

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Januvia® 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje sitagliptini phosphas monohydricum odpovídající 100 mg sitagliptinum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Kulatá, béžová potahovaná tableta označená "277" na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

U dospělých pacientů s diabetem mellitus 2. typu je Januvia indikována ke zlepšení kontroly glykémie:

v monoterapii

- u pacientů, u kterých úprava stravy a cvičení samotné neposkytují dostatečnou kontrolu glykémie a u kterých metformin není vhodný v důsledku kontraindikací nebo nesnášenlivosti.

v dvojkombinační perorální terapii v kombinaci

- s metforminem v případech, kdy úprava stravy a cvičení při současném užívání metforminu samotného nezajistí dostatečnou úpravu glykémie.
- se sulfonylureou v případech, kdy úprava stravy a cvičení při současném užívání maximální tolerované dávky sulfonylurey samotné nezajistí dostatečnou úpravu glykémie a kdy je metformin nevhodný kvůli kontraindikacím nebo nesnášenlivosti.
- s agonistou receptoru aktivovaného peroxisomovým proliferátorem gama (PPAR γ) (tj. thiazolidindionem), kdy použití agonisty PPAR γ je vhodné a kdy úprava stravy a cvičení plus agonista PPAR γ samotné neposkytují dostatečnou kontrolu glykémie.

v trojkombinační perorální terapii v kombinaci

- se sulfonylureou a metforminem v případech, kdy úprava stravy a cvičení při dvojkombinační terapii těmito léčivými přípravky nezajistí dostatečnou úpravu glykémie.

- s agonistou PPAR γ a metforminem, kdy použití agonisty PPAR γ je vhodné a kdy úprava stravy a cvičení plus dvojkombinační terapie těmito léčivými přípravky neposkytuje dostatečnou kontrolu glykémie.

Přípravek Januvia je rovněž indikován jako dodatečná terapie k léčbě inzulinem (s metforminem nebo bez něj), pokud úprava stravy a cvičení plus stabilní dávka inzulinu neposkytují odpovídající kontrolu glykémie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka přípravku Januvia je 100 mg jednou denně. Pokud se přípravek Januvia používá v kombinaci s metforminem a/nebo agonistou PPAR γ , je nutno zachovat dávku metforminu a/nebo agonisty PPAR γ a přípravek Januvia podávat souběžně.

Jestliže je Januvia užívána v kombinaci se sulfonylureou nebo inzulinem, pak je možné zvážit nižší dávku sulfonylurey nebo inzulinu, aby se snížilo riziko hypoglykémie (viz bod 4.4).

Při vynechání dávky přípravku Januvia je třeba ji užít co nejdříve po tom, co si to pacient uvědomí. V jeden den se nesmí užít dvojitá dávka.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Při zvažování použití sitagliptinu v kombinaci s jiným antidiabetikem je nutno zkontrolovat podmínky použití takového antidiabetika u pacientů s poruchou funkce ledvin.

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [CrCl] \geq 50 ml/min) není nutno dávku přípravku Januvia upravovat.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl \geq 30 až $<$ 50 ml/min) je dávka přípravku Januvia 50 mg jednou denně.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl $<$ 30 ml/min) nebo s terminálním onemocněním ledvin (ESRD) vyžadujícím hemodialýzu nebo peritoneální dialýzu je dávka přípravku Januvia 25 mg jednou denně. Přípravek Januvia lze podávat bez ohledu na načasování dialýzy.

Protože dávka se s ohledem na funkci ledvin upravuje, doporučuje se před zahájením a pravidelně v průběhu léčby přípravkem Januvia vyšetření funkce ledvin.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s mírnou až středně poruchou funkce jater není nutno dávkování nijak upravovat. Podávání přípravku Januvia pacientům s poruchou funkce jater nebylo hodnoceno.

Starší jedinci

Dávku není nutno podle věku nijak upravovat. Množství údajů týkajících se bezpečnosti přípravku u pacientů ve věku \geq 75 let je omezené a vyžaduje se opatrnost.

Pediatrická populace

Přípravek Januvia se nedoporučuje podávat dětem mladším 18 let vzhledem k nedostatku údajů týkajících se její bezpečnosti a účinnosti.

Způsob podání

Přípravek Januvia lze užívat spolu s jídlem nebo bez něj.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1 (viz body 4.4 a 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Januvia se nemá podávat pacientům s diabetem 1. typu nebo používat k léčbě diabetické ketoacidózy.

Pankreatitida

Po uvedení přípravku na trh byla jako nežádoucí účinek spontánně hlášena akutní pankreatitida. Pacienty je nutno poučit o charakteristickém symptomu akutní pankreatitidy: přetrvávající, těžké bolesti břicha. Po vysazení sitagliptinu (s podpůrnou léčbou nebo bez ní) byl pozorován ústup pankreatitidy, nicméně byly hlášeny velmi vzácné případy nekrotizující nebo hemoragické pankreatitidy a/nebo úmrtí. V případě podezření na pankreatitidu, se musí přípravek Januvia a další potenciálně podezřelé léčivé přípravky vysadit.

Hypoglykémie při kombinovaném podávání s jinými antidiabetiky

V klinických hodnoceních přípravku Januvia jako monoterapie a jako součásti kombinované léčby s léčivými přípravky, o nichž není známo, že by jejich podávání vedlo k hypoglykémii (tj. metformin a/nebo agonista PPAR γ), byla četnost hlášených hypoglykemií navozených sitagliptinem podobná četnostem u pacientů užívajících placebo. Pokud byl sitagliptin přidáván k sulfonyluree nebo inzulinu, incidence hypoglykémie byla zvýšena nad úroveň incidence u placebo (viz bod 4.8). Ke snížení rizika hypoglykémie lze tudíž zvážit podávání nižších dávek sulfonylurey nebo inzulinu (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Přípravek Januvia se vylučuje ledvinami. K dosažení plasmatických koncentrací přípravku Januvia jako u pacientů s normální funkcí ledvin se u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s terminálním onemocněním ledvin, kteří vyžadují hemodialýzu nebo peritoneální dialýzu, doporučuje nižší dávkování (viz bod 4.2 a 5.2).

Při zvažování použití sitagliptinu v kombinaci s jiným antidiabetikem je nutno zkontrolovat podmínky použití takového antidiabetika u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Reakce přecitlivělosti

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených přípravkem Januvia hlášeny závažné reakce přecitlivělosti. Tyto reakce zahrnují anafylaxi, angioedém a kožní exfoliativní stavy včetně Stevens–Johnsonova syndromu. Propuknutí těchto reakcí nastalo během prvních 3 měsíců po zahájení léčby přípravkem Januvia, několik hlášení se vyskytlo po první dávce přípravku. Jestliže je podezření na reakci přecitlivělosti, přerušete užívání přípravku Januvia, zhodnoťte další možné příčiny této příhody a stanovte jinou léčbu diabetu (viz bod 4.8).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léků na sitagliptin

Dále popsané klinické údaje naznačují, že riziko klinicky významných interakcí při podávání sitagliptinu je nízké.

Metformin: Současné opakované podávání metforminu v dávce 1 000 mg dvakrát denně spolu se sitagliptinem v dávce 50 mg dvakrát denně nevedlo u pacientů s diabetem 2. typu k významné změně farmakokinetiky sitagliptinu.

Cyklosporin: Byla provedena studie s cílem posoudit účinek cyklosporinu, který je účinným inhibítozem p-glykoproteinu, na farmakokinetiku sitagliptinu. Současné perorální podání jediné 100mg dávky sitagliptinu a jediné 600mg perorální dávky cyklosporinu zvýšilo hodnotu AUC sitagliptinu přibližně o 29 % a C_{max} sitagliptinu přibližně o 68 %. Tyto změny ve farmakokinetice sitagliptinu nebyly považovány za klinicky významné. Nedošlo k významné změně renální clearance sitagliptinu. Proto se ani u jiných inhibitorů p-glykoproteinu nepředpokládají významné interakce.

Studie *in vitro* ukázaly, že primární odpovědnost enzymů za omezený metabolismus sitagliptinu má CYP3A4 za přispění CYP2C8. U pacientů s normální funkcí ledvin, hraje metabolismus včetně cesty CYP3A4 pouze malou roli v clearance sitagliptinu. Metabolismus může hrát důležitější roli v eliminaci sitagliptinu v souboru pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním onemocněním ledvin (ESRD). Z tohoto důvodu je možné, že účinné inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klarithromycin) by mohly změnit farmakokinetiku sitagliptinu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo ESRD. Účinky účinných inhibitorů CYP3A4 v souboru pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly v klinické studii hodnoceny.

Studie transportu *in vitro* ukázaly, že sitagliptin je substrátem pro p-glykoprotein a transportér organických aniontů – (OAT3). Transport sitagliptinu zprostředkovaný OAT3 byl *in vitro* inhibován probenecidem, avšak riziko klinicky významných interakcí je považováno za nízké. Společné podávání inhibitorů OAT3 nebylo *in vivo* hodnoceno.

Účinky sitagliptinu na jiné léčivé přípravky

Údaje *in vitro* naznačují, že sitagliptin neinhibuje ani neindukuje isoenzymy CYP450. V klinických studiích neměnil sitagliptin významným způsobem farmakokinetiku metforminu, glyburidu, simvastatinu, rosiglitazonu, warfarinu ani perorálních kontraceptiv, byly tak *in vivo* získány důkazy velmi nízké tendence k vyvolávání interakcí se substráty CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 a s organickým kationtovým transportérem (organic cationic transporter, OCT).

Sitagliptin měl malý účinek na koncentrace digoxinu v plazmě a může být mírným inhibítozem p-glykoproteinu *in vivo*.

Digoxin: Sitagliptin měl malý vliv na plazmatické koncentrace digoxinu. Při podávání digoxinu v dávce 0,25 mg současně s přípravkem Januvia v dávce 100 mg denně po dobu 10 dní se hodnota AUC digoxinu v plazmě zvýšila v průměru o 11 % a hodnota C_{max} v plazmě v průměru o 18 %. Nedoporučuje se žádná úprava dávky digoxinu. Přesto pacienti s rizikem toxicity digoxinu by měli být sledováni v případě, že se sitagliptin a digoxin podávají současně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici není dostatek údajů o podávání přípravku Januvia těhotným ženám. Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu při vysokých dávkách (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Vzhledem k nedostatku údajů týkajících se použití u člověka by se Januvia neměla během těhotenství užívat.

Kojení

Není známo, zda se sitagliptin vylučuje do mateřského mléka. Studie se zvířaty prokázaly vylučování sitagliptinu do mateřského mléka. Během kojení by se Januvia neměla užívat.

Fertilita

Údaje získané z experimentů na zvířatech nenaznačují žádné účinky léčby sitagliptinem na fertilitu samců ani samic. Údaje týkající se lidí nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Januvia nemá žádný známý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení nebo obsluze strojů by však mělo být přihlédnuto k tomu, že byly hlášeny závrať a ospalost.

Kromě toho musí být pacienti upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud se přípravek Januvia používá v kombinaci se sulfonylmočovinou nebo s inzulinem.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, včetně pankreatitidy a hypersenzitivních reakcí. V kombinaci se sulfonylmočovinou a inzulinem byla hlášena hypoglykémie (4,7 až 13,8 % u sulfonylmočoviny, 9,6 % u inzulínu). V 11 rozsáhlých klinických studiích trvajících až 2 roky dostávalo více než 3 200 pacientů přípravek Januvia v dávce 100 mg denně samotnou nebo v kombinaci s metforminem, derivátem sulfonylurey (spolu s metforminem nebo bez něj), inzulinem (spolu s metforminem nebo bez něj) nebo agonistou PPAR γ (spolu s metforminem nebo bez něj). V souhrnné analýze 9 z těchto hodnocení dosáhla četnost ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků 0,8 % při dávce 100 mg denně a 1,5 % při podávání ostatních léků.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny dále (Tabulka 1) podle třídy orgánových systémů a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1. Frekvence výskytu nežádoucích účinků zjištěných v placebem kontrolovaných klinických studiích a po uvedení přípravku na trh

Nežádoucí účinek	Frekvence nežádoucích účinků podle léčebného režimu						
	Sitagliptin v monoterapii	Sitagliptin s metforminem	Sitagliptin se sulfonylureou	Sitagliptin se sulfonylureou a metforminem	Sitagliptin s agonistou PPAR γ (pioglitazon)	Sitagliptin s agonistou PPAR γ (rosiglitazon) a metforminem	Sitagliptin s inzulinem (+/-) metformin
Čas	24 týdnů	24 týdnů	24 týdnů	24 týdnů	24 týdnů	18 týdnů	24 týdnů
Infekce a infestace							
Chřipka							Časté
Infekce horních dýchacích cest	Časté [†]					Časté [§]	
Nasofaryngitida	Časté [†]						
Plísňové kožní infekce						Méně časté [§]	
Poruchy imunitního systému							
Hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických reakcí [‡]	Četnost není známa						
Poruchy metabolismu a výživy							
Hypoglykémie*	Časté	Časté	Časté	Velmi časté	Časté	Časté	Časté
Poruchy nervového systému							
Bolesti hlavy	Časté					Časté	Časté
Ospalost		Méně časté					
Točení hlavy	Méně časté						
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy							
Kašel						Časté [§]	
Intersticiální plicní nemoc	Četnost není známa						
Gastrointestinální poruchy							
Průjem		Méně časté				Časté	
Sucho v ústech							Méně časté
Nauzea		Časté					
Flatulence		Časté			Časté		
Zácpa	Méně časté	Méně časté		Časté			Méně časté
Bolesti v horní části břicha		Méně časté					
Zvracení	Četnost není známa [†]	Časté	Četnost není známa [†]	Četnost není známa [†]	Četnost není známa [†]	Časté	Četnost není známa [†]
Akutní pankreatitida [‡]	Četnost není známa						
Fatální a nefatální hemoragická a nekrotizující pankreatitida [†]	Četnost není známa						
Poruchy kůže a podkožní tkáň							
Angioedém [‡]	Četnost není známa						
Vyrážka [‡]	Četnost není známa						

Nežádoucí účinek	Frekvence nežádoucích účinků podle léčebného režimu						
	Sitagliptin v monoterapii	Sitagliptin s metforminem	Sitagliptin se sulfonylureou	Sitagliptin se sulfonylureou a metforminem	Sitagliptin s agonistou PPAR γ (pioglitazon)	Sitagliptin s agonistou PPAR γ (rosiglitazon) a metforminem	Sitagliptin s inzulinem (+/-) metformin
Čas	24 týdnů	24 týdnů	24 týdnů	24 týdnů	24 týdnů	18 týdnů	24 týdnů
Kopřivka [†]	Četnost není známa						
Kožní vaskulitida [†]	Četnost není známa						
Exfoliativní kožní stavy včetně Stevens-Johnsonova syndromu [†]	Četnost není známa						
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně							
Osteoartritida	Časté [‡]						
Bolesti v končetinách	Časté [‡]						
Artralgie [‡]	Četnost není známa						
Myalgie [‡]	Četnost není známa						
Poruchy ledvin a močových cest							
Porucha renálních funkcí [‡]	Četnost není známa						
Akutní selhání ledvin [‡]	Četnost není známa						
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace							
Periferní edém					Časté	Časté	
Vyšetření							
Pokles glukózy v krvi		Méně časté			Časté		

[†] Na základě incidence bez ohledu na příčinnou souvislost.

[‡] Nežádoucí účinky byly zjištěny v poregistračním sledování.

[§] Po 54 týdnech.

^{||} Viz bod 4.4.

Napříč klinickými studiemi bylo pozorováno malé zvýšení počtu bílých krvinek (WBC) (rozdíl přibližně 200 buněk/mikrolitr v WBC oproti placebu; střední hodnota výchozí hodnoty bílých krvinek přibližně 6 600 buněk/mikrolitr) v důsledku zvýšení počtu neutrofilů. Toto zjištění bylo popsáno ve většině studií, ne však ve všech. Tato změna v laboratorních hodnotách se nepovažuje za významnou z klinického hlediska.

4.9 Předávkování

V kontrolovaných klinických studiích se zdravými dobrovolníky byly jednorázové dávky až 800 mg sitagliptinu celkově dobře snášeny. Minimální zvýšení QTc, nepovažované za klinicky významné, bylo pozorováno v jedné studii se sitagliptinem v dávce 800 mg. S dávkami nad 800 mg nejsou z klinických studií žádné zkušenosti. Ve studiích fáze I s opakovanými dávkami nebyly u sitagliptinu v dávkách do 600 mg za den podávaných po dobu až 10 dní a v dávkách až 400 mg za den podávaných po dobu až 28 dní pozorovány žádné na dávce závislé nežádoucí účinky.

V případě předávkování je vhodné použít obvyklých podpůrných opatření, např. odstranit nevstřebanou látku z trávicího ústrojí, zahájit klinické monitorování (včetně natočení elektrokardiogramu) a v případě potřeby zavést podpůrnou léčbu.

Sitagliptin je v malé míře dialyzovatelný. V klinických studiích se přibližně během 3–4hodinové dialýzy z organismu odstranilo přibližně 13,5 % dávky. Pokud by z klinického hlediska byla vhodná delší dialýza, lze o ní uvažovat. Není známo, zda lze sitagliptin dialyzovat peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léky používané při diabetu inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4), ATC kód: A10BH01.

Mechanismus účinku

Januvia patří do skupiny perorálních antidiabetik označovaných jako inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4). Zlepšení kontroly glykémie pozorované při užívání tohoto léčivého přípravku může být zprostředkováno zvýšením koncentrace aktivních inkretinových hormonů. Inkretinové hormony včetně glukagonu podobného peptidu 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) a na glukóze dependentního inzulinotropního polypeptidu (GIP) jsou přes celý den uvolňovány střevy a jejich koncentrace se v reakci na jídlo zvyšují. Inkretiny jsou součástí endogenního systému podílejícího se na fyziologické regulaci glukózové homeostázy. Při normálních nebo zvýšených koncentracích glukózy v krvi zvyšují GLP-1 a GIP syntézu inzulinu a jeho uvolňování z pankreatických beta-buněk nitrobuněčnými signálními dráhami zahrnujícími cyklický AMP. U zvířecích modelů diabetu 2. typu se ukázalo se, že podávání GLP-1 nebo inhibitorů DPP-4 zlepšuje odpověď beta-buněk na glukózu a podporuje biosyntézu a uvolňování inzulinu. Při vyšších koncentracích inzulinu se zvyšuje vychytávání glukózy tkáněmi. Navíc GLP-1 snižuje sekreci glukagonu z alfa-buněk pankreatu. Snížené koncentrace glukagonu spolu s vyššími koncentracemi inzulinu vedou ke snížení produkce glukózy játry s výsledným poklesem koncentrace glukózy v krvi. Účinky GLP-1 a GIP jsou závislé na glukóze, a to tak, že při nízkých koncentracích glukózy v krvi není stimulace uvolňování inzulinu ani potlačování sekrece glukagonu ze strany GLP-1 pozorováno. Pro GLP-1 i GIP platí, že stimulace uvolňování inzulinu je zesílena při vzestupu glukózy nad normální koncentrace. Dále platí, že GLP-1 neovlivňuje negativně normální odpověď glukagonu na hypoglykémii. Účinek GLP-1 a GIP je omezován enzymem DPP-4, který rychle rozkládá inkretinové hormony za vzniku neúčinných produktů. Sitagliptin zabraňuje hydrolýze inkretinových hormonů enzymem DPP-4 a zvyšuje tak plazmatické koncentrace účinných forem GLP-1 a GIP. Zvyšováním koncentrací účinných inkretinů zvyšuje sitagliptin uvolňování inzulinu a snižuje koncentrace glukagonu v závislosti na hodnotách glukózy. U diabetiků 2. typu s hyperglykemií vedou tyto změny v koncentracích inzulinu a glukagonu k nižším hodnotám hemoglobinu A_{1c} (HbA_{1c}) a nižším koncentracím glukózy nalačno i po jídle. Glukózo–dependentní mechanismus sitagliptinu je odlišný od mechanismu účinku sulfonylurey, která zvyšuje sekreci inzulinu i při nízké koncentraci glukózy, a může tak u pacientů s diabetem mellitus 2. typu a u zdravých jedinců způsobovat hypoglykémii. Sitagliptin je silným a vysoce selektivním inhibitorem enzymu DPP-4, přičemž v terapeutických koncentracích neinhibuje blízké příbuzné enzymy DPP-8 a DPP-9.

Ve dvoudenní studii na zdravých dobrovolnících sitagliptin samotný zvyšoval koncentrace aktivního GLP-1, zatímco metformin samotný zvyšoval koncentrace aktivního a celkového GLP-1 podobnou měrou. Současné podání sitagliptinu a metforminu mělo aditivní účinek na koncentrace aktivního GLP-1. Sitagliptin, nikoli však metformin, zvyšoval koncentrace aktivního GIP.

Klinická účinnost a bezpečnost

Celkově sitagliptin kompenzoval glykémii při užívání v monoterapii nebo při kombinované léčbě (viz Tabulka 2).

Byly provedeny dvě studie s cílem zhodnotit účinnost a bezpečnost přípravku Januvia v monoterapii. Podávání sitagliptinu v dávce 100 mg jednou denně v monoterapii vedlo ve dvou studiích, jedné trvající 18 týdnů a druhé trvající 24 týdnů, ke statisticky významnému zlepšení hodnot HbA_{1c}, koncentrací glukózy v plazmě nalačno (fasting plasma glucose, FPG) a glukózy 2 hodiny po jídle (PPG po 2 hodinách) oproti placebo. Bylo pozorováno zlepšení hodnot náhradních ukazatelů funkce beta-buněk, včetně HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), poměru proinzulinu a inzulínu a měření odpovědi beta-buněk v testu tolerance jídla s častým odběrem vzorků (frequently-sampled meal tolerance test). Zjištěný výskyt hypoglykémie u pacientů užívajících sitagliptin byl podobný jako u placebo. V žádné z obou studií nedošlo při užívání přípravku Januvia ke zvýšení tělesné hmotnosti oproti výchozí hodnotě a to v porovnání s malým snížením pozorovaným u pacientů užívajících placebo.

Ve dvou 24týdenních studiích sitagliptinu jako dodatečné léčby, jednou v kombinaci s metforminem a jednou v kombinaci s pioglitazonem, poskytl sitagliptin v dávce 100 mg jednou denně v porovnání s placebem významná zlepšení glykemických parametrů. Změna tělesné hmotnosti v porovnání s výchozími hodnotami byla u pacientů léčených sitagliptinem podobná jako u pacientů s placebem. V těchto studiích byla u pacientů léčených sitagliptinem a placebem podobná incidence hlášených hyperglykemií.

Byla navržena 24týdenní placebem kontrolovaná studie k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti sitagliptinu (100 mg jednou denně) přidaného ke glimepiridu samotnému nebo ke glimepiridu v kombinaci s metforminem. Přidání sitagliptinu buď ke glimepiridu samotnému nebo ke glimepiridu a metforminu poskytlo významná zlepšení glykemických parametrů. Pacienti léčení sitagliptinem zaznamenali v porovnání s pacienty léčenými placebem mírné zvýšení tělesné hmotnosti.

Byla navržena 54týdenní placebem kontrolovaná studie s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost sitagliptinu (100 mg jednou denně) přidaného ke kombinaci rosiglitazonu a metforminu. Přidání sitagliptinu k rosiglitazonu a metforminu poskytlo významná zlepšení glykemických parametrů v primárním časovém bodu 18. týdne, přičemž tato zlepšení přetrvávala do konce studie. Změna výchozí tělesné hmotnosti byla v porovnání s placebem u pacientů léčených sitagliptinem podobná (1,9 vs. 1,3 kg).

Byla navržena 24týdenní, placebem kontrolovaná studie s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost sitagliptinu (100 mg jednou denně) přidaného k inzulínu (v ustálené dávce po dobu nejméně 10 týdnů) s metforminem nebo bez něj (nejméně 1 500 mg). U pacientů užívajících premixovaný inzulín byla průměrná denní dávka 70,9 U/den. U pacientů užívajících nepremixovaný inzulín (střednědobě/dlouhodobě působící) byla průměrná dávka 44,3 U/den. Přidání sitagliptinu k inzulínu poskytlo významná zlepšení glykemických parametrů. V žádné ze skupin nedošlo k významné změně výchozích hodnot tělesné hmotnosti.

Ve 24týdenní placebem kontrolované studii, prováděné prostřednictvím zástupce, zahajovací léčby, sitagliptin 50 mg dvakrát denně v kombinaci s metforminem (500 mg nebo 1 000 mg dvakrát denně) poskytl v porovnání s každou s terapií samotnou významná zlepšení glykemických parametrů. Pokles tělesné hmotnosti u kombinace sitagliptinu a metforminu byl podobný poklesu pozorovanému u metforminu samotného nebo u placeba; u pacientů na sitagliptinu samotném nedošlo v porovnání s výchozími hodnotami k žádné změně. Incidence hypoglykémie byla ve všech léčebných skupinách podobná.

Tabulka 2: Výsledky HbA_{1c} v placebem kontrolovaných studiích monoterapie a kombinované léčby*

Studie	Střední hodnota výchozí hladiny HbA _{1c} (%)	Střední hodnota změny oproti výchozí hladině HbA _{1c} (%) [†]	Dle placeba korigovaná střední hodnota změny HbA _{1c} (%) [†] (95% konfidenční interval)
Studie monoterapie			
Sitagliptin 100 mg jednou denně [§] (N = 193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8, -0,4)
Sitagliptin 100 mg jednou denně (N = 229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0, -0,6)
Studie kombinované léčby			
Sitagliptin 100 mg jednou denně přidáný ke stávající léčbě metforminem (N = 453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg jednou denně přidáný ke stávající léčbě pioglitazonem (N = 163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)
Sitagliptin 100 mg jednou denně přidáný ke stávající léčbě glimepiridem (N = 102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8, -0,3)
Sitagliptin 100 mg jednou denně přidáný ke stávající léčbě glimepiridem + metforminem (N = 115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)

Studie	Střední hodnota výchozí hladiny HbA _{1c} (%)	Střední hodnota změny oproti výchozí hladině HbA _{1c} (%) [†]	Dle placeba korigovaná střední hodnota změny HbA _{1c} (%) [†] (95% konfidenční interval)
Sitagliptin 100 mg jednou denně přidán ke stávající léčbě rosiglitazonem + metforminem (N=170)			
18. týden	8,8	-1,0	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)
54. týden	8,8	-1,0	-0,8 [‡] (-1,0, -0,5)
Zahajovací léčba (dvakrát denně) : Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N = 183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8, -1,3)
Zahajovací léčba (dvakrát denně) : Sitagliptin 50 mg + metformin 1 000 mg (N = 178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3, -1,8)
Sitagliptin 100 mg jednou denně přidán ke stávající léčbě inzulinem (+/- metformin) (N = 305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 ^{‡,¶} (-0,7, -0,4)

* Populace všech léčených pacientů (analýza záměru léčit (intention-to-treat analysis)).

[†] Střední hodnoty získané metodou nejmenších čtverců upravené s ohledem na stav před antihyperglykemickou léčbou a na výchozí hodnotu.

[‡] p<0,001 v porovnání s placebem nebo placebem + kombinační léčbou.

[§] HbA_{1c} (%) v 18. týdnu.

^{||} HbA_{1c} (%) ve 24. týdnu.

[¶] Střední hodnota získaná metodou nejmenších čtverců upravená podle používání metforminu při Návštěvě 1 (ano/ne), inzulinu při Návštěvě 1 (premixovaný vs. nepremixovaný [střednědobě nebo dlouhodobě působící]), a výchozí hodnota.

Interakce podle strata léčby (používání metoforminu a inzulinu) nebyly významné (p > 0,10).

Byla navržena 24týdenní aktivním komparátorem (metformin) kontrolovaná studie k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti sitagliptinu v dávce 100 mg jednou denně (N = 528) v porovnání s metforminem (N = 522) u pacientů s nedostatečnou kontrolou glykémie pomocí úpravy stravy a cvičení a neléčených antidiabetiky (neléčení po dobu alespoň 4 měsíců). Střední hodnota dávky metforminu byla přibližně 1 900 mg za den. Snížení HbA_{1c} ze střední hodnoty výchozích hodnot 7,2 % bylo -0,43 % u sitagliptinu a -0,57 % u metforminu (analýza skupiny léčené dle protokolu – Per Protocol Analysis). Celková incidence gastrointestinálních nežádoucích účinků považovaných za související s léčivem u pacientů léčených sitagliptinem byla 2,7 % v porovnání s 12,6 % u pacientů léčených metforminem. Incidence hypoglykémie nebyla mezi léčenými skupinami významně odlišná (sitagliptin 1,3 %; metformin 1,9 %). V obou skupinách došlo k poklesu tělesné hmotnosti z výchozích hodnot (sitagliptin, -0,6 kg; metformin -1,9 kg).

Ve studii porovnávací účinnost a bezpečnost přidání přípravku Januvia 100 mg jednou denně nebo glipizidu (sulfonylurea) u pacientů s nedostatečnou kontrolou glykémie léčených metforminem v monoterapii byl při snižování HbA_{1c} sitagliptin podobný glipizidu. Střední hodnota použité dávky glipizidu ve srovnávací skupině byla během studie 10 mg za den s přibližně 40 % pacientů, kteří vyžadovali dávku glipizidu ≤ 5 mg/den. Ve skupině léčené sitagliptinem však léčbu kvůli nedostatečné účinnosti ukončilo více pacientů než ve skupině léčené glipizidem. Pacienti léčení sitagliptinem vykazovali významnou střední hodnotu poklesu tělesné hmotnosti oproti jejím výchozím hodnotám, zatímco u pacientů léčených glipizidem došlo k významnému zvýšení tělesné hmotnosti (-1,5 oproti +1,1 kg). V této studii byl poměr proinzulinu k inzulinu, což je marker účinnosti syntézy a uvolňování inzulinu, zlepšen u léčby sitagliptinem a zhoršen u léčby glipizidem. Incidence hypoglykémie ve skupině léčené sitagliptinem (4,9 %) byla významně nižší než ve skupině léčené glipizidem (32,0 %).

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin byla provedena studie porovnávací sitagliptin v dávce 25 nebo 50 mg jednou denně s glipizidem v dávce 2,5 až 20 mg/den. Tato studie zahrnovala 423 pacientů s chronickou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace < 50 ml/min). Po 54 týdnech byla střední hodnota snížení výchozích hodnot HbA_{1c} -0,75 % u sitagliptinu a -0,64 % u glipizidu (analýza pacientů dokončivších studii dle protokolu (Per-Protocol Analysis)). V této studii byl profil účinnosti a bezpečnosti sitagliptinu v dávce 25 nebo 50 mg jednou denně obecně podobný profilu pozorovanému v jiných studiích monoterapie u pacientů s normální funkcí ledvin. Incidence hypoglykémie ve skupině léčené sitagliptinem (6,2 %) byla významně nižší, než ve skupině léčené glipizidem (17,0 %). Rovněž zde byl významný rozdíl mezi skupinami pokud jde o změnu výchozí tělesné hmotnosti (sitagliptin -0,6 kg; glipizid +1,2 kg).

Jiná studie porovnávací sitagliptin v dávce 25 mg jednou denně s glipizidem v dávce 2,5 až 20 mg/den byla provedena u 129 pacientů s terminálním onemocněním ledvin, kteří byli na dialýze. Po 54 týdnech byla střední hodnota snížení výchozích hodnot HbA_{1c} -0,72 % u sitagliptinu a -0,88 % u glipizidu. V této studii byl profil účinnosti a bezpečnosti sitagliptinu v dávce 25 mg jednou denně obecně podobný profilu pozorovanému v jiných studiích monoterapie u pacientů s normální funkcí ledvin. Incidence hypoglykémie se mezi léčenými skupinami významně nelišila (sitagliptin, 6,3 %; glipizid, 10,8 %).

V další studii zahrnující 91 pacientů s diabetem typu 2 a chronickou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min) byla bezpečnost a snášenlivost léčby sitagliptinem v dávce 25 nebo 50 mg jednou denně obecně podobná jako u placeba. Navíc po 12 týdnech byly střední hodnoty snížení HbA1c (sitagliptin -0,59 %; placebo -0,18 %) a FPG (sitagliptin -25,5 mg/dl; placebo -3,0 mg/dl) obecně podobné jako u jiných studií monoterapie u pacientů s normální funkcí ledvin (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky uložila povinnost předložit výsledky studií provedených s přípravkem Januvia u jednoho nebo více podsouborů pediatrické populace s diabetem mellitus 2. typu (ohledně informací o pediatrickém použití viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Následně po perorálním podání 100mg dávky zdravým dobrovolníkům byl sitagliptin rychle vstřebán, s vrcholem plazmatické koncentrace (median T_{max}) 1 až 4 hodiny po podání, střední hodnota AUC sitagliptinu v plazmě byla 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{hod}$, C_{max} bylo 950 nM. Absolutní biologická dostupnost sitagliptinu je přibližně 87 %. Protože současná konzumace vysoce tučného jídla a sitagliptinu nemá vliv na farmakokinetiku, lze uvedený přípravek užívat spolu s jídlem nebo bez něj.

Hodnota AUC v plazmě rostla v závislosti s dávkou. Závislost na dávce nebyla prokázána pro C_{max} a $C_{24\text{hod}}$ (C_{max} rostlo rychleji než hodnota dávky a $C_{24\text{hod}}$ rostlo pomaleji než hodnota dávky).

Distribuce

Průměrný distribuční objem v ustáleném stavu po jediné 100mg intravenózní dávce sitagliptinu zdravým dobrovolníkům je přibližně 198 litrů. Podíl sitagliptinu reverzibilně vázaného na bílkoviny v plazmě je nízký (38 %).

Biotransformace

Sitagliptin se vylučuje v nezměněné podobě převážně močí a metabolismus představuje méně důležitou cestu. Přibližně 79 % sitagliptinu se vylučuje v nezměněné podobě močí.

Po perorální dávce radioaktivně označeného [^{14}C]sitagliptinu se přibližně 16 % vyloučilo ve formě metabolitů sitagliptinu. Ve stopových koncentracích bylo zjištěno šest metabolitů a nepředpokládá se, že by přispívaly k inhibičnímu účinku sitagliptinu na DPP-4 v plazmě. Studie *in vitro* prokázaly, že hlavním enzymem odpovídajícím za omezený metabolismus sitagliptinu je CYP3A4 s přispěním CYP2C8.

Údaje *in vitro* ukázaly, že sitagliptin není inhibitorem CYP izoenzymů CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 nebo 2B6 a neindukuje CYP3A4 a CYP1A2.

Vylučování

Po podání perorální dávky radioaktivně označeného [^{14}C]sitagliptinu zdravým dobrovolníkům se přibližně 100 % podaného přípravku během jednoho týdne vyloučilo stolicí (13 %) nebo močí (87 %). Zdánlivý terminální poločas $t_{1/2}$ po 100mg perorální dávce sitagliptinu byl přibližně 12,4 hodin. Sitagliptin se při opakovaném dávkování hromadí pouze minimálně. Rychlost vylučování ledvinami představovala přibližně 350 ml/min.

Sitagliptin se vylučuje převážně ledvinami, a to aktivní tubulární sekrecí. Sitagliptin je substrátem lidského transportéru organických aniontů (human organic anion transporter-3, hOAT-3), který se může podílet na vylučování sitagliptinu ledvinami. Klinický význam hOAT-3 v transportu sitagliptinu zatím nebyl stanoven. Sitagliptin je i substrátem p-glykoproteinu, který se může podílet na zprostředkovávání vylučování sitagliptinu ledvinami. Cyklosporin, který je inhibitorem p-glykoproteinu, však rychlost vylučování sitagliptinu ledvinami nesnížil. Sitagliptin není substrátem pro OCT2 a OAT1 nebo PEPT1/2 transportéry. *In vitro* sitagliptin neinhibuje OAT3 (IC₅₀ = 160 μM) nebo p-glykoprotein (až do 250 μM) zprostředkující transport v terapeuticky důležitých plazmatických koncentracích. V klinické studii měl sitagliptin malý vliv na plazmatické koncentrace digoxinu, ukazující, že sitagliptin může být mírným inhibitorem p-glykoproteinu.

Charakteristiky u pacientů

Farmakokinetika sitagliptinu byla všeobecně podobná u zdravých dobrovolníků a pacientů s diabetem 2. typu.

Porucha funkce ledvin

Byla provedena otevřená studie s jednorázovou dávkou s cílem stanovit farmakokinetiku snížené dávky sitagliptinu (50 mg) u pacientů s různým stupněm chronické poruchy funkce ledvin ve srovnání s normálními zdravými kontrolními jedinci. Do studie byli zařazeni pacienti s poruchou funkce ledvin klasifikovanou podle clearance kreatininu jako mírnou (50 až < 80 ml/min), středně těžkou (30 až < 50 ml/min) a těžkou (< 30 ml/min) i hemodialyzovaní pacienti s terminálním onemocněním ledvin (end-stage renal disease, ESRD).

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin nedošlo ve srovnání s normálními zdravými kontrolními jedinci ke klinicky významnému vzestupu plazmatické koncentrace sitagliptinu. Ve srovnání s normálními zdravými kontrolními jedinci bylo přibližně dvojnásobné zvýšení hodnoty AUC sitagliptinu v plazmě pozorováno u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a přibližně čtyřnásobné zvýšení u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u hemodialyzovaných pacientů s ESRD. Sitagliptin se v menší míře odstraňoval z organismu hemodialýzou (13,5 % během 3–4hodinové hemodialýzy zahájené 4 hodiny po podání dávky). K dosažení plasmatických koncentrací sitagliptinu jako u pacientů s normální funkcí ledvin se u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s terminálním onemocněním ledvin, kteří vyžadují dialýzu, doporučuje nižší dávkování (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater (Childovo-Pughovo skóre ≤ 9) není nutno dávku přípravku Januvia upravovat. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Childovo-Pughovo skóre > 9) nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti. Protože se však sitagliptin vylučuje převážně ledvinami, nepředpokládá se, že by těžká porucha funkce jater farmakokinetiku sitagliptinu nějak ovlivňovala.

Starší jedinci

Úprava dávky podle věku není nutná. Podle údajů z populační farmakokinetické analýzy studií fáze I a II neměl věk na farmakokinetiku sitagliptinu klinicky významný vliv. Ve srovnání s mladšími jedinci byly u starších jedinců (65 až 80 let) zjištěny vyšší plazmatické koncentrace sitagliptinu, přibližně o 19 %.

Děti

Nebyly provedeny žádné studie s přípravkem Januvia u dětských pacientů.

Další skupiny pacientů

Úprava dávky podle pohlaví, věku, rasy ani indexu tělesné hmoty (body mass index, BMI) není nutná. Podle souhrnné analýzy farmakokinetických údajů ze studií fáze I a analýzy farmakokinetických údajů z populačních studií fáze I a II neměly tyto charakteristiky na farmakokinetiku sitagliptinu žádný významný vliv.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Renální a hepatická toxicita byla pozorována u hlodavců po systémové expozici 58násobně vyšší než je expozice u člověka, přičemž žádný účinek nebyl zjištěn při 19násobné expozici u člověka. Ve 14týdenní studii u potkanů byl abnormální vývoj řezáků pozorován u potkanů při expozici 67krát vyšší než je hodnota v klinické praxi; žádný účinek v tomto smyslu nebyl zjištěn při 58násobně vyšší expozici. Význam těchto zjištění pro člověka není znám. Přechodné fyzické známky v souvislosti s léčbou, z nichž některé naznačují neurální toxicitu, jako dýchání s otevřenými ústy, slinění, zvracení bílé pěny, ataxie, třes, snížená aktivita a/nebo shrbený postoj byly pozorovány u psů při expozici přibližně 23násobně vyšší než v klinické praxi. Při dávkách vedoucích k systémové expozici přibližně 23krát vyšší než je expozice u člověka prokázalo navíc histologické vyšetření i velmi mírnou až mírnou degeneraci kosterního svalu. Žádný účinek v tomto smyslu nebyl zjištěn při expozici 6krát vyšší než je hodnota expozice v klinické praxi.

V preklinických studiích se neprokázala genotoxicita sitagliptinu. U myši neměl sitagliptin kancerogenní účinky. U potkanů byla pozorována zvýšená incidence jaterních adenomů a karcinomů při systémové expozici 58krát vyšší než je expozice u člověka. Protože se prokázalo, že u potkanů hepatotoxicita koreluje s indukcí jaterní neoplazie, byla zvýšená incidence jaterních nádorů u potkanů nejspíše důsledkem chronické jaterní toxicity při uvedené vysoké dávce. Vzhledem k velkému prostoru z hlediska bezpečnosti (19násobek hodnoty bez negativního účinku) nejsou tyto neoplastické změny považovány za významné pro člověka.

U samců ani samic potkanů, jimž se podával sitagliptin před pářením a při něm, nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky na plodnost.

Ve studii vývoje před narozením a po narození u potkanů nebyly prokázány žádné nežádoucí účinky sitagliptinu.

Studie reprodukční toxicity prokázaly mírně zvýšenou incidenci malformací žeber plodů (bez žeber, hypoplastická nebo zvlněná žebra) v souvislosti s podáváním látky potomkům potkanů při úrovni systémové expozice 29krát vyšší než je expozice u člověka. U králíků byla toxicita u matek pozorována při více než 29krát vyšší expozici, než s jakou se počítá u člověka. Vzhledem k velkému rozsahu z hlediska bezpečnosti nesvědčí uvedená zjištění o významném riziku pro lidskou reprodukci. Sitagliptin se vylučuje ve značném množství do mléka kojících potkanů (poměr mléko/plazma: 4:1).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza (E460)
Hydrogenfosforečnan vápenatý (E341)
Sodná sůl kroskarmelosy (E468)
Magnesium-stearát (E470b)
Natrium-stearyl-fumarát

Potah tablety:

Poly(vinylalkohol)
Makrogol 3350
Mastek (E553b)
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Neprůhledné blistry (PVC/PE/PVDC a hliník). Balení po 14, 28, 56, 84 nebo 98 potahovaných tabletách a 50 × 1 potahovaná tableta v perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechn nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/383/013

EU/1/07/383/014

EU/1/07/383/015

EU/1/07/383/016

EU/1/07/383/017

EU/1/07/383/018

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21.3.2007

Datum posledního prodloužení registrace: 21.3.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU: 23/02/2012

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>.