

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sitagliptin/Metformin Olpha 50 mg/850 mg potahované tablety
Sitagliptin/Metformin Olpha 50 mg/1000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Sitagliptin/Metformin Olpha 50 mg/850 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje hemihydrát sitagliptin-tartarátu odpovídající 50 mg sitagliptinu a 850 mg metformin-hydrochloridu.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 56,3 mg sodíku.

Sitagliptin/Metformin Olpha 50 mg/1000 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje hemihydrát sitagliptin-tartarátu odpovídající 50 mg sitagliptinu a 1000 mg metformin-hydrochloridu.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 66 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Sitagliptin/Metformin Olpha 50 mg/850 mg potahované tablety

Růžová bikonvexní potahovaná tableta ve tvaru tobolky (délka 20,1 mm, šířka 9,8 mm) s vyraženým označením "K 21" na jedné straně a hladká na druhé straně.

Sitagliptin/Metformin Olpha 50 mg/1000 mg potahované tablety

Červená bikonvexní potahovaná tableta ve tvaru tobolky (délka 21,4 mm, šířka 10,5 mm) s vyraženým označením "K 22" na jedné straně a hladká na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

U dospělých pacientů s diabetem mellitem typu 2:

Přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha je určen jako doplněk k dietním opatřením a cvičení s cílem zlepšit úpravu glykemie u pacientů, jejichž diabetes není odpovídajícím způsobem kompenzován při podávání maximální tolerované dávky samotného metforminu, nebo u pacientů, kteří jsou již kombinací sitagliptinu a metforminu léčeni.

Přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha je určen ke kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny (tj. trojkombinační léčbě) jako doplněk k dietním opatřením a cvičení u pacientů, jejichž diabetes není odpovídajícím způsobem kompenzován při podávání maximální tolerované dávky metforminu a derivátů sulfonylmočoviny.

Přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha je určen k trojkombinační léčbě s agonistou receptoru

aktivovaného peroxizomovým proliferátorem gama (PPAR γ) (např. thiazolidindionem) jako doplněk k dietním opatřením a cvičení u pacientů, jejichž diabetes není odpovídajícím způsobem kompenzován při podávání maximální tolerované dávky metforminu a agonisty PPAR γ .

Přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha je rovněž indikován jako dodatečná terapie k léčbě inzulinem (tj. trojkombinační léčbě) jako doplněk k dietním opatřením a cvičení ke zlepšení kontroly glykemie u pacientů, pokud stabilní dávka inzulinu a metforminu samotných neposkytuje odpovídající kontrolu glykemie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování antidiabetické léčby přípravkem Sitagliptin/Metformin Olpha je nutno individualizovat na základě pacientova stávajícího režimu, účinnosti a snášenlivosti, přičemž se nesmí překročit maximální doporučená denní dávka 100 mg sitagliptinu.

Dospělí s normální funkcí ledvin (GFR \geq 90 ml/min)

Pacienti, jejichž diabetes není odpovídajícím způsobem kompenzován při podávání maximální tolerované dávky metforminu v monoterapii

U pacientů, jejichž diabetes není odpovídajícím způsobem kompenzován při podávání samotného metforminu, musí obvyklá zahajovací dávka obsahovat sitagliptin v množství 50 mg dvakrát denně (celková denní dávka 100 mg) plus již užívanou dávku metforminu.

Pacienti přecházející z kombinované léčby sitagliptinem a metforminem

U pacientů přecházejících z kombinované léčby sitagliptinem a metforminem musí být léčba přípravkem Sitagliptin/Metformin Olpha zahájena již užívanou dávkou sitagliptinu a metforminu.

Pacienti, jejichž diabetes není odpovídajícím způsobem kompenzován při podávání dvojkombinační léčby s maximální tolerovanou dávkou metforminu a derivátu sulfonylmočoviny

Dávka musí obsahovat sitagliptin v množství 50 mg dvakrát denně (celková denní dávka 100 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. Pokud se přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha užívá v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny, může být nutné dávku derivátu sulfonylmočoviny snížit, aby se snížilo riziko vzniku hypoglykemie (viz bod 4.4).

Pacienti, jejichž diabetes není odpovídajícím způsobem kompenzován při podávání dvojkombinační léčby s maximální tolerovanou dávkou metforminu a agonisty PPAR γ

Dávka musí obsahovat sitagliptinu 50 mg dvakrát denně (celková denní dávka 100 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané.

Pacienti, jejichž diabetes není odpovídajícím způsobem kompenzován při podávání dvojkombinační léčby inzulinem a maximální tolerovanou dávkou metforminu

Dávka musí obsahovat sitagliptin v množství 50 mg dvakrát denně (celková denní dávka 100 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. Pokud se přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha užívá v kombinaci s inzulinem, může být ke snížení rizika hypoglykemie potřebná nižší dávka inzulinu (viz bod 4.4).

K dosažení různých dávek metforminu je přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha k dispozici v silách s 50 mg sitagliptinu a 850 mg metformin-hydrochloridu nebo 1 000 mg metformin-hydrochloridu.

Všichni pacienti musí dále dodržovat svá doporučená dietní opatření s odpovídajícím rozložením příjmu sacharidů během dne.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Není potřeba upravovat dávkování u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární

filtrace [GFR] ≥ 60 ml/min). Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3 - 6 měsíců.

Maximální denní dávka metforminu má být rozdělena nejlépe do 2 - 3 denních dávek. Před zvážením léčby metforminem u pacientů s GFR < 60 ml/min mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4).

Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku Sitagliptin/Metformin Olpha, je třeba použít jednotlivé složky namísto fixní kombinace dávky.

GFR ml/min	Metformin	Sitagliptin
60-89	Maximální denní dávka je 3 000 mg. V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.	Maximální denní dávka je 100 mg.
45-59	Maximální denní dávka je 2 000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	Maximální denní dávka je 100 mg.
30-44	Maximální denní dávka je 1 000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	Maximální denní dávka je 50 mg
< 30	Metformin je kontraindikován.	Maximální denní dávka je 25 mg.

Porucha funkce jater

Přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha nesmí užívat pacienti s poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Starší pacienti

Jelikož metformin a sitagliptin se vylučují ledvinami, musí se přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha používat s rostoucím věkem opatrně. Monitorování renálních funkcí je nezbytné k usnadnění prevence laktátové acidózy související s metforminem, zejména u starších pacientů (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha se nemá používat u dětí a dospívajících ve věku od 10 do 17 let z důvodu nedostatečné účinnosti. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2. Přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha nebyl hodnocen u pediatrických pacientů ve věku do 10 let.

Způsob podání

Přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha je nutno podávat dvakrát denně spolu s jídlem, aby se omezily gastrointestinální nežádoucí účinky související s metforminem.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1 (viz body 4.4 a 4.8);
- s jakýmkoli typem akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza);
- s diabetickým prekómatem;
- se závažným renálním selháním (GFR < 30 ml/min) (viz bod 4.4);
- s akutními stavy, které mohou narušit renální funkce, jako je:
 - dehydratace,
 - těžká infekce,
 - šok,

- intravaskulární podání jodovaných kontrastních látek (viz bod 4.4);
- s akutním nebo chronickým onemocněním, které může způsobit tkáňovou hypoxii, jako je:
 - srdeční nebo respirační selhání,
 - čerstvý infarkt myokardu,
 - šok;
- s poškozením jater;
- s akutní intoxikací alkoholem, alkoholismem;
- u kojících pacientek.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha se nesmí podávat pacientům s diabetem 1. typu a nesmí se užívat k léčbě diabetické ketoacidózy.

Akutní pankreatitida

Užívání inhibitorů DPP-4 bylo spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Pacienty je nutno poučit o charakteristickém symptomu akutní pankreatitidy: přetrvávající, těžká bolest břicha. Po vysazení sitagliptinu (s podpůrnou léčbou nebo bez ní) byl pozorován ústup pankreatitidy, nicméně byly hlášeny velmi vzácné případy nekrotizující nebo hemoragické pankreatitidy a/nebo úmrtí. V případě podezření na pankreatitidu se musí přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha a další potenciálně podezřelé léčivé přípravky vysadit; pokud je akutní pankreatitida potvrzena, přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha se nesmí znovu nasadit. U pacientů s pankreatitidou v anamnéze je nutno postupovat opatrně.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiopulmonálním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažné zvracení, průjem, horečka nebo snížený příjem tekutin) se má metformin dočasně vysadit a doporučuje se kontakt se zdravotnickým odborníkem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), se má u pacientů léčených metforminem zahajovat s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrná konzumace alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómou. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve (< 7,35), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

Pacienti se známými nebo suspektními mitochondriálními onemocněními

U pacientů se známými mitochondriálními onemocněními, jako je syndrom mitochondriální encefalopatie s laktátovou acidózou a epizodami podobnými cévní mozkové příhodě (mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis, and stroke-like episodes - MELAS) a maternálně dědičný diabetes a hluchota (maternal inherited diabetes and deafness - MIDD), se metformin nedoporučuje vzhledem k riziku exacerbace laktátové acidózy a neurologických komplikací, jež mohou vést ke zhoršení onemocnění.

Pokud se po užití metforminu objeví známky a příznaky poukazující na syndrom MELAS nebo

MIDD, je třeba léčbu metforminem okamžitě ukončit a neprodleně provést diagnostické hodnocení.

Renální funkce

Rychlost glomerulární filtrace se má vyšetřit před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech (viz bod 4.2). Přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha je kontraindikován u pacientů s GFR < 30 ml/min a má se dočasně vysadit při výskytu stavů, které mění renální funkci (viz bod 4.3).

Hypoglykemie

Pacienti léčení přípravkem Sitagliptin/Metformin Olpha v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny nebo inzulinem mohou být ohroženi hypoglykemií. Snížení dávky derivátu sulfonylmočoviny nebo inzulinu může tedy být nezbytné.

Hypersenzitivní reakce

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených sitagliptinem hlášeny závažné hypersenzitivní reakce. Tyto reakce zahrnují anafylaxi, angioedém a exfoliativní kožní stavy, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu. K nástupu těchto reakcí došlo během prvních 3 měsíců po zahájení léčby sitagliptinem, přičemž některá hlášení se objevila po první dávce. V případě podezření na hypersenzitivní reakci je nutno přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha vysadit, vyhodnotit další potenciální příčiny příhody a nasadit alternativní léčbu diabetu (viz bod 4.8).

Bulózní pemfigoid

Po uvedení na trh byl u pacientů užívajících inhibitory DPP-4 včetně sitagliptinu hlášen bulózní pemfigoid. Jestliže je podezření na bulózní pemfigoid, přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha se má vysadit.

Chirurgický zákrok

Podávání přípravku Sitagliptin/Metformin Olpha musí být ukončeno v případě operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

Podání jodovaných kontrastních látek

Intravaskulární podání jodových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha se má vysadit před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní (viz body 4.3 a 4.5).

Změna klinického stavu pacientů s doposud kompenzovaným diabetem typu 2

Pacient s diabetem typu 2, dosud dobře kompenzovaným při podávání přípravku Sitagliptin/Metformin Olpha, u kterého se objeví abnormální laboratorní nález nebo klinická nemoc (zvláště vágní a špatně definovaná nemoc), musí být ihned vyšetřen na známky ketoacidózy nebo laktátové acidózy. Vyšetření musí zahrnovat vyšetření hladin sérových elektrolytů a ketonů, krevní glukózy, a pokud je to indikováno, pH krve, hladin laktátu, pyruvátu a metforminu. Pokud se vyvine acidóza v jakékoli formě, musí se léčba ihned vysadit a musí být přijata další vhodná nápravná opatření.

Nedostatek vitamínu B12

Metformin může snížit hladiny vitamínu B12 v séru. Riziko nízkých hladin vitamínu B12 se zvyšuje se zvyšující se dávkou metforminu, délkou léčby a/nebo u pacientů s rizikovými faktory, o nichž je známo, že způsobují nedostatek vitamínu B12. V případě podezření na nedostatek vitamínu B12 (jako je anémie nebo neuropatie), je třeba monitorovat hladiny vitamínu B12 v séru. U pacientů s rizikovými faktory pro nedostatek vitamínu B12 může být pravidelné monitorování vitamínu B12 nezbytné. Léčba metforminem má pokračovat tak dlouho, dokud je tolerována a není kontraindikována, a má se poskytnout vhodná nápravná léčba nedostatku vitamínu B12 v souladu se současnými klinickými doporučeními.

Sodík

Sitagliptin/Metformin Olpha 50 mg/850 mg potahované tablety obsahuje 56,3 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 2,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Sitagliptin/Metformin Olpha 50 mg/1000 mg potahované tablety obsahuje 66 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 3,3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání opakovaných dávek sitagliptinu (50 mg dvakrát denně) a metforminu (1 000 mg dvakrát denně) pacientům s diabetem typu 2 významnou měrou neovlivnilo farmakokinetiku sitagliptinu ani metforminu.

Farmakokinetické studie lékových interakcí s přípravkem Sitagliptin/Metformin Olpha nebyly provedeny; takovéto studie však byly provedeny s jednotlivými léčivými látkami, sitagliptinem a metforminem.

Souběžné použití se nedoporučuje

Alkohol

Intoxikace alkoholem je spojena se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případech hladovění nebo při malnutrici nebo poruše funkce jater.

Jódové kontrastní látky

Přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha se musí vysadit před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání se nesmí znovu zahájit nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní (viz body 4.3 a 4.4).

Kombinace vyžadující opatrnost při užití

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitory, antagonisté receptorů pro angiotenzin II a diuretika, zvláště kličková. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

Současné používání léčivých přípravků, které interferují se společnými renálními tubulárními transportními systémy, které se podílí na renální eliminaci metforminu (např. transportér organických kationtů 2 [organic cationic transporter-2 - OCT2] / inhibitory vícelékové a toxické extruze [multidrug and toxin extrusion - MATE] jako ranolazin, vandetanib, dolutegravir a cimetidin), může zvyšovat systémovou expozici metforminu a riziko laktátové acidózy. Zvažte přínosy a rizika současného používání. Při současném podávání těchto přípravků je nutno zvážit pečlivé monitorování glykemie, úpravu dávky v doporučeném dávkovém rozmezí a změnu léčby diabetu.

Glukokortikoidy (podávané systémově nebo lokálně), beta-2-agonisté a diuretika mají vlastní hyperglykemickou aktivitu. Pacienta je nutno informovat, přičemž monitorování krevní glukózy se musí provádět častěji, zejména na začátku léčby takovými léčivými přípravky. V případě potřeby se musí dávka antidiabetického léčivého přípravku během léčby dalším léčivým přípravkem a po jeho vysazení upravit.

ACE inhibitory mohou snižovat hladiny glukózy v krvi. V případě potřeby se musí dávka antidiabetického léčivého přípravku během léčby dalším léčivým přípravkem a po jeho vysazení upravit.

Vliv jiných léčivých přípravků na sitagliptin

Dále popsané *in vitro* a klinické údaje naznačují, že riziko klinicky významných interakcí při současném podávání jiných léčivých přípravků je nízké.

Studie *in vitro* ukázaly, že primární odpovědnost enzymů za omezený metabolismus sitagliptinu má CYP3A4 za přispění CYP2C8. U pacientů s normální funkcí ledvin hraje metabolismus, včetně cesty CYP3A4, v clearance sitagliptinu pouze malou roli. Metabolismus může hrát důležitější roli v eliminaci sitagliptinu při těžké poruše funkce ledvin nebo při terminálním stádiu onemocnění ledvin (end-stage renal disease - ESRD). Z tohoto důvodu je možné, že silné inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klarithromycin) by mohly změnit farmakokinetiku sitagliptinu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo ESRD. Účinky silných inhibitorů CYP3A4 při poruše funkce ledvin nebyly v klinické studii hodnoceny.

Studie transportu *in vitro* ukázaly, že sitagliptin je substrátem P-glykoproteinu a transportéru organických aniontů 3 (organic anion transporter-3 - OAT3). Transport sitagliptinu zprostředkovaný OAT3 byl *in vitro* inhibován probenecidem, avšak riziko klinicky významných interakcí je považováno za nízké. Souběžné podávání inhibitorů OAT3 nebylo *in vivo* hodnoceno.

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

Vliv sitagliptinu na jiná léčiva

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

Údaje *in vitro* naznačují, že sitagliptin neinhibuje ani neindukuje isoenzymy CYP450. V klinických studiích neměnil sitagliptin významným způsobem farmakokinetiku metforminu, glibenklamidu, simvastatinu, rosiglitazonu, warfarinu, ani perorální antikoncepce, čímž byly *in vivo* podány důkazy nízké tendence k vyvolávání interakcí se substráty CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 a s organickým kationtovým transportérem (OCT). Sitagliptin může být mírným inhibitorem P-glykoproteinu *in vivo*.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání sitagliptinu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při vysokých dávkách sitagliptinu (viz bod 5.3).

Omezené množství údajů naznačuje, že užívání metforminu u těhotných žen není spojeno se zvýšeným rizikem vrozených malformací. Studie na zvířatech s metforminem nenaznačují škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha se během těhotenství nemá užívat. Pokud pacientka hodlá otěhotnět nebo pokud otěhotní, léčba se má co nejdříve ukončit a pacientka má být převedena na léčbu inzulinem.

Kojení

S kombinovanými léčivými látkami tohoto léčivého přípravku nebyly na kojících zvířatech provedeny žádné studie. Ve studiích provedených s jednotlivými léčivými látkami byly jak sitagliptin, tak metformin vylučovány do mléka kojících potkanů. Metformin je vylučován v malém množství do

lidského mléka. Není známo, zda se sitagliptin vylučuje do lidského mléka. Přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha tudíž kojící ženy nesmí užívat (viz bod 4.3).

Fertilita

Údaje získané na zvířatech nenaznačují, že by léčba sitagliptinem měla vliv na mužskou či ženskou fertilitu. Údaje získané u lidí nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení dopravních prostředků nebo používání strojů je však nutno vzít v potaz, že u sitagliptinu byly hlášeny závratě a somnolence.

Navíc musí být pacienti upozorněni na riziko hypoglykemie při užívání přípravku Sitagliptin/Metformin Olpha v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny nebo inzulínem.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

S přípravkem Sitagliptin/Metformin Olpha tablety nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie, bioekvivalence přípravku Sitagliptin/Metformin Olpha se současně podávaným sitagliptinem a metforminem však byla prokázána (viz bod 5.2). Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky včetně pankreatitidy a hypersenzitivních reakcí. Hypoglykemie byla hlášena při podávání v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny (13,8 %) a inzulínem (10,9 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Sitagliptin a metformin

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

Tabulka 1: Četnost nežádoucích účinků zjištěná v placebem kontrolovaných klinických studiích se sitagliptinem a metforminem samotnými a po uvedení přípravku na trh

Nežádoucí účinek	Četnost nežádoucího účinku
Poruchy krve a lymfatického systému	
trombocytopenie	Vzácné
Poruchy imunitního systému	
hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických reakcí ^{*,†}	Četnost není známa
Poruchy metabolismu a výživy	
hypoglykemie [†]	Časté
pokles/deficit vitamínu B12 [†]	Časté
Poruchy nervového systému	
somnolence	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
intersticiální plicní nemoc [*]	Četnost není známa

Gastrointestinální poruchy	
průjem	Méně časté
nauzea	Časté
flatulence	Časté
zácpa	Méně časté
bolest v horní části břicha	Méně časté
zvracení	Časté
akutní pankreatitida ^{*,†,‡}	Četnost není známa
fatální a nefatální hemoragická a nekrotizující pankreatitida ^{*,†}	Četnost není známa
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
pruritus [*]	Méně časté
angioedém ^{*,†}	Četnost není známa
vyrážka ^{*,†}	Četnost není známa
urtikarie ^{*,†}	Četnost není známa
kožní vaskulitida ^{*,†}	Četnost není známa
exfoliativní kožní stavy včetně Stevensova-Johnsonova syndromu ^{*,†}	Četnost není známa
bulózní pemfigoid [*]	Četnost není známa
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
artralgie [*]	Četnost není známa
myalgie [*]	Četnost není známa
bolest končetin [*]	Četnost není známa
bolest zad [*]	Četnost není známa
artropatie [*]	Četnost není známa
Poruchy ledvin a močových cest	
porucha funkce ledvin [*]	Četnost není známa
akutní selhání ledvin [*]	Četnost není známa

* Nežádoucí účinky byly zaznamenány po uvedení na trh.

† Viz bod 4.4.

‡ Viz níže *Kardiovaskulární bezpečnostní studie TECOS*

Popis vybraných nežádoucích účinků

Některé nežádoucí účinky byly pozorovány častěji ve studiích kombinovaného použití sitagliptinu a metforminu s jinými antidiabetickými léčivými přípravky, než ve studiích se sitagliptinem a metforminem samotným. Tyto nežádoucí účinky zahrnovaly hypoglykémii (četnost velmi častá v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny nebo inzulinem), zácpu (časté v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny), periferní edém (časté v kombinaci s pioglitazonem) a bolest hlavy a sucho v ústech (méně časté v kombinaci s inzulinem).

Sitagliptin

Ve studiích sitagliptinu v dávce 100 mg jednou denně v monoterapii v porovnání s placebem byly hlášenými nežádoucími účinky bolest hlavy, hypoglykemie, zácpa a závrať.

Z těchto pacientů zahrnovaly nežádoucí příhody bez ohledu na příčinnou souvislost s léčivým přípravkem vyskytující se alespoň u 5 % infekce horních cest dýchacích a nazofaryngitidu. Kromě toho byla s četností méně časté hlášena osteoartritida a bolest končetin (o > 0,5 % vyšší pacientů užívajících sitagliptin, než v kontrolní skupině).

Metformin

V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly velmi často hlášeny gastrointestinální symptomy. Gastrointestinální symptomy jako nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu se objevují častěji v průběhu zahájení terapie a ve většině případů spontánně vymizí. Další nežádoucí účinky spojené s metforminem zahrnují kovovou chuť (časté), laktátovou acidózu, poruchy funkce jater, hepatitidu, urtikarii, erytém a pruritus (velmi vzácné). Kategorie četnosti jsou založeny na informacích dostupných v EU v Souhrnech údajů o přípravku pro metformin.

Pediatrická populace

V klinických studiích se sitagliptinem/metforminem u pediatrických pacientů s diabetem mellitem 2. typu ve věku od 10 do 17 let byl profil nežádoucích účinků obecně srovnatelný s profilem pozorovaným u dospělých. U pediatrických pacientů s nebo bez základní léčby inzulinem byl sitagliptin spojován se zvýšeným rizikem hypoglykémie.

Kardiovaskulární bezpečnostní studie TECOS

Studie hodnotící výskyt kardiovaskulárních příhod při léčbě sitagliptinem (TECOS) zahrnovala v populaci všech zařazených subjektů 7 332 pacientů léčených sitagliptinem v dávce 100 mg denně (nebo 50 mg denně, pokud počáteční hodnota eGFR byla ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m²) a 7 339 pacientů léčených placebem. V obou skupinách byla léčba přidána k běžné léčbě se zaměřením na standardní hladiny HbA_{1c} a na kardiovaskulární (KV) rizikové faktory. Celková incidence závažných nežádoucích účinků byla u pacientů se sitagliptinem podobná jako u pacientů s placebem.

V populaci všech zařazených pacientů byla mezi pacienty, kteří při zahájení studie používali insulin a/nebo derivát sulfonylmočoviny, incidence závažné hypoglykemie 2,7 % u pacientů se sitagliptinem a 2,5 % u pacientů s placebem. Mezi pacienty, kteří při zahájení studie nepoužívali insulin a/nebo derivát sulfonylmočoviny, byla incidence závažné hypoglykemie 1,0 % u pacientů se sitagliptinem a 0,7 % u pacientů s placebem. Incidence případů pankreatitidy potvrzených posouzením byla 0,3 % u pacientů se sitagliptinem a 0,2 % u pacientů s placebem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

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

Velké předávkování metforminem (nebo koexistující rizika laktátové acidózy) může vést k laktátové acidóze, což je akutní stav, který musí být léčen v nemocnici. Nejúčinnější metodou je odstranění laktátu a metforminu hemodialýzou.

V klinických studiích se během 3 až 4hodinové dialýzy z organismu odstranilo přibližně 13,5 % dávky. Pokud je to z klinického hlediska vhodné, lze uvažovat o delší dialýze. Není známo, zda lze sitagliptin dialyzovat peritoneální dialýzou.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčivé přípravky používané při diabetu, kombinace perorálních antidiabetik, ATC kód: A10BD07

Přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha kombinuje dvě antidiabetické léčivé látky s komplementárními mechanismy účinku s cílem zlepšit kontrolu glykemie u pacientů s diabetem typu 2: sitagliptin, což je inhibitor dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4), a metformin-hydrochlorid, který patří do třídy biguanidů.

Sitagliptin

Mechanismus účinku

Sitagliptin je perorálně aktivní, účinný a vysoce selektivní inhibitor enzymu dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4), určený k léčbě diabetu typu 2. Inhibitory DPP-4 jsou třídou léčiv, která působí prostřednictvím zvýšení koncentrace inkretinu. Inhibicí enzymu DPP-4 sitagliptin zvyšuje hladiny dvou známých aktivních inkretinových hormonů, glukagonu podobného peptidu-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) a na glukóze závislého inzulinotropního polypeptidu (glukose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP). Inkretiny jsou součástí endogenního systému podílejícího se na fyziologické regulaci glukózové homeostázy. Při normálních nebo zvýšených koncentracích glukózy v krvi zvyšují GLP-1 a GIP syntézu inzulinu a jeho uvolňování z beta buněk pankreatu. GLP-1 rovněž snižuje sekreci glukagonu z alfa buněk pankreatu, což vede ke snížené tvorbě glukózy v játrech. Pokud jsou hladiny glukózy v krvi nízké, není uvolňování inzulinu stimulováno a tvorba glukagonu není potlačena. Sitagliptin je účinným a vysoce selektivním inhibitorem enzymu DPP-4, přičemž v terapeutických koncentracích neinhibuje blízké příbuzné enzymy DPP-8 nebo DPP-9. Sitagliptin se chemickou strukturou a farmakologickým účinkem liší od analogů GLP-1, inzulinu, derivátů sulfonylmočoviny nebo meglitinidů, biguanidů, agonistů gama receptorů aktivovaných proliferátory peroxisomů (peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists, PPAR γ), inhibitorů alfa-glukosidázy a analogů amylinu.

Ve dvoudenní studii u zdravých dobrovolníků sitagliptin samotný zvyšoval koncentrace aktivního GLP-1, zatímco metformin samotný zvyšoval koncentrace aktivního a celkového GLP-1 podobnou měrou.

Současné podání sitagliptinu a metforminu mělo aditivní účinek na koncentrace aktivního GLP-1. Sitagliptin, nikoli však metformin, zvyšoval koncentrace aktivního GIP.

Klinická účinnost a bezpečnost

Celkově sitagliptin kompenzoval glykemii při užívání v monoterapii nebo při kombinované léčbě u dospělých pacientů s diabetem 2. typu.

V klinických studiích sitagliptin v monoterapii lépe upravoval glykemii a významně snižoval hladinu hemoglobinu A_{1c} (HbA_{1c}) a glukózy na lačno a po jídle. Snížení hladiny glukózy v plazmě na lačno (fasting plasma glucose, FPG) bylo pozorováno po 3 týdnech, což byl první čas, kdy bylo FPG měřeno. Pozorovaná incidence hypoglykemie u pacientů léčených sitagliptinem byla podobná jako u placeba. Tělesná hmotnost se při léčbě sitagliptinem oproti výchozím hodnotám nezvýšila. Byla pozorována zlepšení zástupných kritérií hodnocení funkce beta buněk, včetně HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), poměru proinzulinu k inzulinu a měření citlivosti beta buněk pomocí testu tolerance jídla s častým odebíráním vzorků.

Studie sitagliptinu v kombinaci s metforminem

Ve 24týdenní, placebem kontrolované klinické studii s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost přidávání sitagliptinu v dávce 100 mg jednou denně ke stávající léčbě metforminem poskytl sitagliptin v porovnání s placebem významná zlepšení glykemických parametrů. Změna tělesné hmotnosti ve srovnání s výchozími hodnotami byla u pacientů léčených sitagliptinem i placebem podobná. V této studii byla podobná incidence hypoglykemií hlášených u pacientů léčených sitagliptinem nebo placebem.

Ve 24týdenní, placebem kontrolované faktoriální klinické studii zahajovací léčby vedlo podávání sitagliptinu v dávce 50 mg dvakrát denně v kombinaci s metforminem (500 mg nebo 1 000 mg dvakrát denně) v porovnání s kteroukoli z monoterapií k významnému zlepšení glykemických parametrů. Pokles tělesné hmotnosti u kombinace sitagliptinu a metforminu byl podobný jako pokles u metforminu samotného nebo u placeba; u pacientů léčených sitagliptinem samotným nedošlo ve srovnání s výchozími hodnotami k žádné změně. Incidence hypoglykemie byla ve všech léčených skupinách podobná.

Studie sitagliptinu v kombinaci s metforminem a derivátem sulfonylmočoviny

Byla navržena 24týdenní placebem kontrolovaná studie s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost sitagliptinu (100 mg jednou denně) přidaného ke glibepiridu (samotnému nebo v kombinaci s metforminem). Přidání sitagliptinu ke glibepiridu a metforminu vedlo k významnému zlepšení glykemických parametrů. U pacientů léčených sitagliptinem došlo v porovnání s pacienty léčenými placebem k mírnému přírůstku tělesné hmotnosti (+1,1 kg).

Studie sitagliptinu v kombinaci s metforminem a agonistou PPAR γ

Byla navržena 26týdenní placebem kontrolovaná studie s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost sitagliptinu (100 mg jednou denně) přidaného ke kombinaci pioglitazonu a metforminu. Přidání sitagliptinu k pioglitazonu a metforminu poskytlo významná zlepšení glykemických parametrů. Změny výchozích hodnot tělesné hmotnosti byly u pacientů léčených sitagliptinem v porovnání s pacienty léčenými placebem podobné. Incidence hypoglykemie byla u pacientů léčených sitagliptinem nebo placebem rovněž podobná.

Studie sitagliptinu v kombinaci s metforminem a inzulinem

Byla navržena 24týdenní, placebem kontrolovaná studie s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost sitagliptinu (100 mg jednou denně) přidaného k inzulinu (v ustálené dávce po dobu nejméně 10 týdnů) s metforminem nebo bez něj (nejméně 1 500 mg). U pacientů užívajících premixovaný inzulin byla průměrná denní dávka 70,9 U/den. U pacientů užívajících nepremixovaný inzulin (střednědobě/dlouhodobě působící) byla průměrná dávka 44,3 U/den. Data od 73 % pacientů, kteří rovněž užívali metformin, jsou uvedena v Tabulce 2. Přidání sitagliptinu k inzulinu poskytlo významná zlepšení glykemických parametrů. V žádné ze skupin nedošlo k významné změně výchozích hodnot tělesné hmotnosti.

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

Studie	Střední hodnota výchozí hodnoty HbA _{1c} (%)	Střední změna HbA _{1c} (%) ve srovnání s výchozí hodnotou	Střední změna hodnoty HbA _{1c} (%), upravená podle placeba (95 % interval spolehlivosti)
Sitagliptin 100 mg jednou denně přidaný ke stávající léčbě metforminem ^l (N = 453)	8,0	-0,7 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg jednou denně přidaný ke stávající léčbě glibepiridem + metforminem ^l	8,3	-0,6 [†]	-0,9 ^{†,‡} (-1,1, -0,7)

(N = 115)			
Sitagliptin 100 mg jednou denně přidán ke stávající léčbě pioglitazonem + metforminem [¶] (N = 152)	8,8	-1,2 [†]	-0,7 ^{†,‡} (-1,0, -0,5)
Sitagliptin 100 mg jednou denně přidán ke stávající léčbě inzulinem + metforminem [‡] (N = 223)	8,7	-0,7 [§]	-0,5 ^{§,‡} (-0,7, -0,4)
Zahajovací léčba (dvakrát denně) [‡] : sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N = 183)	8,8	-1,4 [†]	-1,6 ^{†,‡} (-1,8, -1,3)
Zahajovací léčba (dvakrát denně) [‡] : sitagliptin 50 mg + metformin 1 000 mg (N = 178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3, -1,8)

* Celá populace léčených pacientů (analýza podle původního léčebného záměru (intention-to-treat analysis)).

[†] Střední hodnoty získané metodou nejmenších čtverců upravené podle stavu předchozí antidiabetické léčby a výchozí hodnoty.

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

[‡] HbA_{1c} (%) ve 24. týdnu.

[¶] HbA_{1c} (%) ve 26. týdnu.

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

V 52týdenní studii porovnávací účinnost a bezpečnost přidání sitagliptinu v dávce 100 mg jednou denně nebo glipizidu (derivát sulfonylmočoviny) u pacientů s nedostatečnou úpravou glykemie při podávání metforminu v monoterapii snižoval sitagliptin HbA_{1c} podobně jako glipizid (v 52. týdnu byla střední hodnota změny výchozích hodnot -0,7 %, přičemž výchozí hodnota HbA_{1c} byla v obou skupinách přibližně 7,5 %). Střední hodnota dávky glipizidu používané v porovnávací skupině byla 10 mg za den, přičemž přibližně 40 % pacientů vyžadovalo během studie dávku glipizidu ≤ 5 mg/den. Ve skupině léčené sitagliptinem však léčbu v důsledku nedostatečného účinku ukončilo více pacientů než ve skupině léčené glipizidem. Pacienti léčení sitagliptinem vykazovali významnou střední hodnotu poklesu tělesné hmotnosti v porovnání s výchozí hodnotou (-1,5 kg) v porovnání s významným přírůstkem tělesné hmotnosti u pacientů, kterým byl podáván glipizid (+1,1 kg). V této studii se u sitagliptinu zlepšil poměr proinzulinu k inzulinu, což je marker účinnosti syntézy a uvolňování inzulinu, a při léčbě glipizidem se zhoršil. Incidence hypoglykemie byla ve skupině léčené sitagliptinem (4,9 %) významně nižší, než ve skupině léčené glipizidem (32,0 %).

Byla navržena 24týdenní, placebem kontrolovaná studie zahrnující 660 pacientů s cílem vyhodnotit inzulin šetřící účinnost a bezpečnost sitagliptinu (100 mg jedenkrát denně) přidaného k inzulinu glargin s metforminem (nejméně 1 500 mg) nebo bez něj v průběhu intenzifikace inzulinové terapie. U pacientů užívajících metformin byla výchozí hodnota HbA_{1c} 8,70 % a základní dávka inzulinu byla 37 IU/den. Pacienti byli instruováni, aby titrovali svou dávku inzulinu glargin podle hodnot glukózy nalačno získaných z vyšetření krve odebrané z prstu. U pacientů užívajících metformin bylo ve 24 týdnu zvýšení denní dávky inzulinu o 19 IU/den u pacientů léčených sitagliptinem a o 24 IU/den u pacientů léčených placebem. Snížení HbA_{1c} u pacientů léčených sitagliptinem, metforminem a inzulinem bylo -1,35 % v porovnání s -0,90 % u pacientů léčených placebem, metforminem a inzulinem, což je rozdíl o -0,45 % [95 % interval spolehlivosti: -0,62, -0,29]. Incidence hypoglykemie byla 24,9 % u pacientů léčených sitagliptinem, metforminem a inzulinem a 37,8 % u pacientů

lčených placebem, metforminem a inzulinem. Rozdíl byl způsoben především vyšším procentem pacientů ve skupině užívající placebo, kteří zaznamenali 3 a více případů hypoglykemie (9,1 versus 19,8 %). Nebyl zjištěn žádný rozdíl ve výskytu závažné hypoglykemie.

Metformin

Mechanismus účinku

Metformin je biguanid s antidiabetickými účinky, který snižuje jak bazální, tak postprandiální hladinu glukózy v plazmě. Nestimuluje sekreci inzulinu, a tudíž nenavozuje hypoglykémii.

Metformin může působit prostřednictvím třech mechanismů:

- snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy,
- ve svalech mírným zvýšením citlivosti vůči inzulinu, čímž zlepšuje vychytávání a utilizaci glukózy na periférii,
- zpožděním absorpce glukózy ve střevě.

Metformin působením na glykogensyntetázu stimuluje intracelulární syntézu glykogenu. Metformin zvyšuje transportní kapacitu specifických typů membránových přenašečů glukózy (GLUT-1 a GLUT-4).

Klinická účinnost a bezpečnost

U lidí má metformin nezávisle na svém působení na glykémii výhodné účinky na lipidový metabolismus. Tato skutečnost byla prokázána v terapeutických dávkách v kontrolovaných, střednědobých nebo dlouhodobých klinických studiích: metformin snižuje hladinu celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triacylglycerolů.

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) vedla ke stanovení dlouhodobých přínosů intenzivní úpravy glykemie u diabetu typu 2. Analýza výsledků u pacientů s nadváhou léčených metforminem poté, co selhala dietní opatření samotná, ukázala:

- významné snížení absolutního rizika diabetických komplikací u skupiny léčené metforminem (29,8 příhod/1 000 paciento-roků) proti skupině léčené dietou (43,3 příhod/1 000 paciento-roků), $p = 0,0023$ a proti skupinám léčeným derivátem sulfonylmočoviny nebo inzulinem v monoterapii (40,1 příhod/1 000 paciento-roků), $p = 0,0034$
- významné snížení absolutního rizika veškeré mortality související s diabetem: metformin 7,5 příhod/1 000 paciento-roků, dieta samotná 12,7 příhod/1 000 paciento-roků, $p = 0,017$
- významné snížení absolutního rizika celkové mortality: metformin 13,5 příhod/1 000 paciento-roků proti skupině léčené dietou samotnou 20,6 příhod/1 000 paciento-roků, ($p = 0,011$) a proti skupinám léčeným derivátem sulfonylmočoviny nebo inzulinem v monoterapii 18,9 příhod/1 000 paciento-roků, ($p = 0,021$)
- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 příhod/1 000 paciento-roků; dieta samotná 18 příhod/1 000 paciento-roků, ($p = 0,01$).

Studie TECOS byla randomizovaná studie, do níž bylo celkem zařazeno 14 671 pacientů s HbA_{1c} mezi 6,5 % a 8,0 % a s potvrzeným kardiovaskulárním onemocněním. Pacientům byl podáván sitagliptin (7 332 pacientů) v dávce 100 mg denně (nebo 50 mg denně, pokud počáteční hodnota eGFR byla ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m²) nebo placebo (7 339 pacientů) navíc k běžné léčbě se zaměřením na standardní hladiny HbA_{1c} a na kardiovaskulární rizikové faktory. Pacienti s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² do studie nemohli být zařazeni. Populace zařazená do studie zahrnovala 2 004 pacientů ve věku ≥ 75 let a 3 324 pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

V průběhu studie byl celkový odhadovaný průměrný (standardní odchylka) rozdíl v HbA_{1c} mezi skupinami se sitagliptinem a placebem 0,29 % (0,01), 95 % CI (-0,32; -0,27), $p < 0,001$.

Primární složený kardiovaskulární cílový parametr byl první výskyt kardiovaskulárního úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda nebo hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris. Sekundární kardiovaskulární cílové parametry zahrnovaly první výskyt kardiovaskulárního úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkovou příhodu; první výskyt jednotlivých

složek primárního složeného cílového parametru; jakékoli úmrtí; hospitalizaci pro městnavé srdeční selhání.

Po mediánu následného sledování 3 roky sitagliptin přidaný k běžné léčbě nezvýšil ve srovnání s běžnou léčbou bez sitagliptinu u pacientů s diabetes mellitus 2. typu riziko závažných kardiovaskulárních nežádoucích účinků nebo riziko hospitalizace kvůli srdečnímu selhání (Tabulka 3).

Tabulka 3: Výskyt příhod složeného kardiovaskulárního cílového parametru a klíčových sekundárních cílových parametrů

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Hazard ratio (95 % CI)	p-hodnota [†]
	N (%)	Incidence na 100 paciento- roků*	N (%)	Incidence na 100 paciento- roků*		
Analýza v populaci všech zařazených pacientů						
Počet pacientů	7 332		7 339			
Primární složený cílový parametr (Kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda nebo hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89 – 1,08)	< 0,001
Sekundární složený cílový parametr (Kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 – 1,10)	< 0,001
Sekundární cílové parametry						
Kardiovaskulární úmrtí	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89 – 1,19)	0,711
Všechny infarkty myokardu (fatální i nefatální)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81 – 1,11)	0,487
Všechny cévní mozkové příhody (fatální i nefatální)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79 – 1,19)	0,760
Hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 – 1,16)	0,419
Úmrtí z jakékoli příčiny	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 – 1,14)	0,875
Hospitalizace pro srdeční selhání [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 – 1,20)	0,983

* Incidence na 100 paciento-roků je počítána: $100 \times$ (celkový počet pacientů s ≥ 1 příhodou během určitého období expozice na celkový počet paciento-roků následného sledování).

† Na základě Coxova modelu stratifikovaného po regionech. Pro složené cílové parametry odpovídají p-hodnoty testu non-inferiority, který měl ukázat, že hazard ratio je nižší než 1,3. Pro všechny ostatní cílové parametry odpovídá p-hodnota testu rozdílů v hazard ratio.

‡ Analýza hospitalizace pro srdeční selhání byla upravena pro anamnézu srdečního selhání při zahájení studie.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předkládat výsledky studií provedených s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím sitagliptin a metformin-hydrochlorid u všech podsouborů pediatrické populace s diabetem mellitus 2. typu (ohledně informací o pediatrickém použití viz bod 4.2).

Bezpečnost a účinnost přidání sitagliptinu u pediatrických pacientů ve věku od 10 do 17 let s diabetem 2. typu a nedostatečnou kontrolou glykémie při podávání metforminu s inzulinem nebo bez něj byla hodnocena ve dvou studiích během 54 týdnů. Přidání sitagliptinu (podávaného jako sitagliptin + metformin nebo sitagliptin+ metformin v lékové formě s prodlouženým uvolňováním (extended release, XR)) bylo srovnáváno s přidáním placebo k metforminu nebo metforminu XR.

Zatímco při společné analýze těchto 2 studií byla prokázána superiorita při snížení HbA_{1c} po 20 týdnech pro podávání sitagliptinu + metforminu / sitagliptinu + metforminu XR v porovnání s metforminem, výsledky z jednotlivých studií nebyly konzistentní. Kromě toho nebyla po 54 týdnech pozorována vyšší účinnost podávání sitagliptinu + metforminu / sitagliptinu + metforminu XR v porovnání s metforminem. Proto se přípravek Sitagliptin/Metformin Olpha nemá používat u pediatrických pacientů ve věku od 10 do 17 let z důvodu nedostatečné účinnosti (ohledně informací o pediatrickém použití viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bioekvivalenční studie na zdravých dobrovolnících ukázala, že tablety obsahující kombinaci sitagliptin/metformin-hydrochlorid jsou bioekvivalentní současnému podávání sitagliptinu a hydrochloridu metforminu v podobě jednotlivých tablet.

Následující údaje odrážejí farmakokinetické vlastnosti jednotlivých účinných látek přípravku Sitagliptin/Metformin Olpha.

Sitagliptin

Absorpce

Po perorálním podání 100 mg dávky zdravým dobrovolníkům byl sitagliptin rychle vstřebán, maximálních hodnot dosahují plazmatické koncentrace (medián T_{max}) 1 až 4 hodiny po podání, střední hodnota AUC sitagliptinu v plazmě byla 8,52 μM•h, C_{max} bylo 950 nM. Absolutní biologická dostupnost sitagliptinu je přibližně 87 %. Protože současná konzumace vysoce tučného jídla a sitagliptinu nemá na farmakokinetiku vliv, lze sitagliptin podávat spolu s jídlem nebo bez něj.

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

Distribuce

Střední hodnota distribučního objemu v ustáleném stavu po jediné 100 mg intravenózní dávce sitagliptinu podané zdravým dobrovolníkům je přibližně 198 litrů. Podíl sitagliptinu reverzibilně vázaného na bílkoviny v plazmě je nízký (38 %).

Biotransformace

Sitagliptin se vylučuje v nezměněné podobě převážně močí, přičemž metabolizace představuje méně důležitou cestu. Močí se v nezměněné podobě vylučuje přibližně 79 % sitagliptinu.

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

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

Eliminace

Po podání perorální dávky sitagliptinu radioaktivně označeného [¹⁴C] zdravým dobrovolníkům se přibližně 100 % podané radioaktivity během jednoho týdne vyloučilo stolicí (13 %) nebo močí (87 %). Zdánlivý terminální poločas t_{1/2} po 100mg perorální dávce sitagliptinu byl přibližně 12,4 hodiny.

Sitagliptin se při opakovaném dávkování hromadí pouze minimálně. Renální clearance byla přibližně 350 ml/min.

Sitagliptin se vylučuje převážně ledvinami, a to aktivní tubulární sekrecí. Sitagliptin je substrátem lidského organického aniontového transportéru 3 (human organic anion transporter-3, hOAT-3), který se může podílet na vylučování sitagliptinu ledvinami. Klinický význam hOAT-3 v transportu sitagliptinu zatím nebyl stanoven. Sitagliptin je rovněž substrátem P-glykoproteinu, který se může podílet na zprostředkování vylučování sitagliptinu ledvinami. Cyklosporin, který je inhibitorem P-glykoproteinu, však renální clearance sitagliptinu nesnížil. Sitagliptin není substrátem transportérů OCT2 a OAT1 nebo PEPT1/2. *In vitro* sitagliptin v terapeuticky relevantních plazmatických koncentracích neinhiboval transport zprostředkovaný OAT3 (IC₅₀ = 160 μM) nebo P-glykoproteinem (až do 250 μM). V klinické studii měl sitagliptin na plazmatické koncentrace digoxinu malý vliv, což ukazuje, že sitagliptin může být mírným inhibitorem P-glykoproteinu.

Zvláštní skupiny pacientů

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

Porucha funkce ledvin

Byla provedena otevřená studie s jednorázovou dávkou s cílem stanovit farmakokinetiku snížené dávky sitagliptinu (50 mg) u pacientů s různým stupněm chronické poruchy funkce ledvin ve srovnání s normálními zdravými kontrolními jedinci. Do studie byli zařazeni pacienti s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin, včetně pacientů s ESRD na hemodialýze. Navíc byl prostřednictvím populačních farmakokinetických analýz hodnocen vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku sitagliptinu u pacientů s diabetem 2. typu a mírnou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (včetně ESRD).

Ve srovnání s normálními zdravými kontrolními subjekty byla plazmatická AUC sitagliptinu přibližně 1,2krát vyšší u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (GFR \geq 60 až $<$ 90 ml/min) a přibližně 1,6krát vyšší u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR \geq 45 až $<$ 60 ml/min). Protože zvýšení tohoto rozsahu nejsou klinicky relevantní, úprava dávky u těchto pacientů není nutná.

Plazmatická AUC sitagliptinu byla přibližně 2krát vyšší u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR \geq 30 až $<$ 45 ml/min) a přibližně 4krát vyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR $<$ 30 ml/min), včetně pacientů s ESRD na hemodialýze. Sitagliptin se v menší míře odstraňoval z organismu hemodialýzou (13,5 % během 3 - 4hodinové hemodialýzy zahájené 4 hodiny po podání dávky).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Pugh \leq 9) není nutno dávku sitagliptinu upravovat. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Pugh $>$ 9) nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti. Protože se však sitagliptin vylučuje převážně ledvinami, nepředpokládá se, že by těžká porucha funkce jater farmakokinetiku sitagliptinu ovlivňovala.

Starší pacienti

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

Pediatriká populace

Farmakokinetika sitagliptinu (jednotlivá dávka 50 mg, 100 mg nebo 200 mg) byla studována u pediatrických pacientů (ve věku od 10 do 17 let) s diabetem 2. typu. Plazmatická AUC sitagliptinu upravená na dávku byla u této populace o přibližně 18 % nižší v porovnání s dospělými pacienty s diabetem 2. typu užívajícími 100 mg dávku. U pediatrických pacientů ve věku $<$ 10 let nebyly

provedeny žádné studie se sitagliptinem.

Další zvláštní skupiny pacientů

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

Metformin

Absorpce

Po perorálním podání dávky metforminu je T_{max} 2,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost tablety o obsahu 500 mg metforminu je u zdravých dobrovolníků přibližně 50 až 60 %. Po perorální dávce dosahuje neabsorbovaná frakce obsažená ve stolici 20 až 30 %.

Po perorálním podání je absorpce metforminu saturabilní a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu je nelineární. Při podávání obvyklých dávek v běžných intervalech je plazmatických koncentrací v rovnovážném stavu dosaženo do 24 až 48 hodin a tyto koncentrace jsou většinou nižší než 1 µg/ml. V kontrolovaných klinických studiích nepřesáhly maximální plazmatické hladiny (C_{max}) 5 µg/ml ani při podávání maximálních dávek.

Jídlo snižuje rozsah a mírně zpomaluje absorpci metforminu. Po podání dávky 850 mg bylo pozorováno 40 % snížení maximální plazmatické koncentrace, 25 % pokles AUC a prodloužení času do dosažení maximální plazmatické koncentrace o 35 minut. Klinický význam tohoto snížení není znám.

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelně nízká. Metformin prostupuje do erytrocytů. Maximální hladina v krvi je nižší než maximální hladina v plazmě, přičemž obou maxim se dosahuje přibližně ve stejném čase. Erytrocyty pravděpodobně představují druhý kompartment distribuce. Střední hodnota distribučního objemu (V_d) se pohybuje mezi 63 a 276 l.

Biotransformace

Metformin je nezměněný vylučován v moči. U člověka nebyly nalezeny žádné metabolity.

Eliminace

Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, což naznačuje, že metformin je eliminován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po perorální dávce je zdánlivý terminální eliminační poločas přibližně 6,5 hodiny. Při poruše renálních funkcí je renální clearance snížena poměrně ke clearanci kreatininu, a tak je eliminační poločas metforminu prodloužen, což vede ke zvýšeným koncentracím metforminu v plazmě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S přípravkem Sitagliptin/Metformin Olpha nebyly provedeny žádné studie na zvířatech.

V 16týdenních studiích, ve kterých byli psi léčeni buď samotným metforminem nebo kombinací metforminu a sitagliptinu, nebyla pozorována žádná další toxicita. Dávka, při které nebyl pozorován žádný účinek (no observable effects limit – NOEL) byla v těchto studiích pozorována při expozicích odpovídajících přibližně 6násobku expozice sitagliptinu u člověka a přibližně 2,5násobku expozice metforminu u člověka.

Následující údaje pocházejí ze studií provedených individuálně se sitagliptinem nebo metforminem.

Sitagliptin

Renální a hepatická toxicita byla pozorována u hlodavců při systémové expozici 58násobně vyšší než

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

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

U samců ani samic potkanů, jimž se podával sitagliptin před pářením a v době páření, nebyly v souvislosti s léčbou zjištěny žádné účinky na plodnost.

Ve studii pre-/postnatálního vývoje provedené na potkanech se neprokázaly žádné nežádoucí reakce sitagliptinu.

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

Metformin

Předklinické údaje založené na konvenčních studiích farmakologické bezpečnosti, chronické toxicity, genotoxicity, kancerogenity a reprodukční toxicity nevykazují žádné nebezpečí pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokryсталická celulóza (E460)

Povidon (K-30) (E1201)

Sodná sůl kroskarmelosy

Natrium-lauryl-sulfát

Natrium-stearyl-fumarát

Potah tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Mastek (E553b)

Červený oxid železitý (E172)

Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Studenou formou laminované OPA/Al/PVC-Al blistry.

Sitagliptin/Metformin Olpha 50 mg/850 mg potahované tablety: 28, 56, 60 nebo 196 potahovaných tablet.

Sitagliptin/Metformin Olpha 50 mg/1000 mg potahované tablety: 28, 56, 60 nebo 196 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Olpha AS,
Rupnicu iela 5,
Olaine, Olaines novads, LV-2114,
Lotyšsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Sitagliptin/Metformin Olpha 50 mg/850 mg potahované tablety: 18/584/23-C

Sitagliptin/Metformin Olpha 50 mg/1000 mg potahované tablety: 18/585/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 4. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 4. 2026