

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ristaben 25 mg filmom obalené tablety
Ristaben 50 mg filmom obalené tablety
Ristaben 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ristaben 25 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje monohydrát sitagliptínumfosfátu zodpovedajúci 25 mg sitagliptínu.

Ristaben 50 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje monohydrát sitagliptínumfosfátu zodpovedajúci 50 mg sitagliptínu.

Ristaben 100 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje monohydrát sitagliptínumfosfátu zodpovedajúci 100 mg sitagliptínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Ristaben 25 mg filmom obalené tablety

Okrúhla ružová filmom obalená tableta s označením „221“ na jednej strane.

Ristaben 50 mg filmom obalené tablety

Okrúhla svetlobéžová filmom obalená tableta s označením „112“ na jednej strane.

Ristaben 100 mg filmom obalené tablety

Okrúhla béžová filmom obalená tableta s označením „277“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelým pacientom s diabetes mellitus 2. typu je liek Ristaben indikovaný na zlepšenie kontroly glykémie:

ako monoterapia:

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

ako duálna perorálna liečba v kombinácii:

- s metformínom, ak diéta a cvičenie plus samotný metformín nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie.
- so sulfonylureou, ak diéta a cvičenie plus maximálna tolerovaná dávka samotnej sulfonylurey nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie a ak z dôvodu kontraindikácií alebo intolerancie nie je vhodný metformín.

- s agonistom gama receptora aktivovaného proliferátorom peroxizómu (PPAR γ) (t.j. tiazolidíndiónom), ak je vhodné použiť PPAR γ agonistu a ak diéta a cvičenie plus samotný PPAR γ agonista nezabezpečia dostatočnú kontrolu glykémie.

ako trojité perorálne liečba v kombinácii:

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Ked' sa Ristaben podáva v kombinácii so sulfonylureou alebo s inzulínom, môže sa zvážiť nižšia dávka sulfonylurey alebo inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Ak sa vynechá dávka lieku Ristaben, má sa užiť hned', ako si na to pacient spomenie. V ten istý deň sa nesmie užiť dvojnásobná dávka.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

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

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

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

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

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

Vzhľadom na úpravu dávkowania na základe činnosti obličiek sa pred začiatkom podávania lieku Ristaben a pravidelne potom odporúča hodnotenie činnosti obličiek.

Porucha funkcie pečene

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

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

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky v závislosti od veku.

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Ristaben sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Ristaben sa nesmie používať u pacientov s diabetom 1. typu alebo na liečbu diabetickej ketoacidózy.

Akútnej pankreatitídy

Použitie inhibítorg DPP-4 bolo spojené s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. Pacienti majú byť informovaní o typickom príznaku akútnej pankreatitídy: pretrvávajúca silná bolesť brucha. Po vysadení sitagliptínu (s podpornou liečbou alebo bez nej) sa pozoroval ústup pankreatitídy, boli však hlásené veľmi zriedkavé prípady nekrotizujúcej alebo hemoragickej pankreatitídy a/alebo úmrtie. Ak existuje podezrenie na pankreatitídu, Ristaben a ostatné potenciálne podozrivé lieky sa majú vysadiť; ak je akútnej pankreatitíde potvrdená, Ristaben sa nemá začať znova podávať. U pacientov s pankreatitídou v anamnéze je potrebná opatrnosť.

Hypoglykémia pri použíti v kombinácii s inými antihyperglykemickými liekmi

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

Porucha funkcie obličiek

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

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

Reakcie z precitlivenosti

U pacientov liečených sitagliptínom boli po uvedení lieku na trh hlásené správy o závažných reakciách z precitlivenosti. Tieto reakcie zahŕňajú anafylaxiu, angioedém a exfoliatívne kožné choroby vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu. Nástup týchto reakcií sa objavil v priebehu prvých 3 mesiacov po nasadení liečby, pričom niektoré hlásenia sa vyskytli po prvej dávke. Ak je podezrenie na reakciu z precitlivenosti, liečba liekom Ristaben sa má prerušiť. Majú sa vyhodnotiť iné možné príčiny udalosti a má sa začať alternatívna liečba diabetu.

Bulózny pemfigoid

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

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

Účinky iných liekov na sitagliptín

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

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

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

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

Cyklosporín: Uskutočnila sa štúdia na zhodnotenie účinku cyklosporínu, silného inhibítora p-glykoproteínu, na farmakokinetiku sitagliptínu. Súbežné podanie 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 neboli považované za klinicky významné. Renálny klírens sitagliptínu sa významne nezmenil. Preto nie je predpoklad, že by došlo k významným interakciám s inými inhibítormi p-glykoproteínu.

Účinky sitagliptínu na iné lieky

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití sitagliptínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe. Vzhľadom na nedostatok údajov u ľudí sa Ristaben nemá užívať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa sitagliptín vylučuje do ľudského mlieka. V štúdiách na zvieratách sa zistilo vylučovanie sitagliptínu do materského mlieka. Ristaben sa nesmie užívať počas laktácie.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viest' vozidlá a obsluhovať stroje

Ristaben nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viest' vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidla alebo obsluhovaní strojov však treba zobrať do úvahy, že boli hlásené závrat a somnolencia.

Okrem toho majú byť pacienti upozornení na riziko hypoglykémie v prípade, že sa Ristaben používa v kombinácii so sulfonylureou alebo s inzulínom.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Boli hlásené závažné nežiaduce reakcie zahrňajúce pankreatitídu a reakcie z precitlivenosti. Pri kombinácii so sulfonylureou (4,7 %-13,8 %) a inzulínom (9,6 %) sa hlásila hypoglykémia (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

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

Nežiaduca reakcia	Frekvencia nežiaducej reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	
trombocytopénia	zriedkavé
Poruchy imunitného systému	
reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických odpovedí*,†	frekvencia neznáma
Poruchy metabolismu a výživy	
hypoglykémia†	časté
Poruchy nervového systému	
bolesť hlavy	časté
závrat	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	

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

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

† Pozri časť 4.4.

‡ Pozri nižšie štúdiu kardiovaskulárnej bezpečnosti TECOS.

Popis vybraných nežiaducích reakcií

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

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

Pediatrická populácia

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

Štúdia kardiovaskulárnej bezpečnosti TECOS

Skúšanie hodnotiace kardiovaskulárne výsledky pri sitagliptíne (*The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*, TECOS) zahŕňalo 7 332 pacientov liečených sitagliptínom, 100 mg denne (alebo 50 mg denne ak východisková eGFR bola ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m²) a 7 339 pacientov, ktorí užívali placebo v populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat). Obidve liečby sa pridali k bežnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardy pre HbA_{1c} a KV rizikové faktory. Celkový výskyt závažných nežiaducích 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 ľažkej 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 ľažkej hypoglykémie u pacientov užívajúcich sitagliptín 1,0 % a u pacientov užívajúcich placebo 0,7 %. Výskyt potvrdených udalostí pankreatitídy bol u pacientov užívajúcich sitagliptín 0,3 % a u pacientov užívajúcich placebo 0,2 %.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Ristaben je člen skupiny perorálnych antihyperglykemických látok nazývaných inhibítory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4). Zlepšenie glykemickej kontroly pozorované pri tomto lieku môže byť sprostredkované zvýšením hladín aktívnych inkretínových hormónov. Inkretínové hormóny vrátane glukagónu podobného peptidu-1 (GLP-1) a glukózo-dependentného inzulínotropného polypeptidu (GIP) sa uvoľňujú črevom počas dňa a hladiny sa zvyšujú v odpovedi na jedlo. Inkretíny sú súčasťou endogénneho systému zapojeného do fyziologickej regulácie homeostázy glukózy. Keď sú koncentrácie glukózy v krvi normálne alebo zvýšené, GLP-1 a GIP zvyšujú syntézu a uvoľňovanie inzulínu z pankreatických beta buniek intracelulárnymi signálnymi dráhami zahŕňajúcimi cyklický AMP. Liečba s GLP-1 alebo s inhibitormi DPP-4 na zvieracích modeloch diabetu 2. typu preukázala zlepšenie odpovede beta buniek na glukózu a stimuláciu biosyntézy a uvoľňovania inzulínu. Pri

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

V dvojdňovej štúdii 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 u dospelých pacientov s diabetom 2. typu podával ako monoterapia alebo v kombinovanej liečbe (pozri tabuľku 2).

Uskutočnili sa dve štúdie na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti sitagliptínu v monoterapii. Liečba sitagliptínom v dávke 100 mg raz denne v monoterapii zaistila v dvoch štúdiach, jednej v trvaní 18 a druhej 24 týždňov, oproti placebo významné zlepšenia HbA_{1c}, plazmatickej glukózy nalačno (FPG) a glukózy po jedle po 2 hodinách (2-hodinová PPG). Pozorovalo sa zlepšenie zástupných markerov funkcie beta buniek zahŕňajúcich HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), pomer proinzuínu k inzulínu a mieru odpovede beta buniek z tolerančného testu častých vzoriek jedla. Výskyt hypoglykémie pozorovaný u pacientov liečených sitagliptínom bol podobný ako u pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Telesná hmotnosť sa oproti východiskovému stavu pri terapii sitagliptínom nezvýšila ani v jednej štúdii, v porovnaní s malým úbytkom hmotnosti u pacientov, ktorým bolo podávané placebo.

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

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

26-týždňová placebom kontrolovaná štúdia bola navrhnutá tak, aby vyhodnotila účinnosť a bezpečnosť sitagliptínu (100 mg raz denne) pridaného ku kombinácii pioglitzónu a metformínu. Pridanie sitagliptínu k pioglitzónu a metformínu zabezpečilo signifikantné zlepšenia glykemických parametrov. Zmena telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote bola u pacientov liečených

sitagliptínom podobná ako pri placebe. Aj výskyt hypoglykémie bol u pacientov liečených sitagliptínom podobný ako pri placebe.

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

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

Tabuľka 2: Výsledky HbA_{1c} v placebom kontrolovaných štúdiach monoterapie a kombinovanej terapie*

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

Štúdia	Priemerná východisková hodnota HbA _{1c} (%)	Priemerná zmena HbA _{1c} oproti východiskovej hodnote (%) [†]	Placebom korigovaná priemerná zmena HbA _{1c} oproti východiskovej hodnote (%) [†] (95 % IS)
Počiatočná liečba (dvakrát denne) : sitagliptín 50 mg+metformín 1 000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3, -1,8)
Sitagliptín 100 mg raz denne pridaný k prebiehajúcej terapii inzulínom (+/- metformín) (N=305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 ^{‡,¶} (-0,7, -0,4)

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

[†] Priemery najmenších štvorcov upravené na stav predchádzajúcej antihyperglykemickej liečby a východiskovú hodnotu.

[‡] p<0,001 v porovnaní s placebom alebo placebom+kombinovanou liečbou.

[§] HbA_{1c} (%) v 18. týždni.

[¶] HbA_{1c} (%) v 24. týždni.

[#] HbA_{1c} (%) v 26. týždni.

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

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

V štúdiu porovnávajúcej účinnosť a bezpečnosť pridania sitagliptínu 100 mg raz denne alebo glipizidu (sulfonylurea) u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie pri monoterapii metformínom bol sitagliptín v redukovaní HbA_{1c} podobný glipizidu. Priemerná dávka glipizidu použitá v porovnávacej skupine bola 10 mg denne s približne 40 % pacientov vyžadujúcich glipizid v dávke \leq 5 mg/deň počas štúdie. V skupine so sitagliptínom však viac pacientov prerušilo liečbu z dôvodu nedostatočnej účinnosti ako v skupine s glipizidom. Pacienti liečení sitagliptínom mali signifikantný priemerný úbytok telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote v porovnaní so signifikantným nárastom hmotnosti u pacientov, ktorým bol podávaný glipizid (-1,5 oproti +1,1 kg). V tejto štúdii bol pomer proinzulínu k inzulínu, marker efektivity syntézy a uvoľňovania inzulínu, zlepšený pri liečbe sitagliptínom a zhoršený pri liečbe glipizidom. Výskyt hypoglykémie v skupine so sitagliptínom (4,9 %) bol signifikantne nižší ako v skupine s glipizidom (32,0 %).

24-týždňová placebom kontrolovaná štúdia zahŕňajúca 660 pacientov bola navrhnutá tak, aby vyhodnotila inzulín šetriacu účinnosť a bezpečnosť sitagliptínu (100 mg raz denne) pridaného k inzulínu glargínu s metformínom (najmenej 1 500 mg) alebo bez metformínu počas intenzifikácie liečby inzulínom. Východisková hodnota HbA_{1c} bola 8,74 % a východisková dávka inzulínu bola 37 IU/deň. Pacienti boli poučení, aby titrovali dávku inzulínu glargínu na základe hodnôt glukózy nameraných nalačno z kvapky krvi z prsta. V 24. týždni bolo u pacientov liečených sitagliptínom zvýšenie dennej dávky inzulínu 19 IU/deň a u pacientov liečených placebom 24 IU/deň. Zniženie HbA_{1c} u pacientov liečených sitagliptínom a inzulínom (s metformínom alebo bez metformínu) bolo -1,31 % v porovnaní s -0,87 % u pacientov liečených placebom a inzulínom (s metformínom alebo bez metformínu), s rozdielom -0,45 % [95 % IS: -0,60; -0,29]. U pacientov liečených sitagliptínom a inzulínom (s metformínom alebo bez metformínu) bol výskyt hypoglykémie 25,2 % a u pacientov

liečených placebom a inzulínom (s metformínom alebo bez metformínu) 36,8 %. Rozdiel bol spôsobený predovšetkým vyšším percentom pacientov v skupine užívajúcej placebo, ktorí zažili 3 alebo viac epizód hypoglykémie (9,4 oproti 19,1 %). Nebol zistený žiadny rozdiel vo výskytu ľažkej hypoglykémie.

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

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

V inej štúdii, zahŕňajúcej 91 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a s chronickou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min) boli bezpečnosť a znášanlivosť liečby sitagliptínom 25 a 50 mg raz denne vo všeobecnosti podobné placebo. Navyše, priemerné zníženia hodnôt HbA_{1c} (sitagliptín -0,59 %; placebo -0,18 %) a FPG (sitagliptín -25,5 mg/dl; placebo -3,0 mg/dl) boli vo všeobecnosti podobné zníženiam, ktoré sa pozorovali v iných štúdiach monoterapie u pacientov s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 5.2).

TECOS bola randomizovaná štúdia u 14 671 pacientov v populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat) s HbA_{1c} ≥ 6,5 až 8,0 % so stanoveným KV ochorením, ktorí dostávali sitagliptín (7 332) 100 mg denne (alebo 50 mg denne ak východisková eGFR bola ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m²) alebo placebo (7 339) pridané k bežnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardy pre HbA_{1c} a KV rizikové faktory. Do štúdie neboli zaradení pacienti s eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Populácia štúdie zahŕňala 2 004 pacientov vo veku ≥ 75 rokov a 3 324 pacientov s poruchou funkcie obličiek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

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

Primárny kardiovaskulárny cielový ukazovateľ bol zložený z prvého výskytu kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej cievnej mozgovej príhody alebo hospitalizácie z dôvodu nestabilnej angíny pectoris. Sekundárne kardiovaskulárne cielové 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 nežiaducích udalostí alebo riziko hospitalizácie z dôvodu zlyhania srdca v porovnaní s bežnou starostlivosťou bez sitagliptínu u pacientov s diabetom 2. typu (tabuľka 3).

Tabuľka 3. Hodnoty zložených kardiovaskulárnych výsledkov a kľúčových sekundárnych výsledkov

	Sitagliptín 100 mg		Placebo		Pomer rizika (95 % IS)	Hodnota p [†]
	N (%)	Výskyt na 100 paciento- rokov*	N (%)	Výskyt na 100 paciento- rokov*		
Analýza v populácii podľa liečebného zámeru (intention-to-treat)						
Počet pacientov	7 332		7 339			
Primárny zložený cielový ukazovateľ (Kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozková príhoda alebo hospitalizácia z dôvodu nestabilnej angíny pectoris)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	< 0,001
Sekundárny zložený cielový ukazovateľ (Kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozková príhoda)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	< 0,001
Sekundárny výsledok						
Kardiovaskulárne úmrtie	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Infarkt myokardu (fatálny a nefatálny)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Cievna mozková príhoda (fatálna a nefatálna)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalizácia z dôvodu nestabilnej angíny pectoris	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Úmrtie z akejkoľvek príčiny	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Hospitalizácia z dôvodu zlyhania srdca [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

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

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

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

Pediatrická populácia

Uskutočnila sa 54-týždňová, dvojito zaslepená štúdia na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti 100 mg sitagliptínu jedenkrát denne u pediatrických pacientov (vo veku 10 až 17 rokov) s diabetom 2. typu, ktorí neboli najmenej 12 týždňov liečení na hyperglykémiu (s HbA1c 6,5 % až 10 %) alebo boli najmenej 12 týždňov na stabilnej dávke inzulínu (s HbA1c 7 % až 10 %). Pacienti boli randomizovaní na 100 mg sitagliptínu jedenkrát denne alebo placebo po dobu 20 týždňov.

Priemerná východisková hodnota HbA1c bola 7,5 %. Liečba 100 mg sitagliptínom neposkytla významné zlepšenie HbA1c po 20 týždňoch. Zníženie HbA1c u pacientov liečených sitagliptínom (N=95) bolo 0,0 % v porovnaní s 0,2 % u pacientov užívajúcich placebo (N=95), rozdiel -0,2 % (95 % IS: -0,7; 0,3). Pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní 100-mg dávky zdravým jedincom sa sitagliptín rýchlo absorboval, pričom k maximálnym plazmatickým koncentráciám (medián T_{max}) došlo 1 až 4 hodiny po podaní dávky, priemerná plazmatická AUC sitagliptínu bola 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, C_{max} bola 950 nM. Absolútta biologická dostupnosť sitagliptínu je približne 87 %. Vzhľadom na to, že súbežné podanie sitagliptínu s jedlom

obsahujúcim vysoké množstvo tukov nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku, Ristaben sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

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

Distribúcia

Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave po podaní jednorazovej 100-mg intravenóznej dávky sitagliptínu zdravým osobám je približne 198 litrov. Frakcia sitagliptínu reverzibilne viazaná na plazmatické bielkoviny je nízka (38 %).

Biotransformácia

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

Po perorálnej dávke [^{14}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 enzym zodpovedný za limitovaný metabolizmus sitagliptínu bol CYP3A4, s prispením CYP2C8.

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

Eliminácia

Po podaní perorálnej dávky [^{14}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 neboli stanovený. Sitagliptín je tiež substrátom p-glykoproteínu, ktorý sa tiež môže zúčastňovať na sprostredkovanie renálnej eliminácie sitagliptínu. Cyklosporín, inhibítorm 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 sprostredkovany OAT3 (IC50=160 μ M) alebo p-glykoproteínom (až do 250 μ M). V klinickej štúdii mal sitagliptín malý účinok na plazmatickej koncentrácii digoxínu, čo naznačuje, že sitagliptín môže byť miernym inhibítorm p-glykoproteínu.

Charakteristika u pacientov

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

Porucha funkcie obličiek

Uskutočnila sa otvorená štúdia s jednorazovými dávkami na 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 ľažkou a ľažkou 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 ľažkou alebo ľažkou 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 \geq 60 až < 90 ml/min)

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

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

Porucha funkcie pečene

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

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky v závislosti od veku. Vychádzajúc z 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. Tento rozdiel sa nepovažuje za klinicky významný v porovnaní s dospelými pacientmi na základe plochého vzťahu FK/FD medzi dávkou 50 mg a 100 mg. U pediatrických pacientov vo veku < 10 rokov sa neuskutočnili žiadne štúdie so sitagliptínom.

Charakteristika iných pacientov

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U hlodavcov sa pozorovala renálna a hepatálna toxicita pri systémových expozičných hodnotách 58-krát vyšších, ako je expozičná hladina u ľudí, pričom najvyššia neúčinná hladina bola zistená pri 19-násobku expozičnej hladiny u ľudí. Pri expozících 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 vychádzajúco 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, znižená aktivita a/alebo zhrbený postoj, sa pozorovali u psov pri expozičných hladinách približne 23-násobne vyšších, ako je klinická expozícia. Okrem toho sa histologicky zistila veľmi mierna až mierna degenerácia kostrových svalov pri dávkach vedúcich k systémovým expoziciám 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 neprekázala genotoxicita sitagliptínu. Sitagliptín neboli 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 indukciami hepatálnej neoplázie u potkanov, tátó 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 neúčinnej hladine) sa tieto neoplastické zmeny nepovažujú za významné v prípade ľudí.

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

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

Štúdie reprodukčnej toxicity preukázali v súvislosti s liečbou mierne zvýšenie výskytu fetálnych malformácií rebier (chýbajúce, hypoplasticke 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).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza (E460)
bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý (E341)
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
stearát horečnatý (E470b)
stearyl-fumarát sodný
propyl-galát

Filmový obal:

polyvinylalkohol
makrogol 3350
mastenec (E553b)
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompabilita

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nepriehľadné blistre (PVC/PE/PVDC a hliník). Balenie po 14, 28, 30, 56, 84, 90 alebo 98 filmom obalených tablet a 50 x 1 filmom obalená tableta v blistroch s perforáciou umožňujúcich oddelenie jednotlivej 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 REGISTRÁCII

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ristaben 25 mg filmom obalené tablety

EU/1/10/621/001
EU/1/10/621/002
EU/1/10/621/003
EU/1/10/621/004
EU/1/10/621/005
EU/1/10/621/006
EU/1/10/621/019
EU/1/10/621/020

Ristaben 50 mg filmom obalené tablety

EU/1/10/621/007
EU/1/10/621/008
EU/1/10/621/009
EU/1/10/621/010
EU/1/10/621/011
EU/1/10/621/012
EU/1/10/621/021
EU/1/10/621/022

Ristaben 100 mg filmom obalené tablety

EU/1/10/621/013
EU/1/10/621/014
EU/1/10/621/015
EU/1/10/621/016
EU/1/10/621/017
EU/1/10/621/018
EU/1/10/621/023
EU/1/10/621/024

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLÍŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. marca 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. decembra 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLNENIE 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 ZODPOVEDNÝ ZA UVOLNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA 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 OBMEDZENIA 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 regisračnej 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 viest' 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 ŠKATUĽA**

1. NÁZOV LIEKU

Ristaben 25 mg filmom obalené tablety
sitagliptín

2. LIEČIVO

Každá tabletka obsahuje monohydrát sitagliptínumfosfátu zodpovedajúci 25 mg sitagliptínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tablet
28 filmom obalených tablet
30 filmom obalených tablet
56 filmom obalených tablet
84 filmom obalených tablet
90 filmom obalených tablet
98 filmom obalených tablet
50 x 1 filmom obalená tabletka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
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 do 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 REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/10/621/001 14 filmom obalených tablet
EU/1/10/621/002 28 filmom obalených tablet
EU/1/10/621/019 30 filmom obalených tablet
EU/1/10/621/003 56 filmom obalených tablet
EU/1/10/621/004 84 filmom obalených tablet
EU/1/10/621/020 90 filmom obalených tablet
EU/1/10/621/005 98 filmom obalených tablet
EU/1/10/621/006 50 x 1 filmom obalená tableta

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ristaben 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

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

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Ristaben 25 mg tablety
sitagliptín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

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

1. NÁZOV LIEKU

Ristaben 50 mg filmom obalené tablety
sitagliptín

2. LIEČIVO

Každá tabletka obsahuje monohydrát sitagliptínumfosfátu zodpovedajúci 50 mg sitagliptínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tablet
28 filmom obalených tablet
30 filmom obalených tablet
56 filmom obalených tablet
84 filmom obalených tablet
90 filmom obalených tablet
98 filmom obalených tablet
50 x 1 filmom obalená tabletka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
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 do 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 REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/10/621/007 14 filmom obalených tablet
EU/1/10/621/008 28 filmom obalených tablet
EU/1/10/621/021 30 filmom obalených tablet
EU/1/10/621/009 56 filmom obalených tablet
EU/1/10/621/010 84 filmom obalených tablet
EU/1/10/621/022 90 filmom obalených tablet
EU/1/10/621/011 98 filmom obalených tablet
EU/1/10/621/012 50 x 1 filmom obalená tableta

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ristaben 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

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

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Ristaben 50 mg tablety
sitagliptín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

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

1. NÁZOV LIEKU

Ristaben 100 mg filmom obalené tablety
sitagliptín

2. LIEČIVO

Každá tabletka obsahuje monohydrát sitagliptínumfosfátu zodpovedajúci 100 mg sitagliptínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tablet
28 filmom obalených tablet
30 filmom obalených tablet
56 filmom obalených tablet
84 filmom obalených tablet
90 filmom obalených tablet
98 filmom obalených tablet
50 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
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 do 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 REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/10/621/013 14 filmom obalených tablet
EU/1/10/621/014 28 filmom obalených tablet
EU/1/10/621/023 30 filmom obalených tablet
EU/1/10/621/015 56 filmom obalených tablet
EU/1/10/621/016 84 filmom obalených tablet
EU/1/10/621/024 90 filmom obalených tablet
EU/1/10/621/017 98 filmom obalených tablet
EU/1/10/621/018 50 x 1 filmom obalená tableta

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ristaben 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

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

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Ristaben 100 mg tablety
sitagliptín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ristaben 25 mg filmom obalené tablety
Ristaben 50 mg filmom obalené tablety
Ristaben 100 mg filmom obalené tablety
sitagliptín

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

1. Čo je Ristaben a na čo sa používa

Ristaben obsahuje liečivo sitagliptín, ktoré je členom skupiny liečiv nazývaných inhibítory DPP-4 (inhibítory dipeptidyl peptidázy-4), ktoré znižujú hladiny cukru v krvi u dospelých pacientov s cukrovkou (diabetes mellitus) 2. typu.

Tento liek pomáha zvýšiť hladiny inzulínu tvoreného po jedle a znižuje množstvo cukru tvorené organizmom.

Lekár vám predpísal tento liek, aby pomohol znížiť hladinu cukru v krvi, ktorá je príliš vysoká kvôli väšmu diabetu 2. typu. Tento liek sa môže používať samostatne alebo v kombinácii s niektorými inými liekmi (inzulín, metformín, deriváty sulfonylurey alebo glitazóny), ktoré znižujú hladinu cukru v krvi a ktoré už možno užívate na diabetes spolu so stravovacím a cvičebným plánom.

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. Ked' sa tak stane, cukor (glukóza) sa hromadí v krvi. To môže viest' k vážnym zdravotným problémom, ako je ochorenie srdca, ochorenie obličeiek, slepota a amputácia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Ristaben

Neužívajte liek Ristaben

- ak ste alergický na sitagliptín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

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

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

Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste mali:

- ochorenie pankreasu (ako je pankreatitída),
- žlčové kamene, závislosť od alkoholu alebo veľmi vysoké hladiny triglyceridov (typ tukov) v krvi. Tieto zdravotné stavy môžu zvýšiť možnosť vzniku pankreatítidy (pozri časť 4).
- diabetes 1. typu,
- diabetickú ketoacidózu (komplikácia diabetu s vysokou hladinou cukru v krvi, rýchlu stratou hmotnosti, nevolnosťou alebo vracaním),
- akékoľvek problémy s obličkami v minulosti alebo v súčasnosti,
- alergickú reakciu na liek Ristaben (pozri časť 4).

Je nepravdepodobné, že tento liek zapríčini nízku hladinu cukru v krvi, pretože nepôsobí, keď je hladina cukru v krvi nízka. Ak sa však tento liek užíva v kombinácii s liekom obsahujúcim sulfonylureu alebo s inzulínom, môže sa vyskytnúť nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia). Váš lekár môže znížiť dávku vášho lieku so sulfonylureou alebo dávku inzulínu.

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 Ristaben

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Informujte svojho lekára najmä ak užívate digoxín (liek používaný na liečbu nepravidelného srdcového rytmu a iných problémov so srdcom). Ak užívate digoxín spolu s liekom Ristaben, môže byť potrebné skontrolovať hladinu digoxínu vo vašej krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčite, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotniť, porad'te sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Počas tehotenstva nesmiete užívať tento liek.

Nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka. Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, nesmiete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Ristaben 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 Ristaben

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

Zvyčajná odporúčaná dávka je:

- jedna 100 mg filmom obalená tableta,
- jedenkrát denne,
- ústami.

Ak máte problémy s obličkami, váš lekár vám môže predpísat nižšie dávky (ako napr. 25 mg alebo 50 mg).

Tento liek môžete užívať s jedlom alebo nápojmi alebo bez nich.

Lekár vám môže predpísat tento liek samostatne alebo súčasne s niektorými inými liekmi, ktoré znižujú hladinu cukru v krvi.

Diéta a cvičenie môžu pomôcť vášmu organizmu lepšie využiť cukor z krvi. Je dôležité, aby ste počas užívania lieku Ristaben dodržiavali diétu a cvičenie, ktoré vám odporučil lekár.

Ak užijete viac lieku Ristaben, ako máte

Ak užijete viac, ako je predpísaná dávka tohto lieku, ihned sa spojte so svojím lekárom.

Ak zabudnete užiť liek Ristaben

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

Ak prestanete užívať liek Ristaben

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 prestaviť bez toho, aby ste to povedali svojmu lekárovi.

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 Ristaben a ihneď kontaktujte lekára:

- Silná a pretrvávajúca bolest' v bruchu (oblasť žalúdku), ktorá môže vyžarovať až do vášho chrabta s nevoľnosťou a vracaním alebo bez nich, pretože to môžu byť prejavy zápalu pankreasu (pankreatitída).

Ak máte závažnú alergickú reakciu (častosť výskytu je neznáma) vrátane vyrážky, žihľavky, pluzgierov na koži/odlupovania kože a opuchu tváre, pier, jazyka a hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním alebo prehlitaním, prestaňte užívať tento liek a okamžite telefonicky kontaktujte svojho lekára. Na liečbu vašej alergickej reakcie vám lekár môže predpísat liek a iný liek na vašu cukrovku.

U niektorých pacientov sa po pridaní sitagliptínu k metformínu vyskytli nasledujúce vedľajšie účinky: Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb): nízka hladina cukru v krvi, nevoľnosť, plynatosť, vracanie.

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

U niektorých pacientov sa na začiatku podávania kombinácie sitagliptínu a metformínu vyskytli rôzne typy žalúdočných ťažkostí (častosť výskytu je časté).

U niektorých pacientov sa pri užívaní sitagliptínu v kombinácii so sulfonylureou a metformínom 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 sitagliptínu a pioglitazónu vyskytli nasledujúce vedľajšie účinky:

Časté: plynatosť, opuch rúk alebo nôh.

U niektorých pacientov sa pri užívaní sitagliptínu v kombinácii s pioglitazónom a metformínom vyskytli nasledujúce vedľajšie účinky:

Časté: opuch rúk alebo nôh.

U niektorých pacientov sa pri užívaní sitagliptínu v kombinácii s inzulínom (s metformínom alebo bez metformínu) vyskytli nasledujúce vedľajšie účinky:

Časté: chrípka.

Menej časté: sucho v ústach.

U niektorých pacientov sa pri užívaní samotného sitagliptínu v klinických štúdiách alebo počas užívania po uvedení na trh osamote a/alebo 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.

Častosť neznáma: problémy s obličkami (niekedy vyžadujúce dialýzu), vracanie, bolesť kĺbov, bolesť svalov, bolesť chrbta, intersticiálne ochorenie pľúc, bulózny pemfigoid (typ kožného pľuzgieru).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnícu 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 Ristaben

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 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 Ristaben obsahuje

- Liečivo je sitagliptín:
 - Každá filmom obalená tableta (tableta) Ristaben 25 mg obsahuje monohydrát sitagliptínumfosfátu zodpovedajúci 25 mg sitagliptínu.
 - Každá filmom obalená tableta (tableta) Ristaben 50 mg obsahuje monohydrát sitagliptínumfosfátu zodpovedajúci 50 mg sitagliptínu.
 - Každá filmom obalená tableta (tableta) Ristaben 100 mg obsahuje monohydrát sitagliptínumfosfátu zodpovedajúci 100 mg sitagliptínu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety: mikrokryštaličká celulóza (E460), bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý (E341), sodná soľ kroskarmelózy (E468), stearát horečnatý (E470b), stearyl-fumarát sodný a propyl-galát.
 - Filmový obal: polyvinylalkohol, makrogol 3350, mastenec (E553b), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172) a žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Ristaben a obsah balenia

- Ristaben 25 mg filmom obalené tablety sú okrúhle ružové filmom obalené tablety s označením „221“ na jednej strane.
- Ristaben 50 mg filmom obalené tablety sú okrúhle svetlobéžové filmom obalené tablety s označením „112“ na jednej strane.
- Ristaben 100 mg filmom obalené tablety sú okrúhle béžové filmom obalené tablety s označením „277“ na jednej strane.

Nepriehľadné blistre (PVC/PE/PVDC a hliník). Balenie po 14, 28, 30, 56, 84, 90 alebo 98 filmom obalených tabliet a 50 x 1 filmom obalená tableta v blistroch s perforáciou umožňujúcich oddelenie jednotlivej 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 akúkol'vek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Belgique/België/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0)27766211
dproc_belux@msd.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
dproc_czechslovak@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél: +32 (0)27766211
dproc_belux@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@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 A.Φ.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

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

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@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

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 5204 201
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) 9 804 650
info@msd.fi

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@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

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