

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Sipactimet 50 mg/850 mg filmom obalené tablety
Každá tableta obsahuje monohydrát sitagliptínium-chloridu, čo zodpovedá 50 mg sitagliptínu a 850 mg metformínium-chloridu.

Sipactimet 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety
Každá tableta obsahuje monohydrát sitagliptínium-chloridu, čo zodpovedá 50 mg sitagliptínu a 1000 mg metformínium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Sipactimet 50 mg/850 mg filmom obalené tablety
Ružová bikonvexná filmom obalená tableta v tvare kapsuly s dĺžkou približne 20,2 mm, šírkou 9,9 mm a hrúbkou 7,0 mm, s vyrazeným označením „585“ na jednej strane a deliacou ryhou na druhej strane.

Sipactimet 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety
Červená bikonvexná filmom obalená tableta v tvare kapsuly s dĺžkou približne 21,4 mm, šírkou 10,4 mm a hrúbkou 7,1 mm, s vyrazeným označením „5100“ na jednej strane a deliacou ryhou na druhej strane.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pre dospelých pacientov s diabetom mellitus 2. typu:

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

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

Sipactimet je indikovaný ako trojkombinačná liečba s agonistom gama receptora aktivovaného proliferátorom peroxizómu (PPAR γ) (t.j. tiazolidindiónom) ako doplnok k diéte a cvičeniu pacientom nedostatočne kontrolovaným ich maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a PPAR γ agonistu.

Sipactimet je tiež indikovaný ako prídavná liečba k inzulínu (t.j. trojkombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie pacientom, u ktorých stabilná dávka inzulínu a metformínu samotná nezabezpečí dostatočnú kontrolu glykémie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka antihyperglykemickej liečby liekom Sipactimet 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
Pacientom nedostatočne kontrolovaným 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 Sipactimet nasadiť v dávke sitagliptínu a metformínu, ktorú už pacienti užívajú.

U pacientov nedostatočne kontrolovaných duálnou kombinovanou liečbou s maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a derivátov 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 Sipactimet 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 Sipactimet užíva v kombinácii s inzulínom, môže byť potrebná nižšia dávka inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Z dôvodu rôznych dávok metformínu sa Sipactimet dodáva v silách: 50 mg sitagliptínu a 850 mg metformínium-chloridu alebo 1000 mg metformínium-chloridu.

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

Osobitné skupiny

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie [GFR] ≥ 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. každé 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 môžu zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4).

Ak nie je dostupná príslušná sila lieku Sipactimet, namiesto fixnej kombinácie dávky sa majú použiť jednotlivé monozložky.

GFR ml/min	Metformín	Sitagliptín
60-89	Maximálna denná dávka je 3000 mg. Je možné zvážiť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek..	Maximálna denná dávka je 100 mg.
45-59	Maximálna denná dávka je 2000 mg. Úvodná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.	Maximálna denná dávka je 100 mg.
30-44	Maximálna denná dávka je 1000 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

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

Starší pacienti

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

Sipactimet je kontraindikovaný u pacientov s:

- precitlivosťou na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časti 4.4 a 4.8);
- akýmkoľvek typom akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza);
- diabetickou prekómou;
- závažným zlyhávaním obličiek (GFR < 30 ml/min) (pozri časť 4.4);
- akútnymi stavmi, ktoré môžu zmeniť funkciu obličiek, ako je:

- dehydratácia,
 - ťažká infekcia,
 - šok,
 - intravaskulárne podanie jódovaných kontrastných látok (pozri časť 4.4);
-
- akútnym alebo chronickým ochorením, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkaniva, ako je:
 - zlyhávanie srdca alebo dýchania,
 - nedávny infarkt myokardu,
 - šok;
 - poruchou funkcie pečene;
 - akútnou otravou alkoholom, alkoholizmom;
 - pri laktácii.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Sipactimet sa nemá používať u pacientov s diabetom 1. typu a nesmie sa používať 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, Sipactimet a ostatné potenciálne podozrivé lieky sa majú vysadiť; ak je akútna pankreatitída potvrdená, Sipactimet sa nemá začať znova podávať. U pacientov s pankreatitídou v anamnéze je potrebná opatrnosť.

Laktátová acidóza

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

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

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

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

Funkcia obličiek

GFR je potrebné vyhodnotiť pred začiatkom liečby a pravidelne po ňom (pozri časť 4.2).

Sipactimet je kontraindikovaný u pacientov s GFR < 30 ml/min a v prípade výskytu stavov, pri ktorých dochádza k zmene funkcie obličiek, je potrebné ho dočasne prestať podávať (pozri časť 4.3).

Hypoglykémia

Pacienti dostávajúci liek Sipactimet 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 precitlivosti

U pacientov liečených sitagliptínom boli po uvedení lieku na trh hlásené správy o závažných reakciách z precitlivosti. 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 sitagliptínom, pričom niektoré hlásenia sa vyskytli po prvej dávke. Ak je podozrenie na reakciu z precitlivosti, Sipactimet sa má vysadiť, majú sa vyhodnotiť iné možné príčiny udalosti a má sa nasadiť 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 liekom Sipactimet sa má ukončiť.

Chirurgický zákrok

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

Podanie jódovej kontrastnej látky

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

Zmena klinického stavu pacientov s doteraz kontrolovaným diabetom 2. typu

Pacienta s doteraz dobre kontrolovaným diabetom 2. typu pomocou lieku Sipactimet, u ktorého sa objavia laboratorne 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 jednej filmom obalenej 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 (1000 mg dvakrát denne) významne nezmenilo farmakokinetiku sitagliptínu ani metformínu u pacientov s diabetom 2. typu.

Farmakokinetické interakčné štúdie s liekom Sipactimet sa neuskutočnili. Takéto štúdie 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 poškodenia pečene.

Jódové kontrastné látky

Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa liek Sipactimet musí vysadiť a nesmie sa opätovne nasadiť, 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 ACE, antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretik, obzvlášť kľúčkových diuretik. Ak sa začína používať alebo používa takýto liek v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladné monitorovanie funkcie obličiek.

Súbežné užívanie liečiv, ktoré interagujú so spoločnými renálnymi tubulárnymi transportnými systémami, podieľajúcimi sa na renálnej eliminácii metformínu (napr. inhibítory organického kationového transportéra-2 [OCT2] / proteínu extrudujúceho mnohé liečivá a toxíny [MATE], ako sú ranolazín, vandetanib, dolutegravir a cimetidín) môže zvýšiť systémovú expozíciu metformínu a riziko laktátovej acidózy. Zvážte prínosy a riziká súbežného užívania. 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), beta-2 agonisty a diuretiká majú vnútornú hyperglykemickú aktivitu. Pacient má byť informovaný a častejšie sa má sledovať glukóza v krvi, obzvlášť na začiatku liečby takýmito liekmi. V prípade potreby sa má dávka antihyperglykemického lieku upraviť počas liečby s iným liekom a po jeho vysadení.

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

Účinky iných liekov na sitagliptín

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

Štúdie *in vitro* ukázali, že primárnym enzýmom zodpovedným za limitovaný metabolizmus sitagliptínu je CYP3A4 s prispením 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, itrakonazol, ritonavir, klaritromycín) môžu ovplyvniť farmakokinetiku sitagliptínu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo ESRD. Účinky silných inhibítorov CYP3A4 sa v podmienkach poruchy funkcie obličiek nehodnotili v klinickej štúdií.

Transportné štúdie *in vitro* preukázali, že sitagliptín je substrátom pre p-glykoproteín a organický aniónový transportér-3 (OAT3). Transport sitagliptínu sprostredkovaný OAT3 bol *in vitro* inhibovaný

probenecidom, hoci riziko klinicky významných interakcií sa považuje za nízke. Súbežné podanie inhibítorov OAT3 sa *in vivo* nehodnotilo.

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

Účinky sitagliptínu na iné lieky

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

hlásené závrat a somnolencia.

Okrem toho majú byť pacienti upozorení na riziko hypoglykémie v prípade, že sa Sipactimet používa v kombinácii s liekmi obsahujúcimi deriváty sulfonylmočoviny alebo s inzulínom.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

S tabletami lieku Sipactimet sa nevykonali žiadne terapeutické klinické skúšania, preukázala sa však bioekvivalencia kombinácie sitagliptín/metformínium-chlorid so súbežne podávaným sitagliptínom a metformínom (pozri časť 5.2).

Boli hlásené závažné nežiaduce reakcie zahŕňajúce pankreatitídu a reakcie z precitlivosti. 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 a absolútnej frekvencie podľa uprednostňovaných názvov MedDRA (tabuľka 1). Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Frekvencia nežiaducich reakcií zistených v placebom kontrolovaných klinických štúdiách so samotným sitagliptínom a metformínom a pri používaní lieku po jeho uvedení na trh

Nežiaduca reakcia	Frekvencia nežiaducej reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	
trombocytopénia	zriedkavé
Poruchy imunitného systému	
reakcie z precitlivosti vrátane anafylaktických odpovedí ^{*,†}	frekvencia neznáma
Poruchy metabolizmu a výživy	
hypoglykémia [†]	časté
Poruchy nervového systému	
somnolencia	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
intersticiálne ochorenie pľúc [*]	frekvencia neznáma
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 neznáma

hemoragická a nekrotizujúca pankreatitída s fatálnym koncom alebo bez neho ^{*,†}	frekvencia neznáma
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
pruritus [*]	menej časté
angioedém ^{*,†}	frekvencia neznáma
vyrážka ^{*,†}	frekvencia neznáma
urtikária ^{*,†}	frekvencia neznáma
kožná vaskulitída ^{*,†}	frekvencia neznáma
exfoliatívne kožné ochorenie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu ^{*,†}	frekvencia neznáma
bulózný pemfigoid [*]	frekvencia neznáma
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
artralgia [*]	frekvencia neznáma
myalgia [*]	frekvencia neznáma
bolesť končatiny [*]	frekvencia neznáma
bolesť chrbta [*]	frekvencia neznáma
artropatia [*]	frekvencia neznáma
Poruchy obličiek a močových ciest	
porucha funkcie obličiek [*]	frekvencia neznáma
akútne zlyhanie obličiek [*]	frekvencia neznáma

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

† **Pozri časť 4.4.**

‡ Pozri nižšie štúdiu kardiovaskulárnej bezpečnosti *TECOS*.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

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

Sitagliptín

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

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

Metformín

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

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

Pediatrická populácia

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

Štúdia kardiovaskulárnej bezpečnosti TECOS

Skúšanie hodnotiace kardiovaskulárne výsledky pri sitagliptíne (*The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*, TECOS) zahŕňalo 7 332 pacientov liečených sitagliptínom, 100 mg denne (alebo 50 mg denne ak východisková eGFR bola ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m²) a 7 339 pacientov, ktorí užívali placebo v populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat). Obidve liečby sa pridali k bežnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardy pre HbA_{1c} a KV rizikové faktory. Celkový výskyt závažných nežiaducich udalostí u pacientov užívajúcich sitagliptín bol podobný ako u pacientov užívajúcich placebo.

V populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat) bol medzi pacientmi, ktorí na začiatku používali inzulín a/alebo deriváty sulfonylmočoviny, výskyt ťažkej hypoglykémie u pacientov užívajúcich sitagliptín 2,7 % a u pacientov užívajúcich placebo 2,5 %; medzi pacientmi, ktorí na začiatku nepoužívali inzulín a/alebo deriváty sulfonylmočoviny 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 až do 600 mg denne počas obdobia do 10 dní, ani 400 mg denne počas obdobia do 28 dní nepozorovali žiadne s dávkou súvisiace klinické nežiaduce reakcie.

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Sipactimet 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

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Sitagliptín celkovo zlepšil kontrolu glykémie, keď sa použil ako monoterapia alebo v kombinovanej liečbe.

V klinických skúšaní zlepšil sitagliptín v monoterapii kontrolu glykémie a signifikantne znížil hemoglobín A_{1c} (HbA_{1c}) a glukózu nalačno a po jedle. Zníženie plazmatickej glukózy nalačno (FPG) sa pozorovalo po 3 týždňoch, kedy sa FPG merala po prvýkrát. Incidencia hypoglykémie pozorovaná u pacientov liečených sitagliptínom bola podobná ako pri placebe. Telesná hmotnosť sa oproti východiskovému stavu pri liečbe sitagliptínom nezvýšila. Pozorovalo sa zlepšenie zástupných markerov funkcie beta buniek zahŕňajúcich HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), pomer proinzulínu k inzulínu a miery odpovede beta buniek z tolerančného testu častých vzoriek jedla.

Štúdie sitagliptínu v kombinácii s metformínom

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

V 24-týždňovej placebom kontrolovanej faktoriálvej štúdií počiatkovej liečby zaistil sitagliptín 50 mg dvakrát denne v kombinácii s metformínom (500 mg alebo 1000 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.

Štúdia sitagliptínu v kombinácii s metformínom a derivátmi sulfonylmočoviny

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

Štúdia sitagliptínu v kombinácii s metformínom a PPAR γ agonistom

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

Štúdia sitagliptínu v kombinácii s metformínom a inzulínom

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

Tabuľka 2: Výsledky HbA_{1c} v placebom kontrolovaných štúdiách kombinovanej liečby sitagliptínom a metformínom*

Štúdia	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)
Počiatková liečba (dvakrát denne) [□] : Sitagliptín 50 mg + metformín 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8, -1,3)
Počiatková liečba (dvakrát denne) [□] : Sitagliptín 50 mg + metformín 1000 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 na použitie inzulínu pri kontrole 1

(premixovaný vs nepremixovaný inzulín [intermediárny alebo dlhodobý]) a na východiskovú hodnotu.

V 52-týždňovej štúdií porovnávajúcej účinnosť a bezpečnosť pridania 100 mg sitagliptínu raz denne alebo glipizidu (derivát sulfonylmočoviny) u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie pri monoterapii metformínom bol sitagliptín v redukovani 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 štúdie. V skupine so sitagliptínom však viac pacientov prerušilo liečbu z dôvodu nedostatočnej účinnosti ako v skupine s glipizidom. Pacienti liečení sitagliptínom mali signifikantný priemerný úbytok telesnej hmotnosti (-1,5 kg) oproti východiskovej hodnote v porovnaní so signifikantným nárastom hmotnosti (+1,1 kg) u pacientov, ktorým bol podávaný glipizid. V tejto štúdií bol pomer proinzulínu k inzulínu, marker efektivity syntézy a uvoľňovania inzulínu, zlepšený pri liečbe sitagliptínom a zhoršený pri liečbe glipizidom. Výskyt hypoglykémie v skupine so sitagliptínom (4,9 %) bol signifikantne nižší ako v skupine s glipizidom (32,0 %).

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. Medzi pacientmi užívajúcimi metformín bola východisková hodnota HbA_{1c} 8,70 % a východisková dávka inzulínu bola 37 IU/deň. Pacienti boli poučení, aby titrovali dávku inzulín glargínu na základe hodnôt glukózy nameraných nalačno z kvapky krvi z prsta. V skupine pacientov, ktorí užívali metformín, bolo v 24. týždni u pacientov liečených sitagliptínom zvýšenie dennej dávky inzulínu 19 IU/deň a u pacientov liečených placebom 24 IU/deň. Zníženie 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 oproti 19,8 %). Nebol zistený žiadny rozdiel vo výskyte ťažkej hypoglykémie.

Metformín

Mechanizmus účinku

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, ktorý znižuje bazálnu aj postprandiálnu plazmatickú glukózu. Nestimuluje sekréciu inzulínu a preto nespôsobuje 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 štúdiách: metformín znižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triacylglycerolov.

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

TECOS bola randomizovaná štúdia u 14 671 pacientov v populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat) s $HbA_{1c} \geq 6,5$ 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 primárnej kombinácie; úmrtnosť z akejkoľvek príčiny; a hospitalizáciu z dôvodu kongestívneho zlyhania srdca.

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

Tabuľka 3. Hodnoty zložených kardiovaskulárnych výsledkov a kľúčových sekundárnych výsledkov

	Sitagliptín 100 mg		Placebo		Pomer rizika (95% IS)	Hodnota p [†]
	N (%)	Výskyt na 100 paciento- rokov*	N (%)	Výskyt na 100 paciento- rokov*		
Analýza v populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat)						
Počet pacientov	7332		7339			
Primárny zložený cieľový ukazovateľ (Kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda alebo hospitalizácia z dôvodu nestabilnej angíny pectoris)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Sekundárny zložený cieľový ukazovateľ (Kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna cievna mozgová príhoda)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
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	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875

príčiny						
Hospitalizácia z dôvodu zlyhávania srdca [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

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

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

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

Pediatrická populácia

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

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

Hoci združená analýza týchto dvoch štúdií v 20. týždni preukázala superioritu zníženia HbA_{1c} pre sitagliptín + metformín / sitagliptín + metformín XR oproti metformínu, výsledky z jednotlivých štúdií boli nekonzistentné. Okrem toho vyššia účinnosť sitagliptínu + metformín / sitagliptínu + metformín XR v porovnaní s metformínom sa nepozorovala v 54. týždni. Preto sa Sipactimet nemá používať u pediatických pacientov vo veku 10 až 17 rokov vzhľadom na nedostatočnú účinnosť (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sipactimet

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

Nasledujúce informácie odrážajú farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv v lieku Sipactimet.

Sitagliptín

Absorpcia

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

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

Distribúcia

Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave po podaní jednorazovej 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 [¹⁴C]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 [¹⁴C]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 (IC₅₀ = 160 μM) alebo p-glykoproteínom (až do 250 μM). V klinickej štúdií mal sitagliptín malý účinok na plazmatické koncentrácie digoxínu, čo naznačuje, že sitagliptín môže byť miernym inhibítorom p-glykoproteínu.

Charakteristiky u pacientov

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

Porucha funkcie obličiek

Uskutočnila sa otvorená štúdia s jednorazovými dávkami na zhodnotenie farmakokinetiky zníženej dávky sitagliptínu (50 mg) u pacientov s rôznymi stupňami chronickej poruchy funkcie obličiek v porovnaní s bežnými zdravými kontrolnými osobami. Do štúdie boli zaradení pacienti s ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek, ako aj pacienti s ESRD na hemodialýze. Okrem toho sa hodnotili vplyvy poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku sitagliptínu u pacientov s diabetom 2. typu a ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (vrátane ESRD) použitím populačných farmakokinetických analýz.

V porovnaní s bežnými zdravými kontrolnými osobami bola plazmatická AUC sitagliptínu zvýšená približne 1,2-násobne u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (GFR ≥ 60 až < 90 ml/min) a 1,6-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR ≥ 45 až < 60 ml/min). Vzhľadom na to, že zvýšenia tohto rozsahu nie sú klinicky významné, nie je u týchto pacientov potrebná úprava dávkovania.

Plazmatická AUC sitagliptínu bola zvýšená približne 2-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ($GFR \geq 30$ až < 45 ml/min) a približne 4-násobne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ($GFR < 30$ ml/min), vrátane pacientov s ESRD na hemodialýze. Sitagliptín bol mierne odstránený hemodialýzou (13,5 % počas 3- až 4-hodinovej hemodialýzy so začiatkom 4 hodiny po podaní dávky).

Porucha funkcie pečene

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

Starší pacienti

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

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov (vo veku 10 až 17 rokov) s diabetom 2. typu sa skúmala farmakokinetika sitagliptínu (jednorazová dávka 50 mg, 100 mg alebo 200 mg). V tejto populácii bola AUC sitagliptínu v plazme upravená s ohľadom na dávku približne o 18 % nižšia ako u dospelých pacientov s diabetom 2. typu pri dávke 100 mg. So sitagliptínom sa neuskutočnili žiadne štúdie u pediatrických pacientov vo veku < 10 rokov.

Iné charakteristiky pacientov

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

Metformín

Absorpcia

Po 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 skúšaní maximálne plazmatické hladiny (C_{max}) metformínu neprekročili 5 $\mu\text{g/ml}$, a to ani pri maximálnych dávkach.

Potrava 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 konečný polčas eliminácie približne 6,5 hodiny. Pri poruche funkcie obličiek je renálny klírens znížený proporcionálne ku klírnsu kreatinínu, a preto je polčas eliminácie predĺžený, čo vedie k zvýšeným hladinám metformínu v plazme.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

S liekom Sipactimet sa neuskutočnili žiadne štúdie na zvieratách.

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

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

Sitagliptín

U hlodavcov sa pozorovala renálna a hepatálna toxicita pri systémových expozičných hodnotách 58-krát vyšších, ako je expozičná hladina u ľudí, pričom najvyššia neúčinná hladina bola zistená pri 19-násobku expozičnej hladiny u ľudí. Pri expozíciách 67-krát vyšších ako sú klinické expozičné hladiny, sa u potkanov pozorovali abnormality rezákov, pričom najvyššia neúčinná hladina pre tento nález bola 58-krát vyššia vychádzajúc zo 14-dňovej štúdie 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 s liečbou súvisiace účinky na fertilitu samcov a samíc potkanov, ktorým bol sitagliptín podaný pred a počas párenia.

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

Štúdie reprodukčnej toxicity preukázali v súvislosti s liečbou mierne zvýšenie výskytu fetálnych malformácií rebier (chýbajúce, hypoplastické a zvlnené rebrá) u potomkov potkanov vystavených systémovým expozičným hladinám vyšším, ako je 29-násobok expozičných hladín u ľudí. Tehotenská toxicita sa pozorovala u králikov pri viac ako 29-násobku expozičných hladín u ľudí. Vzhľadom na vysoké bezpečnostné rozpätie tieto zistenia nepoukazujú na významné riziko pre ľudskú reprodukciu. Sitagliptín sa do značnej miery vylučuje do mlieka laktujúcich potkanov (pomer mlieko/plazma: 4:1).

Metformín

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

povidón (K 27-32)
laurylsíran sodný
mikrokryštalická celulóza (typ 102)
stearát horečnatý

Filmový obal

Pre 50 mg/850 mg:

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

Pre 50 mg/1000 mg:

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Nepriehľadné PVC/PE/PVDC-hliníkové blistre

2 roky

OPA/Alu/PVC-hliníkové blistre

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Nepriehľadné PVC/PE/PVDC-hliníkové blistre

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

OPA/Alu/PVC-hliníkové blistre

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nepriehľadné PVC/PE/PVDC-hliníkové perforované alebo neperforované blistre alebo OPA/Alu/PVC-hliníkové perforované alebo neperforované blistre. Balenia po 14, 28, 56, 100, 112, 168, 196 filmom obalených tabliet, multibalenia obsahujúce 196 (2 balenia po 98) a 168 (2 balenia po 84) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

HEATON k.s.
Na Pankráci 332/14
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Sipactimet 50 mg/850 mg filmom obalené tablety: 18/0179/22-S
Sipactimet 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety: 18/0180/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. júna 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023