

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ansifora Duo 50 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 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, oválne, podlhovasté, bikonvexné, filmom obalené tablety v tvare kapsuly (21 mm dlhé a 8 mm široké).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pre dospelých pacientov s diabetom mellitus 2. typu:

Ansifora Duo je indikovaná ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie pre pacientov nedostatočne kontrolovaných ich maximálnou tolerovanou dávkou samotného metformínu alebo pacientov, ktorí už sú liečení kombináciou sitagliptínu a metformínu.

Ansifora Duo je indikovaná v kombinácii s derivátmi sulfonylmočoviny (t.j. trojkombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu pre pacientov nedostatočne kontrolovaných ich maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a derivátov sulfonylmočoviny.

Ansifora Duo je indikovaná ako trojkombinačná liečba s agonistom gama-receptora aktivovaného proliferátorom peroxizómu (PPAR γ) (t.j. tiazolidíndiónom) ako doplnok k diéte a cvičeniu pre pacientov nedostatočne kontrolovaných ich maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a agonistu PPAR γ .

Ansifora Duo je tiež indikovaná ako podporná liečba k inzulínu (t.j. trojkombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie pre pacientov, u ktorých stabilná samotná dávka inzulínu a metformínu neposkytuje dostatočnú kontrolu glykémie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

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

U pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálnou tolerovanou dávkou metformínu v monoterapii

U pacientov nedostatočne kontrolovaných samotným metformínom má zvyčajná začiatková dávka zabezpečiť sitagliptín v dávke 50 mg dvakrát denne (celková denná dávka 100 mg) plus dávku metformínu, ktorú už pacient užíva.

U pacientov, ktorí prechádzajú zo súbežného podávania sitagliptínu a metformínu

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

U pacientov nedostatočne kontrolovaných duálnou kombinovanou liečbou s maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a derivátmi sulfonylmočoviny

Dávka má zabezpečiť sitagliptín v dávke 50 mg dvakrát denne (celková denná dávka 100 mg) a metformín v dávke podobnej, aká sa užíva doteraz. Keď sa Ansifora Duo užíva 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 duálnou kombinovanou liečbou s maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a PPAR γ agonistu

Dávka má zabezpečiť sitagliptín v dávke 50 mg dvakrát denne (celková denná dávka 100 mg) a metformín v dávke podobnej, aká sa užíva doteraz.

U pacientov nedostatočne kontrolovaných duálnou kombinovanou liečbou s inzulínom a maximálnou tolerovanou dávkou metformínu

Dávka má zabezpečiť sitagliptín v dávke 50 mg dvakrát denne (celková denná dávka 100 mg) a metformín v dávke podobnej, aká sa užíva doteraz. Keď sa Ansifora Duo užíva v kombinácii s inzulínom, môže byť potrebná nižšia dávka inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Pre rôzne dávky metformínu sú dostupné lieky od iných farmaceutických spoločností 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 pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie [GFR] $\geq$ 60 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávky. 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 hodnotiť častejšie, napr. každých 3 – 6 mesiacov.

Maximálnu dennú dávku metformínu je optimálne potrebné rozdeliť na 2 – 3 denné dávky. Pred zvážením 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).

Ak nie je dostupná príslušná sila Ansifory Duo, namiesto fixnej kombinácie sa majú použiť jednotlivé monozložky.

GFR ml/min	Metformín	Sitagliptín
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

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

Staršie osoby

Vzhľadom na to, že metformín a sitagliptín sa vylučujú obličkami, Ansifora Duo sa má so stúpajúcim vekom používať s opatnosťou. Monitorovanie funkcie obličiek je potrebné pri prevencii laktátovej acidózy spojenej s metformínom, obzvlášť u starších osôb (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

Ansifora Duo je kontraindikovaná 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 zlyhaním 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:
 - zlyhanie 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

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

Akútna pankreatitída

Použitie inhibítorov DPP-4 bolo spojené s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. Pacienti majú byť informovaní o typickom príznaku akútnej pankreatitídy: pretrvávajúca silná bolesť brucha. Po ukončení podávania 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, podávanie Ansifory Duo a ostatných potenciálne

podozrivých liekov sa má ukončiť; ak je akútna pankreatitída potvrdená, Ansifora 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 kardiorepiračnom 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 nesteroidné protizápalové lieky (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*, 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 ošetrenie. 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.

Pacienti so známymi mitochondriálnymi ochoreniami alebo s podozrením na ne:

U pacientov so známymi mitochondriálnymi ochoreniami, ako je syndróm mitochondriálnej encefalopatie s laktátovou acidózou a 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 kvôli riziku exacerbácie 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 začatí liečby (pozri časť 4.2). Ansifora Duo je kontraindikovaná u pacientov s GFR < 30 ml/min a v prípade výskytu stavov, pri ktorých dochádza k zmene funkcie obličiek, je potrebné ju dočasne prestať podávať (pozri časť 4.3).

Hypoglykémia

Pacienti dostávajúci Ansiforu Duo v kombinácii s derivátmi sulfonylmočoviny alebo s inzulínom môžu mať riziko hypoglykémie. Z tohto dôvodu môže byť potrebné zníženie dávky derivátov 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 choroby 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 Ansiforou 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 Ansifory Duo sa má ukončiť.

Chirurgický zákrok

Podávanie Ansifory Duo sa musí prerušiť 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 funkcia obličiek bola opätovne vyhodnotená so zistením, že je stabilná.

Podanie jódovanej kontrastnej látky

Intravaskulárne podávanie 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 Ansifory Duo a v podávaní pokračovať nie skôr ako po uplynutí minimálne 48 hodín za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne vyhodnotená so zistením, že je stabilná (pozri časti 4.3 a 4.5).

Zmena klinického stavu u pacientov s dosiaľ kompenzovaným diabetom 2. typu

Pacienta s dosiaľ dobre kompenzovaným diabetom 2. typu pomocou Ansifory Duo, u ktorého sa objavia laboratórne abnormality alebo klinické ochorenie (obzvlášť nejasné a ťažko definovateľné ochorenie), je potrebné urýchlene vyšetriť na dôkaz ketoacidózy alebo laktátovej acidózy. Vyšetrenie má zahŕňať elektrolyty a ketóny v sére, glukózu v krvi a ak je indikované, pH krvi, hladiny laktátu, pyruvátu a metformínu. Ak sa vyskytne ktorákoľvek forma acidózy, liečba sa musí okamžite ukončiť a začať s ďalšími primeranými nápravnými opatreniami.

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 metformínom a sitagliptínom sa neuskutočnili; takéto skúšania sa však vykonali s jednotlivými liečivami, so 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 poruchy funkcie pečene.

Jódované kontrastné látky

Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa podávanie Ansifory 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 angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretík, obzvlášť slučkových diuretík. Ak sa začína používať alebo sa používa takýto liek v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladné monitorovanie funkcie obličiek.

Súbežné užívanie liečiv, ktoré interferujú so spoločnými renálnymi tubulárnymi transportnými systémami podieľajúcimi sa na renálnej eliminácii metformínu (napr. inhibítory organického kationového transportéra-2 [OCT2]/proteínu extrudujúceho mnohé liečivá a toxíny [*multidrug and toxin extrusion*, MATE], ako sú ranolazín, vandetanib, dolutegravir a cimetidín), môže zvýšiť systémovú expozíciu metformínu a riziko laktátovej acidózy. Je potrebné 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), beta₂-agonisty a diuretiká majú vnútornú hyperglykemickú aktivitu. Pacient má byť informovaný a má sa častejšie sledovať hladina 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 ukončení jeho podávania.

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

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.

Skúšania *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 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.

Transportné skúšania *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: Uskutočnilo sa skúšanie 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 podaní 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 izoenzy my CYP450. V klinických skúšaní sitagliptín významne nezmenil farmakokinetiku metformínu, glyburidu, simvastatínu, rosiglitazónu, warfarínu alebo perorálnych kontraceptív a poskytol *in vivo* dôkaz o slabšej 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 reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach sitagliptínu (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 s ohľadom na graviditu, embryonálny alebo fetálny vývin, pôrod alebo postnatálny vývin (pozri tiež časť 5.3).

Ansifora Duo sa nesmie používať počas gravidity. Ak chce pacientka otehotnieť alebo ak otehotnie počas liečby Ansiforou Duo, 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 jednotlivými liečivami tohto lieku 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. Ansifora Duo sa preto nesmie používať u žien, ktoré dojčia (pozri časť 4.3).

Fertilita

Údaje u zvierat nenaznačujú vplyv liečby sitagliptínom na fertilitu mužov a žien. Údaje u ľudí chýbajú.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ansifora Duo nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel 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 Ansifora Duo používa v kombinácii s derivátmi sulfonylmočoviny alebo s inzulínom.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

S tabletami metformínu a sitagliptínu sa nevykonali žiadne terapeutické klinické skúšania, preukázala sa však bioekvivalencia metformínu a sitagliptínu 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 %).

Sitagliptín a metformín

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú vymenované nižšie podľa tried orgánových systémov s použitím preferovaných termínov podľa MedDRA a absolútnej frekvencie (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 skúšaniach so samotným sitagliptínom a metformínom a pri používaní lieku po uvedení na trh

Nežiaduca reakcia	Frekvencia nežiaducej reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	

trombocytopenia	zriedkavé
Poruchy imunitného systému	
reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických odpovedí ^{*,†}	frekvencia neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	
hypoglykémia [†]	časté
Poruchy nervového systému	
Somnolencia	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
intersticiálne ochorenie 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 ochorenia vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu ^{*,†}	frekvencia neznáme
bulózny 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 skúšanie 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 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 skúšaniach 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 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). 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 skúšaniach s metformínom a sitagliptínom 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 (KV) 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 s úmyslom liečiť (*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 s úmyslom liečiť (*intention-to-treat*) bol medzi pacientmi, ktorí na začiatku používali inzulín a/alebo deriváty 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 deriváty 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 QTc, ktoré sa nepovažovalo za klinicky významné. V klinických skúšaníach nie sú žiadne skúsenosti s dávkami vyššími ako 800 mg. V skúšaníach I. fázy s opakovanými dávkami sa pri sitagliptíne v dávkach do 600 mg denne podávaných po dobu do 10 dní, ani v dávkach 400 mg denne podávaných po dobu 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 skúšaníach 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, zaviesť podpornú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Ansifora Duo kombinuje dve antihyperglykemické liečivá s komplementárnym mechanizmom účinku na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov s diabetom 2. typu: sitagliptínium-chlorid, 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. Inhibitory 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 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1) a glukózo-dependentného inzulínotropného polypeptidu (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*, 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 betabuniek. 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 gama-receptora aktivovaného peroxizómovým proliferátorom (PPAR γ), 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 podával ako monoterapia alebo v kombinovanej liečbe u dospelých pacientov s diabetom 2. typu.

V klinických skúšaníach zlepšil sitagliptín v monoterapii kontrolu glykémie a významne znížil hemoglobín A_{1c} (HbA_{1c}) a glukózu nalačno a po jedle. Zníženie plazmatickej glukózy nalačno (*fasting plasma glucose*, 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 hodnôt náhradných ukazovateľov funkcie betabuniek zahŕňajúcich HOMA-β (*Homeostasis Model Assessment-β*), pomer proinzulínu k inzulínu a meranie odpovede betabuniek z tolerančného testu jedla s častým odberom vzoriek.

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, poskytol sitagliptín v porovnaní s placebom významné 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 užívajúcich placebo podobná.

V 24-týždňovom placebom kontrolovanom faktoriálnom skúšaní začiatkovej liečby poskytol sitagliptín 50 mg dvakrát denne v kombinácii s metformínom (500 mg alebo 1 000 mg dvakrát denne) v porovnaní s monoterapiou oboch liečiv významné 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 derivátmi 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 významné 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 PPAR γ agonistom

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 významné 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 (strednodobo/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 poskytlo 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 skúšaníach 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)
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)
Začiatočná liečba (dvakrát denne) [%] : sitagliptín 50 mg + metformín 500 mg (n = 183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8; -1,3)
Začiatočná 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.

[%] HbA_{1c} (%) v 24. týždni.

[¶] HbA_{1c} (%) v 26. týždni.

[§] Priemer najmenších štvorcov upravený na použitie inzulínu pri kontrole 1 (premixovaný vs nepremixovaný [strednodobo 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 telesnej hmotnosti (+1,1 kg) u pacientov, ktorým bol podávaný glipizid. V tomto skúšaní bol pomer proinzulínu k inzulínu, ukazovateľ 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 placebom 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 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 užívajúcich 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 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 proti 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 hypoglykémiu.

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 skúšaniach: 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:

- 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 terapiou derivátmi sulfonylmočoviny a monoterapiou inzulínom (40,1 prípadov/1 000 patientskych rokov), $p = 0,0034$,
- signifikantné 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, $p = 0,017$,
- signifikantné 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 terapiou derivátmi sulfonylmočoviny a monoterapiou inzulínom 18,9 prípadov/1 000 patientskych rokov ($p = 0,021$),
- signifikantné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 prípadov/1 000 patientskych rokov, samotná diéta 18 prípadov/1 000 patientskych rokov, ($p = 0,01$).

TECOS bola randomizovaná štúdia u 14 671 pacientov v populácii s úmyslom liečiť (*intention-to-treat population*) 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 (7 339) pridané k bežnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardy pre HbA_{1c} a KV rizikové faktory. Do štúdie neboli zaradení pacienti s eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Populácia štúdie 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 štúdie 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 primárneho cieľového ukazovateľa; 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 [†]
	n (%)	Výskyt na 100 paciento-rokov*	n (%)	Výskyt na 100 paciento-rokov*		
Analýza v populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat)						
Počet pacientov	7 332		7 339		0,98 (0,89 – 1,08)	<0,001
Primárny zložený cieľový ukazovateľ (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		
Sekundárny zložený cieľový ukazovateľ (Kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6		
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 zlyhania 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 $100 \times (\text{celkový počet pacientov s} \geq 1 \text{ udalosťou počas hodnoteného obdobia expozície na celkový počet patientských rokov počas obdobia sledovania})$.

† Na základe Coxovho modelu stratifikovaného podľa regiónu. Pre zložené cieľové ukazovatele hodnoty p zodpovedajú testu neinferiority 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 skúšaní s referenčným liekom obsahujúcim kombináciu sitagliptínu/metformínu 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 skúšaniach počas 54 týždňov. Pridanie sitagliptínu (podávaný ako sitagliptín + metformín alebo sitagliptín + metformín s predĺženým uvoľňovaním (*extended release*, XR)) sa porovnávalo s pridaním placebo k metformínu alebo metformínu XR.

Hoci združená analýza týchto dvoch skúšaní v 20. týždni preukázala superioritu zníženia HbA_{1c} pre sitagliptín + metformín/sitagliptín + metformín XR oproti metformínu, výsledky z jednotlivých skúšaní boli nekonzistentné. Okrem toho vyššia účinnosť sitagliptínu + metformín/sitagliptínu + metformín XR v porovnaní s metformínom sa nepozorovala v 54. týždni. Preto sa Ansifora Duo 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

Metformín a sitagliptín

Štúdia bioekvivalencie u zdravých osôb preukázala, že kombinované tablety metformínu a sitagliptínu sú bioekvivalentné so súbežným podávaním sitagliptínu a metformínium-chloridu vo forme samostatných tabliet.

Nasledujúce informácie odrážajú farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv Ansifory Duo.

Sitagliptín

Absorpcia

Po perorálnom podaní 100 mg dávky 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 (*area under the curve*) 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 k dávke. Dávková proporionalita sa nestanovila pre C_{max} a c_{24h} (C_{max} sa zvýšila viac než úmerne k dávke a c_{24h} sa zvýšila o niečo menej než úmerne k 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 predstavuje menej dôležitú cestu. Približne 79 % sitagliptínu sa vylúči nezmenených v moči.

Po perorálnej dávke [^{14}C] 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 inhibičnej aktivite sitagliptínu na DPP-4 v plazme. Skúšania *in vitro* ukazujú, že hlavný enzým zodpovedný za limitovaný metabolizmus sitagliptínu bol CYP3A4, s prispením 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] 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 100 mg perorálnej dávky sitagliptínu bol približne 12,4 hodiny. Sitagliptín sa iba minimálne kumuluje po opakovaných 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 pre transportéry 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 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 kontrolnými osobami. 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 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 závažnou 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 závažnou poruchou funkcie obličiek ($GFR \geq 30$ až < 45 ml/min) a približne 4-násobne u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($GFR < 30$ ml/min), vrátane pacientov s ESRD na hemodialýze. Sitagliptín bol mierne odstránený hemodialýzou (13,5 % počas 3- až 4-hodinovej hemodialýzy so začiatkom 4 hodiny po podaní dávky).

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.

Staršie osoby

Nie je potrebná úprava dávky v závislosti od veku. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy I. a II. fázy skúšania vek nemal klinicky významný vplyv na farmakokinetiku sitagliptínu. Staršie osoby (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. U pediatrických pacientov vo veku < 10 rokov sa neuskutočnili žiadne skúšania so sitagliptínom.

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 skúšania a z populačnej farmakokinetickej analýzy I. a II. fázy skúšania.

Metformín

Absorpcia

Po podaní perorálnej dávky metformínu sa t_{max} dosiahne za 2,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť 500 mg tablety 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 saturateľná 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 $\mu\text{g/ml}$. V kontrolovaných klinických skúšaniach maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) metformínu neprekročili 5 $\mu\text{g/ml}$, a to ani pri maximálnych dávkach.

Jedlo znižuje rozsah a mierne spomaľuje absorpciu metformínu. Po podaní 850 mg dávky 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 Vd 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 metformínom a sitagliptínom 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 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 expozíčných hodnotách 58-krát vyšších, ako je expozíčná hladina u ľudí, pričom žiaden účinok nebol zistený pri 19-násobku expozíčnej hladiny u ľudí. Pri expozíciách 67-krát vyšších, ako sú klinické expozíčné hladiny, sa u potkanov pozorovali abnormality rezákov, pričom najvyššia hladina bez účinku pre tento nález bola 58-krát vyššia vychádzajúc zo 14-dňovej štúdie u potkanov. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy. Prechodné fyzické prejavy 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 expozíčných 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 expozíčná hladina u ľudí. Zistilo sa, že najvyššia hladina bez účinku pre tieto nálezy je 6-násobok klinickej expozíčnej 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 expozíčných hladinách 58-násobne vyšších, ako je expozíčná 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 najvyššej hladiny bez 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 vývinovej štúdii 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 expozíčným hladinám vyšším, ako je 29-násobok expozíčných hladín u ľudí. U králikov sa pozorovala toxicita matiek pri viac ako 29-násobku expozíčných 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 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

mikrokryštalická celulóza (E460)
povidón K29/32 (E1201)
laurylsíran sodný
stearyl-fumarát sodný

Filmový obal

polyvinylalkohol
makrogol 3350
mastenec (E553b)
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

21 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nepriehľadné blistre (PVC/PE/PVDC a hliník).

Balenia po 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 filmom obalených tabliet, viacnásobné balenia obsahujúce 196 (2 balenia po 98) a 168 (2 balenia po 84) filmom obalených tabliet. Balenie 50 x 1 filmom obalená tableta v perforovanom blistri s jednotlivými dávkami.

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

Vipharm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłów 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

18/0001/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. januára 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2025