

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Effcib 50 mg/850 mg filmom obalené tablety  
Effcib 50 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Effcib 50 mg/850 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje monohydrát sitagliptínium-fosfátu, čo zodpovedá 50 mg sitagliptínu a 850 mg metformínium-chloridu.

### Effcib 50 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje monohydrát sitagliptínium-fosfátu, čo zodpovedá 50 mg sitagliptínu a 1 000 mg metformínium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

### Effcib 50 mg/850 mg filmom obalené tablety

Ružová filmom obalená tableta tvaru kapsuly, na jednej strane s vyrazeným „515“.

### Effcib 50 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

Červená filmom obalená tableta tvaru kapsuly, na jednej strane s vyrazeným „577“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Dospelým pacientom s diabetes mellitus 2. typu:

Liek Effcib 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.

Liek Effcib je indikovaný v kombinácii so sulfonylureou (t.j. trojkombinačná liečba) ako doplnok k diéte a cvičeniu pacientom nedostatočne kontrolovaným ich maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a sulfonylureou.

Liek Effcib je indikovaný ako trojkombinačná liečba s agonistom gama receptora aktivovaného proliferátorom peroxizómu (PPAR $\gamma$ ) (t.j. tiazolidíndiónom) ako doplnok k diéte a cvičeniu pacientom nedostatočne kontrolovaným ich maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a PPAR $\gamma$  agonistu.

Liek Effcib 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 Efficib 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 počiatková 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 Efficib nasadiť v dávke sitagliptínu a metformínu, ktorú už pacienti užívajú.

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

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 Efficib užíva v kombinácii so sulfonylureou, môže byť potrebná nižšia dávka sulfonylurey, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4).

### U pacientov nedostatočne kontrolovaných duálnou kombinovanou liečbou s maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a PPAR $\gamma$ 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 Efficib 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 Efficib dodáva v silách: 50 mg sitagliptínu a 850 mg metformínium-chloridu alebo 1 000 mg metformínium-chloridu.

Všetci pacienti majú pokračovať vo svojej odporúčanej diéte s primeraným rozložením príjmu uhl'ohydrátov počas dňa.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie [GFR]  $\geq$  60 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. 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 by mohli zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4).

Ak nie je dostupná príslušná sila lieku Efficib, namiesto kombinácie fixnej dávky použite jednotlivé monozložky.

<u>GFR ml/min</u>	<u>Metformín</u>	<u>Sitagliptín</u>
60-89	Maximálna denná dávka je 3 000 mg. Je možné zvážiť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek.	Maximálna denná dávka je 100 mg.
45-59	Maximálna denná dávka je 2 000 mg. Úvodná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.	Maximálna denná dávka je 100 mg.
30-44	Maximálna denná dávka je 1 000 mg. Úvodná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.	Maximálna denná dávka je 50 mg.
< 30	Metformín je kontraindikovaný.	Maximálna denná dávka je 25 mg.

#### *Porucha funkcie pečene*

Efficib 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, Efficib sa má so stúpajúcim vekom používať s opatrnosťou. 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*

Efficib 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. Liek Efficib sa neskúmal u pediatrických pacientov mladších ako 10 rokov.

#### Spôsob podávania

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

### **4.3 Kontraindikácie**

Liek Efficib 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 zlyhaním 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:
  - zlyhanie 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

Effcib sa nemá používať u pacientov s diabetom 1. typu a nesmie sa používať na liečbu diabetickej ketoacidózy.

### Akútna pankreatitída

Použitie inhibítorov DPP-4 sa spája s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. Pacientov treba informovať 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, Effcib a ostatné potenciálne podozrivé lieky sa majú vysadiť; ak je akútna pankreatitída potvrdená, Effcib 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 mellitus, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné používanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pacienti a/alebo ošetrovatelia musia byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickým dyspnoe, bolesťou brucha, svalovými kŕčmi, asténiou a hypotermiou, po ktorých nasleduje kóma. V prípade podozrenia na výskyt príznakov musí pacient prestať užívať metformín a vyhľadať okamžité lekárske 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). Liek Effcib 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 Effcib v kombinácii so sulfonylureou alebo s inzulínom môžu mať riziko hypoglykémie. Z tohto dôvodu môže byť potrebné zníženie dávky sulfonylurey alebo inzulínu.

### Reakcie z precitlivenosti

U pacientov liečených sitagliptínom boli po uvedení lieku na trh hlásené správy o závažných reakciách z precitlivenosti. Tieto reakcie zahŕňajú anafylaxiu, angioedém a exfoliatívne kožné choroby vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu. Nástup týchto reakcií sa objavil v priebehu prvých 3 mesiacov po nasadení liečby sitagliptínom, pričom niektoré hlásenia sa vyskytli po prvej dávke. Ak je podozrenie na reakciu z precitlivenosti, Effcib 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 Efficib sa má ukončiť.

### Chirurgický zákrok

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

### Nedostatok vitamínu B<sub>12</sub>

Metformín môže znížiť sérové hladiny vitamínu B<sub>12</sub>. Riziko nízkych hladín vitamínu B<sub>12</sub> sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou metformínu, dĺžkou trvania liečby a/alebo u pacientov s rizikovými faktormi, o ktorých je známe, že spôsobujú nedostatok vitamínu B<sub>12</sub>. V prípade podozrenia na nedostatok vitamínu B<sub>12</sub> (ako sú anémia alebo neuropatia) sa majú sledovať sérové hladiny vitamínu B<sub>12</sub>. U pacientov s rizikovými faktormi nedostatku vitamínu B<sub>12</sub> môže byť potrebné pravidelné sledovanie vitamínu B<sub>12</sub>. Liečba metformínom má pokračovať tak dlho, kým je tolerovaná a nie je kontraindikovaná a má sa poskytnúť vhodná korektívna liečba nedostatku vitamínu B<sub>12</sub> v súlade s aktuálnymi klinickými usmerneniami.

### Sodík

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Súbežné podávanie opakovaných dávok sitagliptínu (50 mg dvakrát denne) a metformínu (1 000 mg dvakrát denne) významne nezmenilo farmakokinetiku sitagliptínu ani metformínu u pacientov s diabetom 2. typu.

Farmakokinetické interakčné štúdie s liekom Efficib 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 funkcie pečene.

## Jódové kontrastné látky

Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa liek Efficib 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 liekov, 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 lieky 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 príspevom CYP2C8. U pacientov s normálnou funkciou obličiek hrá metabolizmus vrátane cesty cez CYP3A4 iba malú úlohu v klírense sitagliptínu. Metabolizmus môže zohrať významnejšiu úlohu v eliminácii sitagliptínu v podmienkach ťažkej poruchy funkcie obličiek alebo terminálneho štádia ochorenia obličiek (ESRD). Z tohto dôvodu je možné, že silné inhibítory CYP3A4 (napr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromycín) môžu 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 izoenzyémy 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 časť 5.3).

Efficib 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 dojčiacich zvieratách. V štúdiách vykonaných s jeho jednotlivými liečivami sa sitagliptín aj metformín vylučovali do mlieka dojčiacich potkanov. Metformín sa v malých množstvách vylučuje do ľudského mlieka. Nie je známe, či sa sitagliptín vylučuje do ľudského mlieka. Efficib 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**

Efficib 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 upozornení na riziko hypoglykémie v prípade, že sa Efficib používa v kombinácii s liekmi obsahujúcimi sulfonylureu alebo s inzulínom.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

S tabletami lieku Efficib sa nevykonali žiadne terapeutické klinické štúdie, preukázala sa však bioekvivalencia lieku Efficib so súbežne podávaným sitagliptínom a metformínom (pozri časť 5.2). Boli hlásené závažné nežiaduce reakcie zahŕňajúce pankreatitídu a reakcie z precitlivenosti. Hypoglykémia sa hlásila v kombinácii so sulfonylureou (13,8 %) a inzulínom (10,9 %).

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

###### *Sitagliptín a metformín*

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
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
trombocytopénia	zriedkavé
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických odpovedí <sup>*,†</sup>	frekvencia neznáma
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
hypoglykémia <sup>†</sup>	časté
pokles/nedostatok vitamínu B <sub>12</sub> <sup>†</sup>	časté
<b>Poruchy nervového systému</b>	
somnolencia	menej časté
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
intersticiálne ochorenie pľúc <sup>*</sup>	frekvencia neznáma
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
hnačka	menej časté
nauzea	časté
plynatosť	časté
zápcha	menej časté
bolesť v hornej časti brucha	menej časté
vracanie	časté
akútna pankreatitída <sup>*,†,‡</sup>	frekvencia neznáma
hemoragická a nekrotizujúca pankreatitída s fatálnym koncom alebo bez neho <sup>*,†</sup>	frekvencia neznáma
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
pruritus <sup>*</sup>	menej časté
angioedém <sup>*,†</sup>	frekvencia neznáma
vyrážka <sup>*,†</sup>	frekvencia neznáma
urtikária <sup>*,†</sup>	frekvencia neznáma
kožná vaskulitída <sup>*,†</sup>	frekvencia neznáma
exfoliatívne kožné ochorenia vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu <sup>*,†</sup>	frekvencia neznáma
bulózný pemfigoid <sup>*</sup>	frekvencia neznáma
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
artralgia <sup>*</sup>	frekvencia neznáma
myalgia <sup>*</sup>	frekvencia neznáma
bolesť končatiny <sup>*</sup>	frekvencia neznáma
bolesť chrbta <sup>*</sup>	frekvencia neznáma
artropatia <sup>*</sup>	frekvencia neznáma

Nežiaduca reakcia	Frekvencia nežiaducej reakcie
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
porucha funkcie obličiek*	frekvencia neznáma
akútne zlyhanie obličiek*	frekvencia neznáma

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

† Pozri časť 4.4.

‡ Pozri nižšie štúdiu kardiovaskulárnej bezpečnosti TECOS.

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

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 so sulfonylureou alebo inzulínom), zápchu (časté so sulfonylureou), 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). Kategórie frekvencie vychádzajú z informácií, ktoré sú k dispozícii v súhrne charakteristických vlastností lieku pre metformín dostupnom v EÚ.

### Pediatrická populácia

V klinických štúdiách so sitagliptínom + metformínom 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  $\geq 30$  a  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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<sub>1c</sub> a KV rizikové faktory. Celkový výskyt závažných nežiaducich udalostí u pacientov užívajúcich sitagliptín bol podobný ako u pacientov užívajúcich placebo.

V populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat) bol medzi pacientmi, ktorí na začiatku používali inzulín a/alebo sulfonylureu, 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 sulfonylureu 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 štúdií 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 I. fázy s viacerými dávkami sa pri sitagliptíne v dávkach 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 zväziť 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, kombinácie perorálnych antidiabetík, ATC kód: A10BD07

Efficib kombinuje dve antihyperglykemické liečivá s komplementárnym mechanizmom účinku na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov s diabetom 2. typu: sitagliptínium-fosfát, inhibítor dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4) a metformínium-chlorid, člen skupiny biguanidov.

#### Sitagliptín

##### *Mechanizmus účinku*

Sitagliptínium-fosfát 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 sulfonylurey alebo meglitinidov, biguanidov, agonistov peroxozómového proliferátorom aktivovaného receptora gama (PPAR $\gamma$ ), inhibítorov alfa-glukozidázy a analógov amylinu.

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 u dospelých pacientov s diabetom 2. typu.

V klinických štúdiách zlepšil sitagliptín v monoterapii kontrolu glykémie a významne znížil hemoglobín A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) 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 významné zlepšenia glykemických parametrov. Zmena telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote bola u pacientov liečených sitagliptínom podobná placebu. V tejto štúdiu bola incidencia hypoglykémie hlásenej u pacientov liečených sitagliptínom alebo placebom podobná.

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

#### Štúdia sitagliptínu v kombinácii s metformínom a sulfonylureou

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

#### Štúdia sitagliptínu v kombinácii s metformínom a PPAR $\gamma$ agonistom

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

#### 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) pridaneého 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<sub>1c</sub> v placebom kontrolovaných štúdiách kombinovanej liečby sitagliptínom a metformínom\***

Štúdia	Priemerná východisková hodnota HbA <sub>1c</sub> (%)	Priemerná zmena HbA <sub>1c</sub> (%) oproti východiskovej hodnote	Placebom korigovaná priemerná zmena HbA <sub>1c</sub> (%) (95 % IS)
Sitagliptín 100 mg raz denne pridaný k prebiehajúcej liečbe metformínom <sup>  </sup> (N = 453)	8,0	-0,7 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-0,8, -0,5)
Sitagliptín 100 mg raz denne pridaný k prebiehajúcej liečbe glimepiridom + metformínom <sup>  </sup> (N = 115)	8,3	-0,6 <sup>†</sup>	-0,9 <sup>†,‡</sup> (-1,1, -0,7)
Sitagliptín 100 mg raz denne pridaný k prebiehajúcej liečbe pioglitazónom + metformínom <sup>¶</sup> (N = 152)	8,8	-1,2 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-1,0, -0,5)
Sitagliptín 100 mg raz denne pridaný k prebiehajúcej liečbe inzulínom + metformínom <sup>  </sup> (N = 223)	8,7	-0,7 <sup>§</sup>	-0,5 <sup>§,‡</sup> (-0,7, -0,4)
Počiatočná liečba (dvakrát denne) <sup>  </sup> : sitagliptín 50 mg + metformín 500 mg (N = 183)	8,8	-1,4 <sup>†</sup>	-1,6 <sup>†,‡</sup> (-1,8, -1,3)
Počiatočná liečba (dvakrát denne) <sup>  </sup> : sitagliptín 50 mg + metformín 1 000 mg (N = 178)	8,8	-1,9 <sup>†</sup>	-2,1 <sup>†,‡</sup> (-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<sub>1c</sub> (%) v 24. týždni.

¶ HbA<sub>1c</sub> (%) v 26. týždni.

§ Priemer najmenších štvorcov upravený na použitie inzulínu pri kontrole 1 (premixovaný vs nepremixovaný [intermediárny alebo dlhodobý]) a na východiskovú hodnotu.

V 52-týždňovej štúdií porovnávajúcej účinnosť a bezpečnosť prídania 100 mg sitagliptínu raz denne alebo glipizidu (derivát sulfonylurey) u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie pri monoterapii metformínom bol sitagliptín v redukovani HbA<sub>1c</sub> podobný glipizidu (-0,7 % priemerná zmena oproti východiskovým hodnotám v 52. týždni, pričom východisková hodnota HbA<sub>1c</sub> 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) prídanieho k inzulín glargínu s metformínom (najmenej 1 500 mg) alebo bez metformínu počas intenzifikácie

liečby inzulínom. Medzi pacientmi užívajúcimi metformín bola východisková hodnota HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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 triglyceridov.

Prospektívna randomizovaná štúdia (UKPDS) preukázala dlhodobý prínos intenzívnej kontroly glukózy pri diabete 2. typu. Analýza výsledkov u pacientov s nadváhou liečených metformínom po zlyhaní liečby samotnou diétou preukázala:

- signifikantné zníženie absolútneho rizika akejkoľvek komplikácie súvisiacej s diabetom v skupine s metformínom (29,8 prípadov/1 000 pacientorokov) oproti skupine so samotnou diétou (43,3 prípadov/1 000 pacientorokov),  $p = 0,0023$  a oproti skupinám s kombinovanou terapiou sulfonylureou 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 sulfonylureou 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<sub>1c</sub>  $\geq 6,5$  až 8,0 % so stanoveným KV ochorením, ktorí dostávali sitagliptín (7 332) 100 mg denne (alebo 50 mg denne ak východisková eGFR bola  $\geq 30$  a  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) alebo placebo (7 339) pridané k bežnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardy pre HbA<sub>1c</sub> a KV rizikové faktory. Do štúdie neboli zaradení pacienti s eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Populácia

štúdie zahŕňala 2 004 pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov a 3 324 pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Počas trvania štúdie bol celkový odhadovaný priemerný (SD) rozdiel v HbA<sub>1c</sub> medzi skupinou užívajúcou sitagliptín a skupinou užívajúcou placebo 0,29 % (0,01), 95 % IS (-0,32; -0,27);  $p < 0,001$ .

Primárny kardiovaskulárny cieľový ukazovateľ bol zložený z prvého výskytu kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej cievnej mozgovej príhody alebo hospitalizácie z dôvodu nestabilnej angíny pectoris. Sekundárne kardiovaskulárne cieľové ukazovatele zahŕňali prvý výskyt kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody; prvý výskyt jednotlivých zložiek primárnej kombinácie; úmrtnosť z akejkoľvek príčiny; a hospitalizáciu z dôvodu kongestívneho 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 <sup>†</sup>
	N (%)	Výskyt na 100 paciento- rokov*	N (%)	Výskyt na 100 paciento- rokov*		
<b>Analýza v populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat)</b>						
<b>Počet pacientov</b>	7 332		7 339			
<b>Primárny zložený cieľový ukazovateľ</b> (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
<b>Sekundárny zložený cieľový ukazovateľ</b> (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
<b>Sekundárny výsledok</b>						
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 <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

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

<sup>†</sup> 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.

<sup>‡</sup> Analýza hospitalizácie z dôvodu zlyhania srdca bola upravená na základe východiskovej anamnézy zlyhania srdca.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Effcib vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pre diabetes mellitus 2. typu (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

Bezpečnosť a účinnosť prídania 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. Prídanie sitagliptínu (podávaný ako sitagliptín + metformín alebo sitagliptín + metformín s predĺženým uvoľňovaním (XR)) sa porovnávalo s prídáním placebo k metformínu alebo metformínu XR.

Hoci združená analýza týchto dvoch štúdií v 20. týždni preukázala superioritu zníženia HbA<sub>1c</sub> 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 liek Effcib 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**

### Effcib

Štúdia bioekvivalencie u zdravých jedincov preukázala, že kombinované tablety Effcib (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 Effcib.

### Sitagliptín

#### *Absorpcia*

Po perorálnom podaní 100-mg dávky zdravým jedincom sa sitagliptín rýchlo absorboval, pričom k maximálnym plazmatickým koncentráciám (medián T<sub>max</sub>) došlo 1 až 4 hodiny po podaní dávky, priemerná plazmatická AUC sitagliptínu bola 8,52 μM•h, C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> a C<sub>24h</sub> (C<sub>max</sub> sa zvýšila viac než úmerne dávke a C<sub>24h</sub> 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 [<sup>14</sup>C]sitagliptínu sa približne 16 % rádioaktivity vylúčilo vo forme metabolitov sitagliptínu. Šesť metabolitov bolo zistených v stopových hladinách a nepredpokladá sa, že by prispievali k plazmatickej DPP-4 inhibičnej aktivite sitagliptínu. Štúdie *in vitro* ukazujú, že hlavný enzým zodpovedný za limitovaný metabolizmus sitagliptínu bol CYP3A4, s 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 [<sup>14</sup>C]sitagliptínu zdravým jedincom sa približne 100 % podanej rádioaktivity eliminovalo v stolici (13 %) alebo v moči (87 %) počas jedného týždňa po podaní dávky. Zjavný 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 (IC<sub>50</sub> = 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 miernou, 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 miernou, 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 miernou 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 dávky.

Plazmatická AUC sitagliptínu bola zvýšená približne 2-násobne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR ≥ 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 miernou 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 malo 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 µg/ml. V kontrolovaných klinických štúdiách maximálne plazmatické hladiny ( $C_{max}$ ) metformínu neprekročili 5 µg/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  $V_d$  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 zjavný 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 Efficib 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 expozičných 67-krát vyšších ako sú klinické expozičné hladiny, sa u potkanov pozorovali abnormality rezákov, pričom najvyššia neúčinná hladina pre tento nález bola 58-krát vyššia vychádzajúc zo 14-dňovej štúdie u potkanov. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy. Prechodné fyzické príznaky 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 expozičná. Okrem toho sa histologicky zistila veľmi mierna až mierna degenerácia kostrových svalov pri dávkach vedúcich k systémovým expozičiam 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 myší. 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 reakcie 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 dojčiacich potkanov (pomer mlieko/plazma: 4:1).

### Metformín

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza (E460)

povidón K29/32 (E1201)

laurylsíran sodný

stearyl-fumarát sodný

#### Filmový obal

polyvinylalkohol

makrogol 3350

mastenec (E553b)  
oxid titaničitý (E171)  
červený oxid železitý (E172)  
čierny oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

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

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

Balenia po 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 filmom obalených tabliet, viacnásobné balenia obsahujúce 196 (2 balenia po 98) a 168 (2 balenia po 84) filmom obalených tabliet. Balenie po 50 x 1 filmom obalených tabliet v blistroch s perforáciou umožňujúcich oddelenie jednotlivých dávky.

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**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Effcib 50 mg/850 mg filmom obalené tablety

EU/1/08/457/001  
EU/1/08/457/002  
EU/1/08/457/003  
EU/1/08/457/004  
EU/1/08/457/005  
EU/1/08/457/006  
EU/1/08/457/007  
EU/1/08/457/015  
EU/1/08/457/017  
EU/1/08/457/019  
EU/1/08/457/020

Effcib 50 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

EU/1/08/457/008

EU/1/08/457/009  
EU/1/08/457/010  
EU/1/08/457/011  
EU/1/08/457/012  
EU/1/08/457/013  
EU/1/08/457/014  
EU/1/08/457/016  
EU/1/08/457/018  
EU/1/08/457/021  
EU/1/08/457/022

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

Dátum prvej registrácie: 16. júla 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. marca 2013

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holandsko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBDMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBDMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠIA ŠKATUEA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Effcib 50 mg/850 mg filmom obalené tablety  
sitagliptín/metformínium-chlorid

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje monohydrát sitagliptínium-fosfátu, čo zodpovedá 50 mg sitagliptínu a 850 mg metformínium-chloridu.

#### 3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet  
60 filmom obalených tabliet  
112 filmom obalených tabliet  
168 filmom obalených tabliet  
180 filmom obalených tabliet  
196 filmom obalených tabliet  
50 x 1 filmom obalená tableta  
viacnásobné balenie obsahujúce 196 (2 balenia po 98) filmom obalených tabliet  
viacnásobné balenie obsahujúce 168 (2 balenia po 84) filmom obalených tabliet

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

## **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajújte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

## **10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

## **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holandsko

## **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/08/457/001 14 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/457/002 28 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/457/003 56 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/457/019 60 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/457/004 112 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/457/005 168 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/457/020 180 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/457/006 196 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/457/007 50 x 1 filmom obalená tableta  
EU/1/08/457/015 196 (2 x 98) filmom obalených tabliet  
EU/1/08/457/017 168 (2 x 84) filmom obalených tabliet

## **13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

## **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

## **15. POKYNY NA POUŽITIE**

## **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Efficib  
50 mg/850 mg

## **17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VNÚTORNÁ ŠKATUĽA pre Viacnásobné balenia po 2 balenia – bez „blue box“  
50 mg/850 mg filmom obalené tablety**

**1. NÁZOV LIEKU**

Efficib 50 mg/850 mg filmom obalené tablety  
sitagliptín/metformínium-chlorid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje monohydrát sitagliptínium-fosfátu, čo zodpovedá 50 mg sitagliptínu a 850 mg metformínium-chloridu.

**3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

98 filmom obalených tabliet. Súčasť viacnásobného balenia, nemôže sa vydávať samostatne.  
84 filmom obalených tabliet. Súčasť viacnásobného balenia, nemôže sa vydávať samostatne.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/08/457/015  
EU/1/08/457/017

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Efficib  
50 mg/850 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Neaplikovateľné.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

Neaplikovateľné.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Efficib 50 mg/850 mg tablety  
sitagliptín/metformínium-chlorid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

MSD

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠIA ŠKATUEA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Efficib 50 mg/1 000 mg filmom obalené tablety  
sitagliptín/metformínium-chlorid

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje monohdrát sitagliptínium-fosfátu, čo zodpovedá 50 mg sitagliptínu a 1 000 mg metformínium-chloridu.

#### 3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet  
60 filmom obalených tabliet  
112 filmom obalených tabliet  
168 filmom obalených tabliet  
180 filmom obalených tabliet  
196 filmom obalených tabliet  
50 x 1 filmom obalená tableta  
viacnásobné balenie obsahujúce 196 (2 balenia po 98) filmom obalených tabliet  
viacnásobné balenie obsahujúce 168 (2 balenia po 84) filmom obalených tabliet

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP



## 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

## 10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holandsko

## 12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/08/457/008 14 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/457/009 28 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/457/010 56 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/457/021 60 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/457/011 112 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/457/012 168 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/457/022 180 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/457/013 196 filmom obalených tabliet  
EU/1/08/457/014 50 x 1 filmom obalená tableta  
EU/1/08/457/016 196 (2 x 98) filmom obalených tabliet  
EU/1/08/457/018 168 (2 x 84) filmom obalených tabliet

## 13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

## 14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

## 15. POKYNY NA POUŽITIE

## 16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Efficib  
50 mg/1 000 mg

## 17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VNÚTORNÁ ŠKATUĽA pre Viacnásobné balenia po 2 balenia – bez „blue box“  
50 mg/1 000 mg filmom obalené tablety**

**1. NÁZOV LIEKU**

Efficib 50 mg/1 000 mg filmom obalené tablety  
sitagliptín/metformínium-chlorid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje monohdrát sitagliptínium-fosfátu, čo zodpovedá 50 mg sitagliptínu a 1 000 mg metformínium-chloridu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

98 filmom obalených tabliet. Súčasť viacnásobného balenia, nemôže sa vydávať samostatne.  
84 filmom obalených tabliet. Súčasť viacnásobného balenia, nemôže sa vydávať samostatne.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/08/457/016  
EU/1/08/457/018

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Efficib  
50 mg/1 000 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Neaplikovateľné.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

Neaplikovateľné.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Efficib 50 mg/1 000 mg tablety  
sitagliptín/metformínium-chlorid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

MSD

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Efficib 50 mg/850 mg filmom obalené tablety Efficib 50 mg/1 000 mg filmom obalené tablety sitagliptín/metformínium-chlorid

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Efficib a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Efficib
3. Ako užívať liek Efficib
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Efficib
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Efficib a na čo sa používa**

Efficib obsahuje dve odlišné liečivá nazývané sitagliptín a metformín.

- sitagliptín patrí do skupiny liečiv nazývaných inhibítory DPP-4 (inhibítory dipeptidyl peptidázy-4),
- metformín patrí do skupiny liečiv nazývaných biguanidy.

Spoločne sa podieľajú na kontrole hladín cukru v krvi u dospelých pacientov s formou cukrovky, ktorá sa nazýva „diabetes mellitus 2. typu“. Tento liek pomáha zvýšiť hladiny inzulínu tvoreného po jedle a znižuje množstvo cukru tvorené organizmom.

Spolu s diétou a cvičením pomáha tento liek znížiť vašu hladinu cukru v krvi. Tento liek sa môže používať samotný alebo s niektorými ďalšími liekmi na liečbu cukrovky (inzulín, deriváty sulfonylurey alebo glitazóny).

Čo je diabetes 2. typu?

Diabetes 2. typu je ochorenie, pri ktorom váš organizmus netvorí dostatok inzulínu a inzulín, ktorý vaše telo produkuje, nepôsobí tak, ako by mal. Vaše telo môže vytvárať aj príliš veľa cukru. Keď sa tak stane, cukor (glukóza) sa hromadí v krvi. To môže viesť k vážnym zdravotným problémom, ako je ochorenie srdca, ochorenie obličiek, slepota a amputácia.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Efficib**

**Neužívajte liek Efficib**

- ak ste alergický na sitagliptín alebo metformín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte závažne zníženú funkciu obličiek,
- ak máte nekontrolovanú cukrovku, napríklad so závažnou hyperglykémiou (vysoká hladina glukózy v krvi), nevoľnosťou, vracaním, hnačkou, rýchlym úbytkom telesnej hmotnosti, laktátovou acidózou (pozri „Riziko laktátovej acidózy“ nižšie) alebo ketoacidózou. Ketoacidóza

je stav, pri ktorom sa látky nazývané „ketolátky“ hromadia v krvi a môžu viesť k diabetickej prekóme. Príznaky zahŕňajú bolesť žalúdka, rýchle a hlboké dýchanie, ospalosť alebo nezvyčajný sladký zápach dychu,

- ak máte ťažkú infekciu alebo ste dehydratovaný,
- ak sa chystáte na röntgenové vyšetrenie, kde vám injekčne podajú farbivo. V závislosti od funkcie vašich obličiek bude potrebné, aby ste v čase röntgenového vyšetrenia a počas 2 alebo viacerých dní po ňom, podľa pokynov lekára, prestali užívať liek Efficib.
- ak ste nedávno mali srdcový infarkt alebo máte ťažké problémy s krvným obehom, ako je „šok“ alebo ťažkosti s dýchaním,
- ak máte ťažkosti s pečeňou,
- ak nadmerne pijete alkohol (buď každý deň alebo len z času na čas),
- ak dojdete.

Neužívajte liek Efficib, ak sa čokoľvek uvedené vyššie na vás vzťahuje a porozprávajte sa so svojim lekárom o iných spôsoboch ako zvládať cukrovku. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou skôr, ako začnete užívať liek Efficib.

### **Upozornenia a opatrenia**

U pacientov, ktorí užívali liek Efficib, boli hlásené prípady zápalu pankreasu (pankreatitídy) (pozri časť 4).

Ak sa u vás objavia pľuzgiere na koži, môže to byť prejavom ochorenia, ktoré sa nazýva bulóznym pemfigoid. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať liek Efficib.

### **Riziko laktátovej acidózy**

Liek Efficib môže spôsobiť veľmi zriedkavý, ale veľmi závažný vedľajší účinok nazývaný laktátová acidóza, najmä, ak vaše obličky nepracujú správne. Riziko vzniku laktátovej acidózy je zvýšené aj pri nekontrolovanej cukrovke, závažných infekciách, dlhotrvajúcom hladovaní alebo požívaní alkoholu, pri dehydratácii (pozri ďalšie informácie nižšie), pri problémoch s pečeňou a akýchkoľvek stavoch, pri ktorých má niektorá časť tela znížený prísun kyslíka (ako napríklad akútne závažné srdcové ochorenie).

Ak sa na vás vzťahuje niektoré z vyššie uvedeného, kontaktujte svojho lekára, aby vám dal ďalšie pokyny.

**Krátkodobo prestaňte užívať liek Efficib, ak trpíte stavom, ktorý môže byť spojený s dehydratáciou** (výrazná strata telesných tekutín), ako napríklad silné vracanie, hnačka, horúčka, vystavenie sa teplu alebo ak pijete menej tekutín ako obvykle. Kontaktujte lekára, aby vám dal ďalšie pokyny.

**Okamžite prestaňte užívať liek Efficib a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu, ak spozorujete niektoré príznaky laktátovej acidózy**, pretože tento stav môže spôsobiť kómu.

Príznaky laktátovej acidózy zahŕňajú:

- vracanie,
- bolesť žalúdka (bolesť brucha),
- svalové kŕče,
- celkový pocit nepohodlia so silnou únavou,
- ťažkosti s dýchaním,
- znížená telesná teplota a srdcový pulz.

Laktátová acidóza je vážny zdravotný stav a musí sa liečiť v nemocnici.

Predtým, ako začnete užívať liek Efficib, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte alebo ste mali ochorenie pankreasu (ako je pankreatitída),
- ak máte alebo ste mali žlčové kamene, závislosť od alkoholu alebo veľmi vysoké hladiny triglyceridov (typ tuku) v krvi. Tieto zdravotné stavy môžu zvýšiť možnosť vzniku pankreatitídy (pozri časť 4),



- ak máte diabetes 1. typu. Niekedy sa nazýva diabetes mellitus závislý od inzulínu,
- ak máte alebo ste mali alergickú reakciu na sitagliptín, metformín alebo liek Efficib (pozri časť 4),
- ak užívate spolu s liekom Efficib aj sulfonylureu alebo inzulín, lieky na cukrovku, pretože u vás môže dôjsť k nízkym hladinám cukru v krvi (hypoglykémii). Lekár vám môže znížiť dávku sulfonylurey alebo inzulínu.

Ak potrebujete podstúpiť veľký chirurgický zákrok, v čase zákroku a určitý čas po zákroku musíte prestať užívať liek Efficib. Váš lekár rozhodne, kedy musíte prerušiť a kedy opäť začať liečbu s liekom Efficib.

Ak si nie ste istý, či sa niektoré z horeuvedených bodov vzťahujú na vás, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať liek Efficib.

Počas liečby liekom Efficib váš lekár skontroluje funkciu vašich obličiek minimálne raz ročne alebo častejšie, ak ste staršia osoba a/alebo ak sa vaša funkcia obličiek zhoršuje.

### **Deti a dospievajúci**

Deti a dospievajúci mladší ako 18 rokov nesmú užívať tento liek. U detí a dospievajúcich vo veku 10 až 17 rokov nie je účinný. Nie je známe, či je tento liek bezpečný a účinný, ak sa používa u detí mladších ako 10 rokov.

### **Iné lieky a Efficib**

Ak je potrebné, aby vám do krvného obehu injekčne podali kontrastnú látku, ktorá obsahuje jód, napríklad pri vykonaní röntgenového vyšetrenia alebo pri snímaní, musíte prestať užívať liek Efficib pred alebo v čase podania injekcie. Váš lekár rozhodne, kedy musíte prerušiť a kedy opäť začať liečbu s liekom Efficib.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Môže byť potrebné, aby vám častejšie vyšetřili hladinu glukózy v krvi a funkciu obličiek alebo váš lekár bude musieť upraviť dávku lieku Efficib. Je obzvlášť dôležité, aby ste oznámili nasledovné:

- lieky (užívané ústami, vdychovaním alebo formou injekcie) používané na liečbu ochorení, ktoré zahŕňajú zápal, ako astma a artritída (kortikosteroidy),
- lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču (diuretiká),
- lieky na liečbu bolesti a zápalov (NSAID – nesteroidové protizápalové lieky a inhibítory COX-2, ako napríklad ibuprofén a celecoxib),
- niektoré lieky na liečbu vysokého krvného tlaku (inhibítory ACE a antagonisty receptora angiotenzínu II),
- špecifické lieky na liečbu bronchiálnej astmy ( $\beta$ -sympatomimetiká),
- jódované kontrastné látky alebo lieky obsahujúce alkohol,
- určité lieky používané na liečbu problémov so žalúdkom, ako napr. cimetidín,
- ranolazín, liek používaný na liečbu angíny pectoris,
- dolutegravir, liek používaný na liečbu infekcie HIV,
- vandetanib, liek používaný na liečbu špecifického typu rakoviny štítnej žľazy (medulárny karcinóm štítnej žľazy),
- digoxín (na liečbu nepravidelného tlkotu srdca a iných problémov so srdcom). Ak užívate digoxín spolu s liekom Efficib, môže byť potrebné skontrolovať hladinu digoxínu vo vašej krvi.

### **Efficib a alkohol**

Vyhňte sa nadmernej konzumácii alkoholu, ak užívate liek Efficib, pretože to môže zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“).

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Počas tehotenstva nesmiete užívať tento liek. Neužívajte tento liek, ak dojčíte. Pozri časť 2, **Neužívajte liek Efficib**.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Tento liek nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri sitagliptíne však boli hlásené závrat a ospalivosť, ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Užívanie tohto lieku v kombinácii s liekmi nazývanými deriváty sulfonylurey alebo s inzulínom môže spôsobiť hypoglykémiu, ktorá môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje alebo pracovať bez bezpečnej opory.

### **Efficib obsahuje sodík**

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

## **3. Ako užívať liek Efficib**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- Užite jednu tabletu:
  - dvakrát denne ústami,
  - s jedlom, aby sa znížila pravdepodobnosť žalúdočných ťažkostí.
- Môže byť potrebné, aby na kontrolu vašej hladiny cukru v krvi lekár zvýšil vašu dávku.
- Ak máte zníženú funkciu obličiek, váš lekár vám môže predpísať nižšiu dávku.

Pri užívaní tohto lieku pokračujte aj naďalej v diéte, ktorú vám odporučil lekár a dbajte na to, aby bol váš príjem uhl'ohydrátov rovnomerne rozložený počas celého dňa.

Nie je pravdepodobné, že by tento liek užívaný samostatne, spôsobil neobvykle nízku hladinu cukru v krvi (hypoglykémiu). Keď sa tento liek používa s derivátom sulfonylurey alebo s inzulínom, môže dôjsť k nízkej hladine cukru v krvi a váš lekár môže znížiť dávku sulfonylurey alebo inzulínu.

### **Ak užijete viac lieku Efficib, ako máte**

Ak užijete viac, ako je predpísaná dávka tohto lieku, ihneď sa spojte so svojim lekárom. Ak sa u vás objavia príznaky laktátovej acidózy, ako napr. pocit chladu alebo nepohodlia, silná nevoľnosť alebo vracanie, bolesť žalúdka, nevysvetliteľný úbytok telesnej hmotnosti, svalové kŕče alebo rýchle dýchanie, choďte do nemocnice (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“).

### **Ak zabudnete užiť liek Efficib**

Ak vynecháte dávku, užite ju ihneď, ako si na to spomeniete. Ak si nespomeniete až do času pre nasledujúcu dávku, vynechanú dávku už neužite a pokračujte vo svojom zvyčajnom režime. Neužívajte dvojnásobnú dávku tohto lieku.

### **Ak prestanete užívať liek Efficib**

Pokračujte v užívaní tohto lieku tak dlho, ako vám ho lekár predpisuje, aby ste sústavne pomáhali kontrolovať vašu hladinu cukru v krvi. Tento liek nesmiete prestať užívať bez toho, aby ste sa najprv neporozprávali so svojim lekárom. Ak prestanete užívať liek Efficib, hladina vášho cukru v krvi sa môže opäť zvýšiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, **PRESTAŇTE** užívať liek Effcib a ihneď kontaktujte lekára:

- silná a pretrvávajúca bolesť v bruchu (oblasť žalúdka), ktorá môže vyžarovať až do vášho chrbta s nevoľnosťou a vracaním alebo bez nich, pretože to môžu byť prejavy zápalu pankreasu (pankreatitída).

Liek Effcib môže spôsobiť veľmi zriedkavý (môže postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb), ale veľmi závažný vedľajší účinok nazývaný laktátová acidóza (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“). Ak sa tak stane, **okamžite prestaňte užívať liek Effcib a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu**, pretože laktátová acidóza môže spôsobiť kómu.

Ak máte závažnú alergickú reakciu (častota neznáma) zahŕňajúcu vyrážku, žihľavku, pľuzgiere na koži/odlupovanie kože a opuch tváre, pier, jazyka a hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním alebo prehltním, prestaňte užívať tento liek a okamžite zavolajte lekárovi. Váš lekár vám môže predpísať liek na liečbu vašej alergickej reakcie a iný liek na liečbu vašej cukrovky.

U niektorých pacientov užívajúcich metformín sa po začatí užívania sitagliptínu vyskytli nasledujúce vedľajšie účinky:

časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb): nízka hladina cukru v krvi, nutkanie na vracanie, plynatosť, vracanie

menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb): bolesť žalúdka, hnačka, zápcha, ospalosť

U niektorých pacientov sa na začiatku podávania kombinácie sitagliptínu a metformínu vyskytli hnačka, nutkanie na vracanie, plynatosť, zápcha, bolesť žalúdka alebo vracanie (výskyt je častý).

U niektorých pacientov sa pri užívaní tohto lieku so sulfonylureou, ako napr. glimepirid, vyskytli nasledujúce vedľajšie účinky:

veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb): nízka hladina cukru v krvi

časté: zápcha

U niektorých pacientov sa pri užívaní tohto lieku v kombinácii s pioglitazónom vyskytli nasledujúce vedľajšie účinky:

časté: opuch rúk alebo nôh

U niektorých pacientov sa pri užívaní tohto lieku v kombinácii s inzulínom vyskytli nasledujúce vedľajšie účinky:

veľmi časté: nízka hladina cukru v krvi

menej časté: sucho v ústach, bolesť hlavy

U niektorých pacientov sa počas klinických štúdií pri užívaní samotného sitagliptínu (jedného z liečiv lieku Effcib) alebo po uvedení na trh počas užívania lieku Effcib, či samotného sitagliptínu alebo sitagliptínu s inými liekmi na cukrovku, vyskytli nasledujúce vedľajšie účinky:

časté: nízka hladina cukru v krvi, bolesť hlavy, infekcia horných dýchacích ciest, plný nos alebo výtok z nosa a bolesť hrdla, osteoartróza, bolesť ramena alebo nohy

menej časté: závrat, zápcha, svrbenie

zriedkavé: znížený počet krvných doštičiek

častota neznáma: problémy s obličkami (niekedy vyžadujúce dialýzu), vracanie, bolesť kĺbov, bolesť svalov, bolesť chrbta, intersticiálna choroba pľúc, bulózne pemfigoid (typ kožného pľuzgieru)

U niektorých pacientov sa pri užívaní samotného metformínu vyskytli nasledujúce vedľajšie účinky: veľmi časté: nutkanie na vracanie, vracanie, hnačka, bolesť žalúdka a strata chuti do jedla. Tieto príznaky sa môžu objaviť, keď začínate užívať metformín a zvyčajne vymiznú.  
časté: kovová pachuť, znížené alebo nízke hladiny vitamínu B<sub>12</sub> v krvi (príznaky môžu zahŕňať extrémnu únavu, boľavý a červený jazyk (glositída), mravčenie (parestézia) alebo bledú či žltú kožu). Váš lekár môže nariadiť určité vyšetrenia, aby zistil príčinu vašich príznakov, pretože niektoré z nich môžu byť spôsobené aj cukrovkou či inými nesúvisiacimi zdravotnými problémami.  
veľmi zriedkavé: hepatitída (ochorenie pečene), žihľavka, začervenanie kože (vyrážka) alebo svrbenie

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať liek Efficib**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo liek Efficib obsahuje**

- Liečivá sú sitagliptín a metformín.
  - o Každá filmom obalená tableta (tableta) Efficib 50 mg/850 mg obsahuje monohydrát sitagliptínium-fosfátu, čo zodpovedá 50 mg sitagliptínu a 850 mg metformínium-chloridu.
  - o Každá filmom obalená tableta (tableta) Efficib 50 mg/1 000 mg obsahuje monohydrát sitagliptínium-fosfátu, čo zodpovedá 50 mg sitagliptínu a 1 000 mg metformínium-chloridu.
- Ďalšie zložky sú:
  - o Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza (E460), povidón K 29/32 (E1201), laurylsíran sodný a stearyl-fumarát sodný.
  - o Filmový obal: polyvinylalkohol, makrogol 3350, mastenec (E553b), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172) a čierny oxid železitý (E172).

### **Ako vyzerá liek Efficib a obsah balenia**

- Efficib 50 mg/850 mg filmom obalené tablety sú ružové filmom obalené tablety tvaru kapsuly, na jednej strane s vyrazeným „515“.
- Efficib 50 mg/1 000 mg filmom obalené tablety sú červené filmom obalené tablety tvaru kapsuly, na jednej strane s vyrazeným „577“.

Nepriehľadné blistre (PVC/PE/PVDC a hliník). Balenia po 14, 28, 56, 60, 112, 168, 180, 196 filmom obalených tabliet, viacnásobné balenia obsahujúce 196 (2 balenia po 98) a 168 (2 balenia po 84) filmom obalených tabliet. Balenie po 50 x 1 filmom obalených tabliet v blistroch s perforáciou umožňujúcich oddelenie jednotlivých dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Almirall, S.A.  
Tel: +34 93 291 30 00  
info.spain@almirall.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Lietuva**

UAB "Merck Sharp & Dohme"  
Tel. +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel.: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija"  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0)77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>.