

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Jazeta Novum 50 mg
Jazeta Novum 100 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jazeta Novum 50 mg filmom obalené tablety: každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát sitagliptínium-fosfátu, čo zodpovedá 50 mg sitagliptínu.

Jazeta Novum 100 mg filmom obalené tablety: každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát sitagliptínium-fosfátu, čo zodpovedá 100 mg sitagliptínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Jazeta Novum 50 mg sú okrúhle, bikonvexné, béžové, filmom obalené tablety s vyrytým označením "Z" na jednej strane a s priemerom približne 7,1 mm.

Jazeta Novum 100 mg sú okrúhle, bikonvexné, oranžové až hnedé, filmom obalené tablety s priemerom približne 9,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Jazeta Novum je indikovaná dospelým pacientom s diabetom mellitus 2. typu 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, ak diéta a cvičenie plus samotný metformín nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie.
- s derivátom sulfonylmočoviny, ak diéta a cvičenie plus maximálna tolerovaná dávka samotného derivátu sulfonylmočoviny nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie a ak z dôvodu kontraindikácií alebo intolerancie nie je vhodný metformín.
- s agonistom gama receptora aktivovaného proliferátorom peroxizómu (PPAR γ) (t.j. tiazolidíndiónom), ak je vhodné použiť PPAR γ agonistu a ak diéta a cvičenie plus samotný PPAR γ agonista nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie.

ako trojitá perorálna liečba v kombinácii:

- s derivátom sulfonylmočoviny a metformínom, ak diéta a cvičenie plus duálna liečba týmito liekmi

nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie.

- s PPAR γ agonistom a metformínom, ak je použitie PPAR γ agonistu vhodné a ak diéta a cvičenie plus duálna liečba týmito liekmi nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie.

Jazeta Novum je tiež indikovaná ako prídavná liečba k inzulínu (s metformínom alebo bez metformínu), ak diéta a cvičenie plus stabilná dávka inzulínu nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka je 100 mg sitagliptínu jedenkrát denne. Pri použití v kombinácii s metformínom a/alebo PPAR γ agonistom, dávka metformínu a/alebo PPAR γ agonistu sa má zachovať a Jazeta Novum podávať súbežne.

Keď sa Jazeta Novum podáva v kombinácii s derivátom sulfonylmočoviny alebo inzulínom, môže sa zväčšiť nižšia dávka derivátu sulfonylmočoviny alebo inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4).

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

Osobitné skupiny pacientov

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 miernou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie [GFR] ≥ 60 až < 90 ml/min) nie je potrebná úprava dávky.

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

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR ≥ 30 až < 45 ml/min) je dávka Jazety Novum 50 mg raz denne.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR ≥ 15 až < 30 ml/min) alebo s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (*End-Stage Renal Disease*, ESRD) (GFR < 15 ml/min) vrátane pacientov vyžadujúcich hemodialýzu alebo peritoneálnu dialýzu je dávka sitagliptínu 25 mg raz denne. Liečba sa môže podávať bez ohľadu na načasovanie dialýzy.

Vzhľadom na úpravu dávkovania na základe funkcie obličiek sa pred začiatkom liečby Jazetou Novum a pravidelne počas liečby odporúča hodnotenie funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. Jazeta Novum sa neskúmala u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a je u nich potrebná opatnosť (pozri časť 5.2).

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

Starší pacienti

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 vzhľadom na nedostatočnú účinnosť. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2. Sitagliptín sa neskúmal u pediatrických pacientov mladších ako 10 rokov.

Spôsob podávania

Jazeta Novum sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť 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

Jazeta Novum 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, Jazeta Novum a ostatné potenciálne podozrivé lieky sa majú vysadiť; ak je akútna pankreatitída potvrdená, Jazeta Novum 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 skúšaní sa sitagliptínom ako monoterapiou a ako súčasťou kombinovanej liečby s liekmi, o ktorých nie je známe, že spôsobujú hypoglykémiu (t.j. metformín a/alebo PPAR γ 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 zväziť nižšia dávka derivátu 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 vyžadujúca 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 začatí liečby, pričom niektoré hlásenia sa vyskytli po prvej dávke. Ak je podozrenie na reakciu z precitlivenosti, liečba Jazetou Novum sa má ukončiť. 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 Jazetou Novum sa má ukončiť.

Pomocné látky

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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 príspevom CYP2C8. U pacientov s normálnou funkciou obličiek hrá metabolizmus vrátane cesty cez CYP3A4 iba malú úlohu v klírense sitagliptínu. Metabolizmus môže zohrať významnejšiu úlohu v eliminácii sitagliptínu pri ťažkej poruche funkcie obličiek alebo terminálnom štádiu 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 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 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 s ohľadom na toto riziko 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, čo poskytuje *in vivo* dôkaz o slabej tendencii vyvolávať interakcie so substrátmi CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 a organickým kationovým transportérom (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 Jazeta Novum 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. Jazeta Novum sa nemá užívať počas laktácie.

Fertilita

Údaje zo štúdií na zvieratách nenaznačujú účinok liečby sitagliptínom na fertilitu samcov a samíc. Údaje u ľudí chýbajú.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sitagliptín nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidla alebo obsluhovaní strojov však treba brať do úvahy, že boli hlásené závraty a somnolencia. Okrem toho majú byť pacienti upozorení na riziko hypoglykémie, keď sa Jazeta Novum používa v kombinácii s derivátom sulfonylmočoviny alebo inzulínom.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Boli hlásené závažné nežiaduce reakcie zahŕňajúce pankreatitídu a reakcie z precitlivenosti. Pri kombinácii s derivátom sulfonylmočoviny (4,7 % - 13,8 %) a inzulínom (9,6 %) sa hlásila 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
Poruchy krvi a lymfatického systému	
trombocytopenia	zriedkavé
Poruchy imunitného systému	
reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických odpovedí* [†]	neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	
hypoglykémia [†]	časté
Poruchy nervového systému	
bolesť hlavy	časté
závrat	menej časté

Nežiaduca reakcia	Frekvencia nežiaducej reakcie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
intersticiálne ochorenie pľúc*	neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
zápcha	menej časté
vracanie*	neznáme
akútna pankreatitída*,†,‡	neznáme
hemoragická a nekrotizujúca pankreatitída s fatálnym koncom alebo bez neho*,†	neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
pruritus*	menej časté
angioedém*,†	neznáme
vyrážka*,†	neznáme
urtikária*,†	neznáme
kožná vaskulitída *,†	neznáme
exfoliatívne kožné ochorenia vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu *,†	neznáme
bulózny pemfigoid *	neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
artralgia*	neznáme
myalgia*	neznáme
bolesť chrbta*	neznáme
artropatia*	neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	
porucha funkcie obličiek*	neznáme
akútne zlyhanie obličiek*	neznáme

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

† Pozri časť 4.4.

‡ Pozri nižšie štúdiu kardiovaskulárnej bezpečnosti TECOS.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

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 osteoartrózu a bolesť v končatine.

Niektoré nežiaduce reakcie boli pozorované častejšie v štúdiách kombinovaného používania sitagliptínu s inými antidiabetickými liekmi, v porovnaní so štúdiami sitagliptínu v monoterapii. Tieto reakcie zahŕňali hypoglykémiu (frekvencia veľmi časté v kombinácii s derivátom sulfonylmočoviny 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 derivátom sulfonylmočoviny 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 skúšaní 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 (KV) výsledky pri sitagliptíne (*The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*, TECOS) zahŕňalo 7 332 pacientov liečených sitagliptínom, 100 mg denne (alebo 50 mg denne, ak východisková eGFR bola ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m²) a 7 339 pacientov, ktorí užívali placebo v ITT populácii (*Intention-To-Treat population*, populácia všetkých randomizovaných pacientov). Obidve liečby sa pridali k bežnej starostlivosti zameranej na štandardné hladiny HbA_{1c} a KV rizikové faktory. Celkový výskyt závažných nežiaducich udalostí u pacientov užívajúcich sitagliptín bol podobný ako u pacientov užívajúcich placebo.

V ITT populácii bol medzi pacientmi, ktorí na začiatku používali inzulín a/alebo derivát 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 derivát 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 štúdií pri dávke 800 mg sitagliptínu sa pozorovalo minimálne predĺženie QTc, ktoré sa nepovažovalo za klinicky významné. V klinických štúdiách nie sú žiadne skúsenosti s dávkami vyššími ako 800 mg. V štúdiách fázy I s viacnásobnými dávkami sa pri sitagliptíne v dávkach do 600 mg denne podávaných po dobu až 10 dní a 400 mg denne podávaných po dobu až 28 dní nepozorovali žiadne s dávkou súvisiace klinické nežiaduce reakcie.

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 zväziť 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 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, takže keď sú koncentrácie glukózy v krvi nízke, stimulácia uvoľňovania inzulínu a potlačanie sekrécie glukagónu prostredníctvom GLP-1 sa nepozoruje. Pre GLP-1 aj GIP platí, že stimulácia sekrécie inzulínu je zvýšená, keď glukóza stúpne nad normálne koncentrácie. Ďalej platí, že 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 hydrolyze 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 hodnôt glukózy. U pacientov s diabetom 2. typu s hyperglykémiou viedli tieto zmeny v hladinách inzulínu a glukagónu k zníženiu hemoglobínu A_{1c} (HbA_{1c}) a zníženiu koncentrácií glukózy nalačno a po jedle. Od glukózy závislý mechanizmus sitagliptínu sa líši od mechanizmu sulfonylmočoviny, ktorá zvyšuje sekréciu inzulínu, aj keď sú hladiny glukózy nízke, čo môže 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 štúdiu 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 u dospelých pacientov s diabetom 2. typu podával ako monoterapia alebo v kombinovanej liečbe (pozri tabuľku 2).

Uskutočnili sa dve štúdie na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti sitagliptínu v monoterapii. Liečba sitagliptínom v dávke 100 mg raz denne v monoterapii mala za následok v dvoch štúdiách, v jednej v trvaní 18 týždňov a druhej v trvaní 24 týždňov, oproti placebo významné zlepšenia HbA_{1c}, plazmatickej glukózy nalačno (*Fasting Plasma Glucose*, FPG) a glukózy po jedle po 2 hodinách (2-hodinová PPG, *2-hour Post-Prandial Glucose*). 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 liečbe sitagliptínom nezvýšila ani v jednej štúdiu v porovnaní s malým úbytkom telesnej 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, mal za následok sitagliptín 100 mg raz denne v porovnaní s placebo signifikantné 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 placebo podobná.

24-týždňová placebom 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 signifikantné zlepšenia glykemických parametrov. U pacientov liečených sitagliptínom došlo v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, k miernemu nárastu telesnej hmotnosti.

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.

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 (pôsobiaci strednodobo/dlhodobo) inzulín bola priemerná denná dávka 44,3 U/deň. Pridanie sitagliptínu k inzulínu malo za následok významné zlepšenia glykemických parametrov.

V žiadnej zo skupín nedošlo k významnej zmene telesnej hmotnosti oproti východiskovým hodnotám.

V 24-týždňovej placebom kontrolovanej faktoriálnej štúdií počiatocnej liečby mal za následok 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 poklesu pozorovanému 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_{1c} v placebom kontrolovaných štúdiách monoterapie a kombinovanej liečby*

Štúdia	Priemerná východisková hodnota HbA _{1c} (%)	Priemerná zmena HbA _{1c} oproti východiskovej hodnote (%) [†]	Placebom korigovaná priemerná zmena HbA _{1c} (%) [†] (95 % IS)
Štúdie monoterapie			
Sitagliptín 100 mg raz denne [§] (N=193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8; -0,4)
Sitagliptín 100 mg raz denne (N=229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0; -0,6)
Štúdie kombinovanej liečby			
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 pioglitazónom (N=163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)
Sitagliptín 100 mg raz denne pridaný k prebiehajúcej liečbe glimepiridom (N=102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8; -0,3)
Sitagliptín 100 mg raz denne pridaný k prebiehajúcej liečbe	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1; -0,7)

glimepiridom+metformínom (N=115)			
Sitagliptín 100 mg raz denne pridaný k prebiehajúcej liečbe pioglitazónom+metformínom #(N=152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0; -0,5)
Počiatočná liečba (dvakrát denne) : sitagliptín 50 mg + metformín 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8; -1,3)
Počiatočná liečba (dvakrát denne) : sitagliptín 50 mg + metformín 1 000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3; -1,8)
Sitagliptín 100 mg raz denne pridaný k prebiehajúcej liečbe inzulínom (+/- metformín) (N=305)	8,7	-0,6	-0,6 ^{‡,¶} (-0,7; -0,4)

* Populácia všetkých liečených pacientov (analýza podľa liečebného zámeru, *an intention-to-treat analysis*).

† 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 18. týždni.

|| HbA_{1c} (%) v 24. týždni.

HbA_{1c} (%) v 26. týždni.

¶ Priemer najmenších štvorcov upravený podľa používania metformínu pri kontrole 1 (áno/nie), používania inzulínu pri kontrole 1 (premixovaný vs nepremixovaný inzulín [pôsobiaci strednodobo alebo dlhodobo]) a na východiskovú hodnotu. Interakcie podľa stratifikácie liečby (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 neuzívali antihyperglykemicкую liečbu (obdobie bez liečby minimálne 4 mesiace). Priemerná dávka metformínu bola približne 1 900 mg denne. Z priemerných východiskových hodnôt HbA_{1c} 7,2 % sa pri sitagliptíne dosiahlo zníženie -0,43 % a pri metformíne -0,57 % (analýza podľa protokolu, *Per Protocol Analysis*). 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 významne 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 prídania sitagliptínu 100 mg raz denne alebo glipizidu (derivát sulfonylmočoviny) u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie pri monoterapii metformínom bol sitagliptín v redukovani HbA_{1c} 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 významný priemerný úbytok telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote v porovnaní so významným nárastom telesnej 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 významne nižší ako v skupine s glipizidom (32,0 %).

24-týždňová placebo 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_{1c} 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 placebo 24 IU/deň. Zníženie HbA_{1c} u pacientov liečených sitagliptínom a inzulínom (s metformínom alebo bez metformínu) bolo -1,31 % v porovnaní s -0,87 % u pacientov liečených placebo 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 placebo 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_{1c} 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_{1c} 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 mellitus 2. typu a 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, priemerné zníženia hodnôt HbA_{1c} (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 ITT populácii s HbA_{1c} ≥ 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 štandardné hladiny 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 cievej mozgovej príhody alebo hospitalizácie z dôvodu nestabilnej angíny pectoris. Sekundárne kardiovaskulárne cieľové ukazovatele zahŕňali prvý výskyt

kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody; prvý výskyt jednotlivých zložiek primárneho zloženého cieľového ukazovateľa; úmrtnosť z akejkoľvek príčiny; a hospitalizáciu z dôvodu kongestívneho zlyhania srdca.

Po mediáne sledovania 3 roky sitagliptín pridaný k bežnej starostlivosti nezvýšil riziko závažných 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. Výskyt príhod zloženého kardiovaskulárneho cieľového ukazovateľa a kľúčových sekundárnych cieľových ukazovateľov

	Sitagliptín 100 mg		Placebo		Pomer rizika (95 % IS)	p- hodnota [†]
	N (%)	Výskyt na 100 paciento- rokov*	N (%)	Výskyt na 100 paciento- rokov *		
Analýza v ITT populácii						
Počet pacientov	7 332		7 339			
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, nefatálna cievna mozgová príhoda)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Sekundárne cieľové ukazovatele						
Kardiovaskulárne úmrtie	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Infarkt myokardu (fatálny a nefatálny)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Cievna mozgová príhoda (fatálna a nefatálna)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalizácia z dôvodu nestabilnej angíny pectoris	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Úmrtie z akejkoľvek príčiny	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Hospitalizácia z dôvodu zlyhania srdca [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

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

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

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

Pediatrická populácia

Uskutočnila sa 54-týždňová, dvojito zaslepená štúdia na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti 100 mg sitagliptínu jedenkrát denne u pediatrických pacientov (vo veku 10 až 17 rokov) s diabetom 2. typu, ktorí

neboli najmenej 12 týždňov liečení na hyperglykémii (s HbA_{1c} 6,5 % až 10 %) alebo boli najmenej 12 týždňov na stabilnej dávke inzulínu (s HbA_{1c} 7 % až 10 %). Pacienti boli randomizovaní na 100 mg sitagliptínu jedenkrát denne alebo placebo po dobu 20 týždňov.

Priemerná východisková hodnota HbA_{1c} bola 7,5 %. Liečba 100 mg sitagliptínom neposkytla významné zlepšenie HbA_{1c} po 20 týždňoch. Zníženie HbA_{1c} u pacientov liečených sitagliptínom (N=95) bolo 0,0 % v porovnaní s 0,2 % u pacientov užívajúcich placebo (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 osobám sa sitagliptín rýchlo absorboval, pričom k maximálnym plazmatickým koncentráciám (medián T_{max}) došlo 1 až 4 hodiny po podaní dávky, priemerná plazmatická AUC sitagliptínu bola 8,52 μM•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, Jazeta Novum sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Plazmatická AUC sitagliptínu stúpala úmerne dávke. Dávková proporionalita sa nestanovila pre C_{max} a C_{24h} (C_{max} sa zvýšila o viac než úmerne dávke a C_{24h} sa zvýšila o 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 predstavuje menej dôležitú cestu. 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 prispením CYP2C8.

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

Eliminácia

Po podaní perorálnej dávky [¹⁴C] sitagliptínu zdravým osobám 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 vylúčovania 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

štúdiu mal sitagliptín malý účinok na plazmatické koncentrácie digoxínu, čo naznačuje, že sitagliptín môže byť miernym inhibítorom p-glykoproteínu.

Charakteristiky u pacientov

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

Porucha funkcie obličiek

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 ($GFR \geq 60$ až < 90 ml/min) a 1,6-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ($GFR \geq 45$ až < 60 ml/min). Vzhľadom na to, že zvýšenia tohto rozsahu nie sú klinicky významné, nie je u týchto pacientov potrebná úprava dávkovania.

Plazmatická AUC sitagliptínu bola zvýšená približne 2-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ($GFR \geq 30$ až < 45 ml/min) a približne 4-násobne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ($GFR < 30$ ml/min), vrátane pacientov s ESRD na hemodialýze. Sitagliptín bol mierne odstránený hemodialýzou (13,5 % počas 3- až 4-hodinovej hemodialýzy so začiatkom 4 hodiny po podaní dávky). Na dosiahnutie plazmatických koncentrácií sitagliptínu, ktoré sú podobné plazmatickým koncentráciám u pacientov s normálnou funkciou obličiek, sa u pacientov s $GFR < 45$ ml/min odporúčajú nižšie dávky (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre ≤ 9) nie je potrebná úprava dávky Jazety Novum. 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

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

Pediatrická populácia

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

Charakteristika iných 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 zo štúdií fázy I a z analýzy populačných farmakokinetických údajov zo štúdií fázy I a fázy II.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U hlodavcov sa pozorovala renálna a hepatálna toxicita pri systémových expozíciách 58-krát vyšších, ako je expozícia u ľudí, pričom expozícia bez účinku bola zistená pri 19-násobku expozície u ľudí. Pri expozíciách 67-krát vyšších, ako sú klinické expozície, sa u potkanov pozorovali abnormality rezákov, pričom expozícia bez účinku pre tento nález bola 58-krát vyššia vychádzajúc zo 14-dňovej štúdie na potkanoch. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy. Prechodné fyzické 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 expozíciách 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 expozícia u ľudí. Zistilo sa, že expozícia bez účinku pre tieto nálezy je 6-násobok klinickej expozície.

V predklinických štúdiách sa nepreukázala genotoxicita sitagliptínu. Sitagliptín nebol karcinogénny u myši. U potkanov došlo k zvýšenej incidencii hepatálnych adenómov a karcinómov pri systémových expozíciách 58-násobne vyšších, ako je expozícia 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 expozície bez účinku) 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 štúdií uskutočnenej na potkanoch sa nezistili žiadne nežiaduce účinky sitagliptínu.

Štúdie reprodukčnej toxicity preukázali v súvislosti s liečbou mierne zvýšenie výskytu fetálnych malformácií rebier (chýbajúce, hypoplastické a zvlnené rebra) u potomkov potkanov vystavených systémovým expozíciám vyšším, ako je 29-násobok expozície u ľudí. Toxicita u matiek sa pozorovala u králikov pri viac ako 29-násobku expozície 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

Jadro tablety:

Mikrokryštalická celulóza (E 460)
Hydrogenfosforečnan vápenatý
Sodná soľ kroskarmelózy
Koloidný, bezvodý oxid kremičitý
Stearyl-fumarát sodný (E 485)
Stearát horečnatý (E 470b)

Filmový obal tablety:

Polyvinylalkohol (E 1203)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol
Mastenec (E 553b)
Žltý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

PVC/PVDC//hliníkový blister:

Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

PVC/PE/PVDC//hliníkový blister:

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC//hliníkový blister

PVC/PE/PVDC//hliníkový blister

Veľkosti balenia: 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 a 100 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 REGISTRÁCIÍ

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Jazeta Novum 50 mg: 18/0209/24-S
Jazeta Novum 100 mg: 18/0210/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2024