích

schémach metformínu sa rovnovážne plazmatické koncentrácie dosiahnu za 24 - 48 hodín a sú zvyčajne nižšie ako 1 µg/ml. V kontrolovaných klinických skúšaniach maximálne plazmatické koncentrácie (c_{max}) metformínu neprekročili 5 µg/ml, a to ani pri maximálnych dávkach.

Potrava znižuje rozsah a mierne spomaľuje absorpciu metformínu. Po podaní dávky 850 mg sa pozorovala o 40 % nižšia maximálna plazmatická koncentrácia, 25 % pokles AUC a predĺženie času dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie o 35 minút. Klinický význam tohto poklesu nie je známy.

Distribúcia

Väzba na plazmatické proteíny je zanedbateľná. Metformín preniká 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 neboli identifikované žiadne metabolity.

Eliminácia

Renálny klírens metformínu je > 400 ml/min, čo poukazuje na to, že metformín je eliminovaný glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnej dávke je zdanlivý terminálny eliminačný polčas približne 6,5 hodiny. Pri poruche funkcie obličiek je renálny klírens znížený proporcionálne ku klírensu kreatinínu, a preto je eliminačný polčas predĺžený, čo vedie k zvýšeným plazmatickým koncentráciám metformínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

S Jansitinom Duo sa neuskutočnili žiadne štúdie na zvieratách.

V 16-týždňových štúdiách, v ktorých boli psy liečené buď samotným metformínom alebo kombináciou metformínu a sitagliptínu, sa nepozorovala žiadna ďalšia toxicita tejto kombinácie. Hladina, pri ktorej sa nepozorovali nepriaznivé 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 hladina bez pozorovaného účinku 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 hladina bez pozorovaného účinku pre tento nález bola 58-krát vyššia vychádzajúc zo 14-dňovej štúdie na potkanoch. 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 hladina bez pozorovaného účinku 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 hladine bez pozorovaného účinku) 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 štúdii vývinu 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. Toxicita u matiek 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 laktujúcich potkanov (pomer mlieko/plazma: 4:1).

Metformín

Predklinické údaje pre metformín 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

povidón (K29/32)
mikrokryštalická celulóza PH 102
krospovidón
stearyl-fumarát sodný

Filmový obal

polyvinylalkohol E1203
oxid titaničitý E171
makrogol 3350 E1521
mastenec E553b
červený oxid železitý E172
čierny oxid železitý E172

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC-PVDC/hliníkové blistre. Balenia po 28, 30, 56, 60, 196 a 200 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 REGISTRÁCII

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

18/0015/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. januára 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025