

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Sitagliptin IASIS 25 mg/ml perorálny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý 1 ml perorálneho roztoku obsahuje monohydrát sitagliptínium-chloridu, čo zodpovedá 25 mg sitagliptínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Metyl-parahydroxybenzoát, sodná soľ (E219): 2 mg v 1 ml

Benzylalkohol (E1519): 0,02 mg v 1 ml

Etanol (E1510): 0,055 mg v 1 ml čo zodpovedá 0,006 ml piva alebo 0,002 ml vína na dávku (4 ml).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Mierne opalescencný, takmer biely perorálny roztok s vôňou lesného ovocia.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Dospelým pacientom s diabetom mellitus 2. typu je Sitagliptin IASIS indikovaný na zlepšenie kontroly glykémie:

ako monoterapia

- u pacientov nedostatočne kontrolovaných samotnou diétou a cvičením, pre ktorých nie je vhodný metformín z dôvodu kontraindikácií alebo intolerancie.

ako duálna perorálna liečba v kombinácii

- s metformínom, keď diéta a cvičenie plus samotný metformín nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie.
- s derivátmi sulfonfylmočoviny, keď diéta a cvičenie plus maximálna tolerovaná dávka samotných derivátov sulfonfylmočoviny nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie a keď z dôvodu kontraindikácií alebo intolerancie nie je vhodný metformín.
- s agonistom gama receptora aktivovaného proliferátorom peroxizómu (PPAR $\gamma$ ) (t. j. tiazolidindiónom), keď je vhodné použiť PPAR $\gamma$  agonistu a keď diéta a cvičenie plus samotný PPAR $\gamma$  agonista nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie.

ako trojitá perorálna liečba v kombinácii

- s derivátmi sulfonfylmočoviny a metformínom, keď diéta a cvičenie plus duálna liečba týmito liekmi nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie.
- s PPAR $\gamma$  agonistom a metformínom, keď je použitie PPAR $\gamma$  agonistu vhodné a keď diéta a cvičenie plus duálna liečba týmito liekmi nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie.

Sitagliptin IASIS je tiež indikovaný ako prídavná liečba k inzulínu (s metformínom alebo bez metformínu), keď diéta a cvičenie plus stabilná dávka inzulínu nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Dávka je 100 mg (4 ml perorálneho roztoku) sitagliptínu jedenkrát denne. Pri použití v kombinácii s metformínom a/alebo PPAR $\gamma$  agonistom sa má dávka metformínu a/alebo PPAR $\gamma$  agonistu zachovať a Sitagliptin IASIS podávať súbežne.

Keď sa Sitagliptin IASIS používa v kombinácii s derivátmi sulfonfylmočoviny alebo s inzulínom, môže sa zväziť nižšia dávka derivátov sulfonfylmočoviny alebo inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Ak sa vynechá dávka lieku Sitagliptin IASIS, má sa užiť hneď, ako si na to pacient spomenie. V ten istý deň sa nesmie užiť dvojnásobná dávka.

### Osobitné skupiny

#### *Porucha funkcie obličiek*

Pri zvažovaní použitia sitagliptínu v kombinácii s ďalším antidiabetickým liekom sa majú overiť jeho podmienky použitia u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

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

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

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR  $\geq 30$  až  $< 45$  ml/min) je dávka lieku Sitagliptin IASIS 50 mg (2 ml perorálneho roztoku) raz denne.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR  $\geq 15$  až  $< 30$  ml/min) alebo v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (*end-stage renal disease*, ESRD) (GFR  $< 15$  ml/min), vrátane pacientov vyžadujúcich hemodialýzu alebo peritoneálnu dialýzu je dávka lieku Sitagliptin IASIS 25 mg (1 ml perorálneho roztoku) raz denne. Liečba sa môže podávať bez ohľadu na načasovanie dialýzy.

Vzhľadom na úpravu dávkovania na základe činnosti obličiek sa pred začiatkom podávania lieku Sitagliptin IASIS a pravidelne potom odporúča hodnotenie činnosti obličiek.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. Sitagliptin IASIS sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a je u nich potrebná opatrnosť (pozri časť 5.2).

Vzhľadom na to, že sitagliptín sa vylučuje primárne obličkami, nepredpokladá sa, že ťažká porucha funkcie pečene bude mať vplyv na farmakokinetiku sitagliptínu.

#### *Staršie osoby*

Nie je potrebná úprava dávky v závislosti od veku.

#### *Pediatrická populácia*

Sitagliptín sa nemá používať u detí a dospievajúcich vo veku 10 až 17 rokov kvôli nedostatočnej účinnosti.

Aktuálne dostupné údaje sú popísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2. Sitagliptín sa neskúmal u pediatrických pacientov mladších ako 10 rokov.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Sitagliptin IASIS sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

### **4.3 Kontraindikácie**

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

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

#### Všeobecné

Sitagliptin IASIS sa nesmie používať u pacientov s diabetom 1. typu alebo na liečbu diabetickej 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 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, Sitagliptin IASIS a ostatné potenciálne podozrivé lieky sa majú vysadiť; ak je akútna pankreatitída potvrdená, Sitagliptin IASIS sa nemá začať znova podávať.

U pacientov s pankreatitídou v anamnéze je potrebná opatrnosť.

#### Hypoglykémia pri použití v kombinácii s inými antihyperglykemickými liekmi

V klinických skúšaníach s liekom Sitagliptin IASIS ako monoterapiou a ako súčasťou kombinovanej liečby liekmi, o ktorých nie je známe, že spôsobujú hypoglykémiu (t. j. metformín a/alebo PPAR $\gamma$  agonista), bol výskyt hypoglykémie hlásenej pri sitagliptíne podobný výskytu u pacientov užívajúcich placebo. Hypoglykémia bola pozorovaná, keď bol sitagliptín použitý v kombinácii s inzulínom alebo derivátom sulfonylmočoviny. Preto sa z dôvodu zníženia rizika hypoglykémie môže zvážiť nižšia dávka derivátov sulfonylmočoviny alebo inzulínu (pozri časť 4.2).

#### Porucha funkcie obličiek

Sitagliptín sa vylučuje obličkami. Na dosiahnutie plazmatických koncentrácií sitagliptínu, ktoré sú podobné plazmatickým koncentráciám u pacientov s normálnou funkciou obličiek, sa u pacientov s GFR < 45 ml/min, ako aj u pacientov s ESRD vyžadujúcimi hemodialýzu alebo peritoneálnu dialýzu, odporúčajú nižšie dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pri zvažovaní použitia sitagliptínu v kombinácii s ďalším antidiabetickým liekom sa majú overiť jeho podmienky použitia u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

#### 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 nasadení liečby, pričom niektoré hlásenia sa vyskytli po prvej dávke. Ak je podozrenie na reakciu z precitlivenosti, liečba s liekom Sitagliptin IASIS sa má prerušiť. Majú sa vyhodnotiť iné možné príčiny udalosti a má sa začať alternatívna liečba diabetu.

#### Bulózny pemfigoid

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

Tento liek obsahuje:

Metyl-parahydroxybenzoát, sodná soľ (E219): 2 mg v 1 ml. Môže vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

Benzylalkohol (E1519): 0,02 mg v 1 ml. Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie. U osôb s poruchou funkcie pečene a obličiek a u tehotných a dojčiacich žien je potrebné vziať do úvahy riziko akumulácie a toxicity (metabolická acidóza).

Etanol (E1510): 0,055 mg v 1 ml čo zodpovedá 0,006 ml piva alebo 0,002 ml vína na dávku (4 ml). Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

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

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

##### Účinky iných liekov na sitagliptín

Klinické údaje uvedené nižšie poukazujú na to, že riziko klinicky významných interakcií pri súbežnom podávaní iných liekov je nízke.

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

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

**Metformín:** Súbežné podávanie opakovaných dávok 1 000 mg metformínu dvakrát denne a 50 mg sitagliptínu významne nezmenilo farmakokinetiku sitagliptínu u pacientov s diabetom 2. typu.

**Cyklosporín:** Uskutočnila sa štúdia na zhodnotenie účinku cyklosporínu, silného inhibítora p-glykoproteínu, na farmakokinetiku sitagliptínu. Súbežné podanie jednorazovej 100 mg perorálnej dávky sitagliptínu a jednorazovej 600 mg perorálnej dávky cyklosporínu zvýšilo AUC sitagliptínu približne o 29 % a  $C_{max}$  sitagliptínu o 68 %. Tieto zmeny vo farmakokinetike sitagliptínu neboli považované 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 po dobu 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, keď sa sitagliptín a digoxín podávajú súbežne.

Údaje *in vitro* naznačujú, že sitagliptín neinhibuje ani neindukuje izoenzýmy CYP450. V klinických štúdiách sitagliptín významne nezmenil farmakokinetiku metformínu, glyburidu, simvastatínu,

rosiglitazónu, warfarínu alebo perorálnych kontraceptív a poskytol *in vivo* dôkaz o slabej tendencii k vyvolaniu 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 (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

Vzhľadom na nedostatok údajov u ľudí sa Sitagliptin IASIS nemá užívať počas gravidity.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa sitagliptín vylučuje do ľudského mlieka. V štúdiách na zvieratách sa zistilo vylučovanie sitagliptínu do materského mlieka. Sitagliptin IASIS sa nemá užívať počas dojčenia.

##### 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

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

Okrem toho majú byť pacienti upozornení na riziko hypoglykémie v prípade, že sa Sitagliptin IASIS používa v kombinácii s derivátmi sulfonylmočoviny alebo s inzulínom.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Boli hlásené závažné nežiaduce reakcie zahŕňajúce pankreatitídu a reakcie z precitlivenosti.

Pri kombinácii s derivátmi sulfonylmočoviny (4,7 % - 13,8 %) a inzulínom (9,6 %) bola hlásená hypoglykémia (pozri časť 4.4).

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

**Tabuľka 1. Frekvencia nežiaducich reakcií zistených v placebom kontrolovaných klinických štúdiách sitagliptínu v monoterapii a pri používaní po uvedení lieku na trh**

| Nežiaduca reakcia                                              | Frekvencia nežiaducej reakcie |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>                     |                               |
| trombocytopénia                                                | zriedkavé                     |
| <b>Poruchy imunitného systému</b>                              |                               |
| reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických odpovedí *,† | frekvencia neznáma            |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>                            |                               |
| hypoglykémia†                                                  | časté                         |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                               |                               |

|                                                                               |                    |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| bolesť hlavy                                                                  | časté              |
| závrat                                                                        | menej časté        |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>                        |                    |
| intersticiálne ochorenie pľúc*                                                | frekvencia neznáma |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>                                    |                    |
| zápcha                                                                        | menej časté        |
| vracanie*                                                                     | frekvencia neznáma |
| akútna pankreatitída*,†,‡                                                     | frekvencia neznáma |
| hemoragická a nekrotizujúca pankreatitída s fatálnym koncom alebo bez neho*,† | frekvencia neznáma |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>                                      |                    |
| pruritus*                                                                     | menej časté        |
| angioedém*,†                                                                  | frekvencia neznáma |
| vyrážka*,†                                                                    | frekvencia neznáma |
| urtikária*,†                                                                  | frekvencia neznáma |
| kožná vaskulitída*,†                                                          | frekvencia neznáma |
| exfoliatívne kožné ochorenia vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu*,†      | frekvencia neznáma |
| bulózný pemfigoid*                                                            | frekvencia neznáma |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>             |                    |
| artralgia*                                                                    | frekvencia neznáma |
| myalgia*                                                                      | frekvencia neznáma |
| bolesť chrbta*                                                                | frekvencia neznáma |
| artropatia*                                                                   | frekvencia neznáma |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>                                      |                    |
| porucha funkcie obličiek*                                                     | frekvencia neznáma |
| akútne zlyhanie obličiek*                                                     | frekvencia neznáma |

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

† Pozri časť 4.4.

‡ Pozri nižšie štúdiu kardiovaskulárnej bezpečnosti TECOS.

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Okrem vyššie popísaných nežiaducich účinkov súvisiacich s liekom, nežiaduce účinky, hlásené bez ohľadu na kauzálnu súvislosť s liečbou a vyskytujúce sa najmenej v 5 % a častejšie u pacientov liečených sitagliptínom, zahŕňali infekciu horných dýchacích ciest a nazofaryngitídu. Ďalšie nežiaduce účinky, hlásené bez ohľadu na kauzálnu súvislosť s liečbou, ktoré sa vyskytli častejšie u pacientov liečených sitagliptínom (nedosahujúce hodnotu 5 %, ale vyskytujúce sa s incidenciou > 0,5 % vyššou v skupine so sitagliptínom ako v kontrolnej skupine), zahŕňali osteoartritídu a bolesť v končatine.

Niektoré nežiaduce reakcie boli pozorované častejšie v štúdiách kombinovaného použitia sitagliptínu s inými antidiabetickými liekmi v porovnaní so štúdiami sitagliptínu v monoterapii. Tieto reakcie zahŕňali hypoglykémiu (frekvencia veľmi časté v kombinácii s derivátmi sulfonfylmočoviny a metformínom), chrípku (časté s inzulínom (s metformínom alebo bez neho)), nauzeu a vracanie (časté s metformínom), plynatosť (časté s metformínom alebo pioglitazónom), zápchu (časté v kombinácii s derivátmi sulfonfylmočoviny a metformínom), periférny edém (časté s pioglitazónom alebo v kombinácii s pioglitazónom a metformínom), somnolenciu a hnačku (menej časté s metformínom) a sucho v ústach (menej časté s inzulínom (s metformínom alebo bez neho)).

#### Pediatrická populácia

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

### *Štúdia 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  $\geq 30$  a  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a 7 339 pacientov, ktorí užívali placebo v populácii podľa liečebného zámeru. Obidve liečby sa pridali k bežnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardy pre HbA<sub>1c</sub> 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 bol medzi pacientmi, ktorí na začiatku používali inzulín a/alebo derivátmi sulfonfylmočoviny, výskyt ťažkej hypoglykémie u pacientov užívajúcich sitagliptín 2,7 % a u pacientov užívajúcich placebo 2,5 %; medzi pacientmi, ktorí na začiatku neužívali inzulín a/alebo deriváty sulfonfylmočoviny bol výskyt ťažkej hypoglykémie u pacientov užívajúcich sitagliptín 1,0 % a u pacientov užívajúcich placebo 0,7 %. Výskyt potvrdených udalostí pankreatitídy bol u pacientov užívajúcich sitagliptín 0,3 % a u pacientov užívajúcich placebo 0,2 %.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanizmus účinku

Sitagliptín IASIS je člen skupiny perorálnych antihyperglykemických látok nazývaných inhibítory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4). Zlepšenie glykemickej kontroly pozorované pri tomto lieku môže byť sprostredkované zvýšením hladín aktívnych inkretínových hormónov. Inkretínové hormóny vrátane glukagónu podobného peptidu-1 (GLP-1) a glukózo-dependentného inzulínotropného polypeptidu (GIP) sa uvoľňujú črevom počas dňa a hladiny sa zvyšujú v odpovedi na jedlo. 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 intracelulárnymi signálnymi dráhami zahŕňajúcimi cyklický AMP.

Liečba s GLP-1 alebo s inhibítormi DPP-4 na zvieracích modeloch diabetu 2. typu preukázala zlepšenie odpovede beta buniek na glukózu a stimuláciu biosyntézy a uvoľňovania inzulínu. Pri vyšších hladinách

inzulínu sa zvyšuje vychytávanie glukózy tkanivami. GLP-1 navyše znižuje sekréciu glukagónu z pankreatických alfa buniek. Znížené koncentrácie glukagónu spolu s vyššími hladinami inzulínu vedú k zníženiu tvorby hepatálnej glukózy, čo vedie k zníženiu hladín glukózy v krvi. Účinky GLP-1 a GIP sú závislé od glukózy, teda keď je koncentrácia glukózy v krvi nízka, stimulácia uvoľňovania inzulínu a potlačanie sekrécie glukagónu prostredníctvom GLP-1 sa nepozoruje. Pri GLP-1 aj GIP je stimulácia sekrécie inzulínu zvýšená, keď glukóza stúpne nad normálne koncentrácie. Ďalej, GLP-1 neoslabuje normálnu glukagónovú odpoveď na hypoglykémiu. Aktivita GLP-1 a GIP je obmedzená enzýmom DPP-4, ktorý rýchlo hydrolyzuje inkretínové hormóny na inaktívne látky. Sitagliptín zabraňuje hydrolýze inkretínových hormónov enzýmom DPP-4, dôsledkom čoho zvyšuje plazmatické koncentrácie aktívnych foriem GLP-1 a GIP. Zvyšovaním hladiny aktívnych inkretínov sitagliptín zvyšuje uvoľňovanie inzulínu a znižuje hladiny glukagónu v závislosti od glukózy. U pacientov s diabetom 2. typu s hyperglykémiou viedli tieto zmeny v hladinách inzulínu a glukagónu k zníženiu hemoglobínu A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) a zníženiu koncentrácií glukózy nalačno a po jedle. Od glukózy závislý mechanizmus sitagliptínu sa líši od mechanizmu derivátov sulfonfylmočoviny, ktoré zvyšujú sekréciu inzulínu, aj keď sú hladiny glukózy nízke a môžu u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a u zdravých osôb viesť k hypoglykémii. Sitagliptín je silný a vysoko selektívny inhibítor enzýmu DPP-4 a pri terapeutických koncentráciách neinhibuje blízko príbuzné enzýmy DPP-8 alebo DPP-9.

V dvojdnovej štúdii u zdravých osôb zvýšil samotný sitagliptín koncentrácie aktívneho GLP-1, kým samotný metformín zvýšil koncentrácie aktívneho a celkového GLP-1 v podobnom rozsahu. Súbežné podávanie sitagliptínu a metformínu malo aditívny účinok na koncentrácie aktívneho GLP-1. Sitagliptín, ale nie metformín, zvýšil koncentrácie aktívneho GIP.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Sitagliptín celkovo zlepšil kontrolu glykémie, keď sa použil v monoterapii alebo v kombinovanej liečbe dospelých pacientov s diabetom 2. typu (pozri Tabuľku 2).

Uskutočnili sa dve štúdie na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti sitagliptínu v monoterapii. Liečba sitagliptínom v dávke 100 mg raz denne v monoterapii zaistila v dvoch štúdiách, jednej v trvaní 18 a druhej 24 týždňov, oproti placebo významné zlepšenia HbA<sub>1c</sub>, plazmatickej glukózy nalačno (FPG) a glukózy po jedle po 2 hodinách (2-hodinová PPG). Pozorovalo sa zlepšenie zástupných markerov funkcie beta buniek zahŕňajúcich HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), pomer proinzulínu k inzulínu a mieru odpovede beta buniek z tolerančného testu častých vzoriek jedla.

Výskyt hypoglykémie pozorovaný u pacientov liečených sitagliptínom bol podobný ako u pacientov, ktorým bolo podávané placebo.

Telesná hmotnosť sa oproti východiskovému stavu pri terapii sitagliptínom nezvýšila ani v jednej štúdii, v porovnaní s malým úbytkom hmotnosti u pacientov, ktorým bolo podávané placebo.

V dvoch 24-týždňových štúdiách sitagliptínu ako prídavnej liečby, v jednej v kombinácii s metformínom a v druhej v kombinácii s pioglitazónom, zaistil sitagliptín 100 mg raz denne v porovnaní s placebom významné zlepšenia glykemických parametrov. Zmena telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote bola u pacientov liečených sitagliptínom podobná placebo. V týchto štúdiách bola incidencia hypoglykémie hlásenej u pacientov liečených sitagliptínom alebo placebom podobná.

24-týždňová placebo kontrolovaná štúdia bola navrhnutá tak, aby vyhodnotila účinnosť a bezpečnosť sitagliptínu (100 mg raz denne) pridaného k samotnému glimepiridu alebo ku glimepiridu v kombinácii s metformínom. Pridanie sitagliptínu k samotnému glimepiridu alebo 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.

26-týždňová placebo kontrolovaná štúdia bola navrhnutá tak, aby vyhodnotila účinnosť a bezpečnosť sitagliptínu (100 mg raz denne) pridaného ku kombinácii pioglitazónu a metformínu. Pridanie sitagliptínu k pioglitazónu a metformínu zabezpečilo 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.

24-týždňová placebom kontrolovaná štúdia bola navrhnutá tak, aby vyhodnotila účinnosť a bezpečnosť sitagliptínu (100 mg raz denne) pridaného k inzulínu (stabilná dávka počas minimálne 10 týždňov) s metformínom (minimálne 1 500 mg) alebo bez metformínu. U pacientov užívajúcich premixovaný inzulín bola priemerná denná dávka 70,9 U/deň. U pacientov užívajúcich nepremixovaný (intermediárny/dlhodobý) inzulín bola priemerná denná dávka 44,3 U/deň.

Pridanie sitagliptínu k inzulínu zaistilo významné zlepšenia glykemických parametrov. V žiadnej zo skupín nedošlo k významnej zmene telesnej hmotnosti oproti východiskovým hodnotám.

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

Incidencia hypoglykémie bola v liečebných skupinách podobná.

**Tabuľka 2: Výsledky HbA<sub>1c</sub> v placebom kontrolovaných štúdiách monoterapie a kombinovanej terapie\***

| Štúdia                                                                                             | Priemerná východisková hodnota HbA <sub>1c</sub> (%) | Priemerná zmena HbA <sub>1c</sub> oproti východiskovej hodnote (%)† | Placebom korigovaná priemerná zmena HbA <sub>1c</sub> (%)<br>†<br>(95 % IS) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Štúdie monoterapie</b>                                                                          |                                                      |                                                                     |                                                                             |
| Sitagliptín 100 mg raz denne §<br>(N= 193)                                                         | 8,0                                                  | -0,5                                                                | -0,6‡<br>(-0,8, - 0,4)                                                      |
| Sitagliptín 100 mg raz denne II<br>(N= 229)                                                        | 8,0                                                  | -0,6                                                                | -0,8‡<br>(-1,0, -0,6)                                                       |
| <b>Štúdie kombinovanej terapie</b>                                                                 |                                                      |                                                                     |                                                                             |
| Sitagliptín 100 mg raz denne pridaný k prebiehajúcej liečbe metformínom II<br>(N=453)              | 8,0                                                  | -0,7                                                                | -0,7‡<br>(-0,8, -0,5)                                                       |
| Sitagliptín 100 mg raz denne pridaný k prebiehajúcej liečbe pioglitazónom II<br>(N=163)            | 8,1                                                  | -0,9                                                                | -0,7‡<br>(-0,9, -0,5)                                                       |
| Sitagliptín 100 mg raz denne pridaný k prebiehajúcej liečbe glimepiridom II<br>(N=102)             | 8,4                                                  | -0,3                                                                | -0,6‡<br>(-0,8, -0,3)                                                       |
| Sitagliptín 100 mg raz denne pridaný k prebiehajúcej liečbe glimepiridom+metformínom II<br>(N=115) | 8,3                                                  | -0,6                                                                | -0,9‡<br>(-1,1, -0,7)                                                       |
| Sitagliptín 100 mg raz denne pridaný k prebiehajúcej liečbe pioglitazónom+metformínom #<br>(N=152) | 8,8                                                  | -1,2                                                                | -0,7‡<br>(-1,0, -0,5)                                                       |
| Počiatková liečba (dvakrát denne) II: sitagliptín 50 mg+metformín 500 mg<br>(N=183)                | 8,8                                                  | -1,4                                                                | -1,6‡<br>(-1,8, -1,3)                                                       |

|                                                                                                              |     |                   |                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------|-------------------------------------|
| Počiatočná liečba (dvakrát denne) <sup>II</sup> : sitagliptín 50 mg+metformín 1 000 mg (N=178)               | 8,8 | -1,9              | -2,1 <sup>†</sup><br>(-2,3, -1,8)   |
| Sitagliptín 100 mg raz denne pridaný k prebiehajúcej terapii inzulínom (+/- metformín) <sup>II</sup> (N=305) | 8,7 | -0,6 <sup>¶</sup> | -0,6 <sup>‡,¶</sup><br>(-0,7, -0,4) |

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

<sup>†</sup> Priemery najmenších štvorcov upravené na stav predchádzajúcej antihyperglykemickej liečby a východiskovú hodnotu.

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

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

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

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

<sup>¶</sup> Priemer najmenších štvorcov upravený na použitie metformínu pri kontrole 1 (áno/nie), na použitie inzulínu pri kontrole 1 (premixovaný vs nepremixovaný inzulín [intermediárny alebo dlhodobý]) a na východiskovú hodnotu. Interakcie pri liečbe podľa tried (použitie metformínu a inzulínu) neboli významné (p > 0,10).

24-týždňová, aktívnym komparátorom (metformín) kontrolovaná štúdia bola navrhnutá tak, aby vyhodnotila účinnosť a bezpečnosť dávky 100 mg sitagliptínu raz denne (N=528) oproti metformínu (N=522) u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie, ktorí mali diétu a cvičili a neužívali antihyperglykemickú terapiu (obdobie bez terapie minimálne 4 mesiace). Priemerná dávka metformínu bola približne 1 900 mg denne. Z priemerných východiskových hodnôt HbA<sub>1c</sub> 7,2 % sa pri sitagliptíne dosiahlo zníženie -0,43 % a pri metformíne -0,57 % (analýza podľa protokolu). Celkový výskyt gastrointestinálnych nežiaducich reakcií považovaných za súvisiace s liekom bol u pacientov liečených sitagliptínom 2,7 % v porovnaní s 12,6 % u pacientov liečených metformínom. Výskyt hypoglykémie sa medzi liečebnými skupinami signifikantne nelíšil (sitagliptín 1,3 %, metformín 1,9 %). V oboch skupinách došlo oproti východiskovej hodnote k poklesu telesnej hmotnosti (sitagliptín -0,6 kg, metformín -1,9 kg).

V štúdiu porovnávajúcej účinnosť a bezpečnosť pridania sitagliptínu 100 mg raz denne alebo glipizidu (derivát sulfonfylmočoviny) u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie pri monoterapii metformínom bol sitagliptín v redukovani HbA<sub>1c</sub> podobný glipizidu. Priemerná dávka glipizidu použitá v porovnávacej skupine bola 10 mg denne s približne 40 % pacientov vyžadujúcich glipizid v dávke ≤ 5 mg/deň počas štúdie. V skupine so sitagliptínom však viac pacientov prerušilo liečbu z dôvodu nedostatočnej účinnosti ako v skupine s glipizidom. Pacienti liečení sitagliptínom mali signifikantný priemerný úbytok telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote v porovnaní so signifikantným nárastom hmotnosti u pacientov, ktorým bol podávaný glipizid (- 1,5 oproti + 1,1 kg). V tejto štúdiu 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-týždňová placebom kontrolovaná štúdia zahŕňajúca 660 pacientov bola navrhnutá tak, aby vyhodnotila inzulín šetriacu účinnosť a bezpečnosť sitagliptínu (100 mg raz denne) pridaného k inzulín glargínu s metformínom (najmenej 1 500 mg) alebo bez metformínu počas intenzifikácie liečby inzulínom. Východisková hodnota HbA<sub>1c</sub> bola 8,74 % a východisková dávka inzulínu bola 37 IU/deň. Pacienti boli poučení, aby titrovali dávku inzulín glargínu na základe hodnôt glukózy nameraných nalačno z kvapky krvi z prsta. V 24. týždni bolo u pacientov liečených sitagliptínom zvýšenie dennej dávky inzulínu 19 IU/deň a u pacientov liečených placebom 24 IU/deň.

Zníženie HbA<sub>1c</sub> u pacientov liečených sitagliptínom a inzulínom (s metformínom alebo bez metformínu) bolo -1,31 % v porovnaní s -0,87 % u pacientov liečených placebom a inzulínom (s metformínom alebo bez metformínu), s rozdielom -0,45 % [95 % IS: -0,60; -0,29]. U pacientov liečených sitagliptínom a inzulínom (s metformínom alebo bez metformínu) bol výskyt hypoglykémie 25,2 % a u pacientov liečených placebom a inzulínom (s metformínom alebo bez metformínu) 36,8 %. Rozdiel bol spôsobený predovšetkým vyšším percentom pacientov v skupine užívajúcej placebo, ktorí zažili 3 alebo viac epizód hypoglykémie (9,4 oproti 19,1 %). Nebol zistený žiadny rozdiel vo výskyte ťažkej hypoglykémie.

U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek sa vykonala štúdia porovnávajúca sitagliptín 25 alebo 50 mg raz denne s glipizidom 2,5 až 20 mg/deň. Táto štúdia zahŕňala 423 pacientov s chronickou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie < 50 ml/min). Priemerné zníženie HbA<sub>1c</sub> oproti východiskovým hodnotám bolo po 54 týždňoch -0,76 % so sitagliptínom a -0,64 % s glipizidom (analýza podľa protokolu). V tejto štúdii boli účinnosť a bezpečnostný profil sitagliptínu 25 alebo 50 mg raz denne vo všeobecnosti podobné účinnosti a bezpečnostnému profilu, ktoré sa pozorovali v iných štúdiách monoterapie u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Výskyt hypoglykémie bol v skupine so sitagliptínom (6,2 %) signifikantne nižší ako v skupine s glipizidom (17,0 %). Medzi skupinami bol tiež signifikantný rozdiel týkajúci sa zmeny telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote (sitagliptín -0,6 kg; glipizid +1,2 kg).

Iná štúdia, porovnávajúca sitagliptín 25 mg raz denne s glipizidom 2,5 až 20 mg/deň sa vykonala u 129 pacientov s ESRD, ktorí podstupovali dialýzu. Priemerné zníženie HbA<sub>1c</sub> oproti východiskovým hodnotám bolo po 54 týždňoch -0,72 % so sitagliptínom a -0,87 % s glipizidom. V tejto štúdii boli účinnosť a bezpečnostný profil sitagliptínu 25 mg raz denne vo všeobecnosti podobné účinnosti a bezpečnostnému profilu, ktoré sa pozorovali v iných štúdiách monoterapie u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Výskyt hypoglykémie nebol medzi liečebnými skupinami signifikantne odlišný (sitagliptín 6,3 %; glipizid 10,8 %).

V inej štúdii, zahŕňajúcej 91 pacientov s diabetom 2. typu a s chronickou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min) boli bezpečnosť a znášanlivosť liečby sitagliptínom 25 alebo 50 mg raz denne vo všeobecnosti podobné placebo. Navyše, po 12 týždňoch, priemerné zníženia hodnôt HbA<sub>1c</sub> (sitagliptín -0,59 %; placebo -0,18 %) a FPG (sitagliptín -25,5 mg/dl; placebo -3,0 mg/dl) boli vo všeobecnosti podobné zníženiám, ktoré sa pozorovali v iných štúdiách monoterapie u pacientov s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 5.2).

TECOS bola randomizovaná štúdia u 14 671 pacientov v populácii podľa liečebného zámeru s HbA<sub>1c</sub> ≥ 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 m<sup>2</sup>) alebo placebo (7 339) pridané k bežnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardy pre HbA<sub>1c</sub> a KV rizikové faktory. Do štúdie neboli zaradení pacienti s eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Populácia štúdie zahŕňala 2 004 pacientov vo veku ≥ 75 rokov a 3 324 pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Počas trvania štúdie bol celkový odhadovaný priemerný (SD) rozdiel v HbA<sub>1c</sub> 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 |                               | Pomer rizika (95% IS) | hodnota p † |
|---------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|---------|-------------------------------|-----------------------|-------------|
|                                             | N (%)              | Výskyt na 100 paciento-rokov* | N (%)   | Výskyt na 100 paciento-rokov* |                       |             |
| Analýza v populácii podľa liečebného zámeru |                    |                               |         |                               |                       |             |

| Počet pacientov                                                                                                                                                                                 | 7 332         |     | 7 339         |     |                  |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----|---------------|-----|------------------|--------|
| <b>Primárny zložený cieľový ukazovateľ</b><br>(Kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda alebo hospitalizácia z dôvodu nestabilnej angíny pectoris) | 839<br>(11,4) | 4,1 | 851<br>(11,6) | 4,2 | 0,98 (0,89–1,08) | <0,001 |
| <b>Sekundárny zložený cieľový ukazovateľ</b><br>(Kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda)                                                         | 745<br>(10,2) | 3,6 | 746<br>(10,2) | 3,6 | 0,99 (0,89–1,10) | <0,001 |
| <b>Sekundárny výsledok</b>                                                                                                                                                                      |               |     |               |     |                  |        |
| Kardiovaskulárne úmrtie                                                                                                                                                                         | 380 (5,2)     | 1,7 | 366<br>(5,0)  | 1,7 | 1,03 (0,89–1,19) | 0,711  |
| Infarkt myokardu (fatálny a nefatálny)                                                                                                                                                          | 300 (4,1)     | 1,4 | 316<br>(4,3)  | 1,5 | 0,95 (0,81–1,11) | 0,487  |
| Cievna mozgová príhoda (fatálna a nefatálna)                                                                                                                                                    | 178 (2,4)     | 0,8 | 183<br>(2,5)  | 0,9 | 0,97 (0,79–1,19) | 0,760  |
| Hospitalizácia z dôvodu nestabilnej angíny pectoris                                                                                                                                             | 116 (1,6)     | 0,5 | 129<br>(1,8)  | 0,6 | 0,90 (0,70–1,16) | 0,419  |
| Úmrtie z akejkoľvek príčiny                                                                                                                                                                     | 547 (7,5)     | 2,5 | 537<br>(7,3)  | 2,5 | 1,01 (0,90–1,14) | 0,875  |
| Hospitalizácia z dôvodu zlyhávania srdca†                                                                                                                                                       | 228 (3,1)     | 1,1 | 229<br>(3,1)  | 1,1 | 1,00 (0,83–1,20) | 0,983  |

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

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

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

#### Pediatrická populácia

Bola vykonaná 54-týždňová, dvojito zaslepená štúdia na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti sitagliptínu 100 mg jedenkrát denne u pediatrických pacientov (vo veku 10 až 17 rokov) s diabetom 2. typu, ktorí neboli na antihyperglykemickú terapiu najmenej 12 týždňov (s HbA<sub>1c</sub> 6,5 % až 10 %) alebo boli na stabilnej dávke inzulínu najmenej 12 týždňov (s HbA<sub>1c</sub> 7 % až 10 %). Pacienti boli randomizovaní na liečbu sitagliptínom 100 mg jedenkrát denne alebo placebom počas 20 týždňov.

Priemerná východisková hodnota HbA<sub>1c</sub> bola 7,5 %. Liečba sitagliptínom 100 mg neposkytla po 20 týždňoch významné zlepšenie HbA<sub>1c</sub>. Zníženie HbA<sub>1c</sub> u pacientov liečených sitagliptínom (N=95) bolo

0,0 % v porovnaní s 0,2 % u pacientov liečených placebom (N=95), rozdiel -0,2 % (95 % IS: - 0,7, 0,3). Pozri časť 4.2.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po perorálnom podaní 100 mg dávky zdravým jedincom sa sitagliptín rýchlo absorboval, pričom k maximálnym plazmatickým koncentráciám (medián  $T_{max}$ ) došlo 1 až 4 hodiny po podaní dávky, priemerná plazmatická AUC sitagliptínu bola 8,52  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ ,  $C_{max}$  bola 950 nM. Absolútna biologická dostupnosť sitagliptínu je približne 87 %. Vzhľadom na to, že súbežné podávanie sitagliptínu s jedlom obsahujúcim vysoké množstvo tukov nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku, Sitagliptin IASIS 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 mierne 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 100 mg intravenózne dávky sitagliptínu zdravým osobám je približne 198 litrov. Frakcia sitagliptínu reverzibilne viazaná na plazmatické bielkoviny je nízka (38 %).

### Biotransformácia

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

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

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

### Eliminácia

Po podaní perorálnej dávky [ $^{14}\text{C}$ ] sitagliptínu zdravým jedincom sa približne 100 % podanej rádioaktivity eliminovalo v stolici (13 %) alebo v moči (87 %) počas jedného týždňa po podaní dávky. Zdanlivý terminálny  $t_{1/2}$  po podaní 100 mg perorálnej dávky sitagliptínu bol približne 12,4 hodiny. Sitagliptín sa iba minimálne kumuluje pri viacnásobných dávkach. Renálny klírens bol približne 350 ml/min.

Eliminácia sitagliptínu sa uskutočňuje primárne prostredníctvom renálneho vylučovania a zahŕňa aktívnu tubulárnu sekréciu. Sitagliptín je substrátom pre ľudský organický aniónový transportér-3 (hOAT-3), ktorý sa môže zúčastňovať na renálnej eliminácii sitagliptínu. Klinický význam hOAT-3 pri transporte sitagliptínu nebol stanovený. Sitagliptín je tiež substrátom p- glykoproteínu, ktorý sa tiež môže zúčastňovať na sprostredkovaní renálnej eliminácie sitagliptínu. Cyklosporín, inhibítor p- glykoproteínu, však neznižuje renálny klírens sitagliptínu.

Sitagliptín nie je substrátom transportérov OCT2, OAT1 alebo PEPT1/2. *In vitro* sitagliptín v terapeuticky relevantných plazmatických koncentráciách neinhiboval transport sprostredkovaný OAT3 ( $\text{IC}_{50}=160 \mu\text{M}$ ) alebo p-glykoproteínom (až do  $250 \mu\text{M}$ ). V klinickej štúdii mal sitagliptín malý účinok na plazmatické koncentrácie digoxínu, čo naznačuje, že sitagliptín môže byť miernym inhibítorom p-glykoproteínu.

### Charakteristika u pacientov

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

### *Porucha funkcie obličiek*

Uskutočnila sa otvorená štúdia s jednorazovými dávkami na vyhodnotenie farmakokinetiky zníženej dávky sitagliptínu (50 mg) u pacientov s rôznymi stupňami chronickej poruchy funkcie obličiek v porovnaní s bežnými zdravými kontrolnými osobami. Štúdia zahŕňala pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorá bola klasifikovaná ako ľahká, stredne ťažká a ťažká, ako aj pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (ESRD) liečených hemodialýzou. Okrem toho sa pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy hodnotili účinky poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku sitagliptínu u pacientov s diabetom 2. typu a ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (vrátane ESRD).

V porovnaní s bežnými zdravými kontrolnými osobami sa hodnota AUC sitagliptínu v plazme zvýšila približne 1,2-násobne a 1,6-násobne u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek ( $\text{GFR} \geq 60$  až  $< 90$  ml/min) a pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $\text{GFR} \geq 45$  až  $< 60$  ml/min). Pretože nárasty tohto rozsahu nie sú klinicky relevantné, úprava dávkovania u týchto pacientov nie je potrebná.

Zistilo sa, že hodnota AUC sitagliptínu v plazme bola zvýšená približne 2-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $\text{GFR} \geq 30$  až  $< 45$  ml/min) a približne 4-násobne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $\text{GFR} < 30$  ml/min), vrátane pacientov s ESRD liečených hemodialýzou. Sitagliptín sa v miernom rozsahu odstránil hemodialýzou (počas 3- až 4-hodinovej hemodialýzy, ktorá sa začala 4 hodiny po podaní dávky, sa odstránilo 13,5 % dávky). Aby sa dosiahli plazmatické koncentrácie sitagliptínu podobné tým, ktoré sú u pacientov s normálnou funkciou obličiek, odporúčajú sa nižšie dávky u pacientov s  $\text{GFR} < 45$  ml/min (pozri časť 4.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

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

#### *Staršie osoby*

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

#### *Pediatrická populácia*

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

#### *Iné charakteristiky pacientov*

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

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

U hlodavcov sa pozorovala renálna a hepatálna toxicita pri systémových expozičných hodnotách 58-krát vyšších, ako je expozičná hladina u ľudí, pričom najvyššia neúčinná hladina bola zistená pri 19-násobku expozičnej hladiny u ľudí. Pri expozičných 67-krát vyšších ako sú klinické expozičné hladiny, sa u potkanov pozorovali abnormality rezákov, pričom najvyššia neúčinná hladina pre tento nález bola 58-krát vyššia vychádzajúc zo 14-dňovej štúdie na potkanoch. 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 expozičných hladinách približne 23-násobne vyšších, ako je klinická expozícia. Okrem toho sa histologicky zistila veľmi mierna až mierna degenerácia kostrových svalov pri dávkach vedúcich k systémovým expozíciám približne 23-násobne vyšším, ako je expozičná hladina u ľudí. Zistilo sa, že najvyššia neúčinná hladina pre tieto nálezy je 6-násobok klinickej expozičnej hladiny.

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

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

V pre-/postnatálnej vývojovej 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 zlomené rebrá) u potomkov potkanov vystavených systémovým expozičným hladinám vyšším, ako je 29-násobok expozičných hladín u ľudí. Toxicita u matky 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).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

metyl-parahydroxybenzoát, sodná soľ (E219)

hydroxyetylcelulóza (E1525)

kyselina citrónová (E330)

edetát disodný (E385)

polysorbát 80 (E433)

butylhydroxyanizol (E320)

citrónan sodný (E331)

Polisucra 7477 (obsahuje sukralózu (E955), acesulfám K (E950) a príchuť lesného ovocia)

príchuť lesného ovocia (obsahuje maltodextrín (E1400), modifikovaný škrob (E1400-E1500), kyselinu mliečnu (E270), benzylalkohol (E1519), etanol (E1510), etylbutyrát, frambion kryštál, propylénglykol (E1520))

čistená voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

24 mesiacov

Po prvom otvorení fľaše sa roztok môže uchovávať počas 90 dní.

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

Uchovávať v chladničke (2°C až 8°C).

Po prvom otvorení uchovávať v chladničke (2°C až 8°C).

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

Fľaša z jantárového skla (typ III) v škatuli.

Uzávery: uzavreté detským bezpečnostným a proti neoprávnenej manipulácii odolným uzáverom so zátkou, s jednou plastovou 5 ml perorálnou dávkovacou striekačkou s označením CE (CE 0459) a so stupnicou po 0,5 ml.

Veľkosť balenia: 100 ml

#### **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**

IASIS PHARMA  
137 Filis Avenue  
134 51 Kamatero, Attiki  
Grécko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

18/0196/24-S

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

Dátum prvej registrácie:

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2024