

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Janumet® 50 mg/850 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 50 mg sitagliptinum (ve formě sitagliptini phosphas monohydricum) a 850 mg metformini hydrochloridum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Růžová potahovaná tableta ve tvaru tobolky s vyraženým "515" na jedné straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

U pacientů s diabetem mellitus typu 2:

Přípravek Janumet je určen jako doplněk k dietním opatřením a cvičení s cílem zlepšit úpravu glykémie 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 Janumet je určen ke kombinaci se sulfonylmočovinou (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 sulfonylmočoviny.

Přípravek Janumet je určen k trojkombinační léčbě s agonistou receptoru aktivovaného peroxisomovým proliferátorem gama (PPAR $\gamma$ ) (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 $\gamma$ .

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

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

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 přípravku Janumet obsahovat dávku sitagliptinu 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 Janumet zahájena již užívanou dávkou sitagliptinu a metforminu.

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

Dávka přípravku Janumet musí obsahovat dávku sitagliptinu 50 mg dvakrát denně (celková denní dávka 100 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. Pokud se přípravek Janumet užívá v kombinaci se sulfonylmočovinou, může být nutné dávku sulfonylmočoviny snížit, aby se snížilo riziko vzniku hypoglykémie (viz bod 4.4).

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

Dávka přípravku Janumet musí obsahovat dávku 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 přípravku Janumet musí obsahovat dávku sitagliptinu 50 mg dvakrát denně (celková denní dávka 100 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. Pokud se přípravek Janumet užívá v kombinaci s inzulinem, může být ke snížení rizika hypoglykémie potřebná nižší dávka inzulinu (viz bod 4.4).

K dosažení různých dávek metforminu je přípravek Janumet k dispozici v silách s 50 mg sitagliptinu a 850 mg hydrochloridu metforminu nebo 1 000 mg hydrochloridu metforminu.

Všichni pacienti musí dále dodržovat svá dietní opatření s odpovídajícím rozložením příjmu sacharidů během dne. Pacienti s nadváhou musí dále dodržovat redukční dietu.

#### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce ledvin*

Přípravek Janumet nesmějí užívat pacienti se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) (viz body 4.3 a 4.4).

##### *Porucha funkce jater*

Přípravek Janumet nesmějí užívat pacienti s poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2).

##### *Starší pacienti*

Jelikož metformin a sitagliptin se vylučují ledvinami, musí se přípravek Janumet 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). U pacientů ve věku nad 75 let jsou pro sitagliptin k dispozici pouze omezené údaje, opatrnost je tedy nutná.

### *Pediatrická populace*

Přípravek Janumet se k použití u dětí do 18 let kvůli nedostatku dat o jeho bezpečnosti a účinnosti u této populace nedoporučuje.

### Způsob podání

Přípravek Janumet je nutno podávat dvakrát denně spolu s jídlem, aby se omezily gastrointestinální nežádoucí účinky související s metforminem.

## **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Janumet je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz body 4.4 a 4.8);
- s diabetickou ketoacidózou, diabetickým prekomatem;
- se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 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 Janumet se nesmí podávat pacientům s diabetem 1. typu a nesmí se užívat k léčbě diabetické ketoacidózy.

### Pankreatitida

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

### Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácnou, nicméně závažnou (s vysokou mortalitou, pokud není rychle léčena) metabolickou komplikací, ke které může dojít v důsledku akumulace metforminu. Hlášené případy laktátové acidózy u pacientů léčených metforminem se vyskytly primárně u diabetických pacientů s významným selháním ledvin. Incidenci laktátové acidózy je možno a nutno omezit také vyhodnocením dalších doprovodných rizikových faktorů, jako je špatně

kompenzovaný diabetes, ketóza, dlouhodobé hladovění, nadměrné užívání alkoholu, jaterní insuficience a jakékoli stavy související s hypoxií.

#### Diagnóza

Laktátová acidóza se vyznačuje acidotickou dušností, bolestmi břicha a hypotermií, které jsou následovány kómatem. Diagnostický laboratorní nález zahrnuje snížené pH krve, hladiny laktátu v plazmě nad 5 mmol/l a zvýšenou aniontovou mezeru a zvýšený poměr laktát/pyruvát. V případě podezření na metabolickou acidózu je nutno léčbu tímto léčivým přípravkem vysadit a pacienta ihned hospitalizovat (viz bod 4.9).

#### Renální funkce

Je známo, že metformin a sitagliptin jsou rozhodující měrou vylučovány ledvinami. Laktátová acidóza související s metforminem se zvyšuje se stupněm poruchy funkce ledvin, a tudíž musí být pravidelně stanovovány koncentrace kreatininu v séru:

- nejméně jednou ročně u pacientů s normálními renálními funkcemi
- nejméně dvakrát až čtyřikrát ročně u pacientů se sérovými hladinami kreatininu na úrovni horní hranice normálu nebo vyššími a u starších pacientů.

Snížení renálních funkcí u starších pacientů je časté a asymptomatické. Zvláštní opatrnosti je třeba v situacích, kdy může k poruše funkce ledvin dojít, například při zahajování antihypertenzní nebo diuretické léčby nebo při zahajování léčby nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

#### Hypoglykémie

Pacienti léčení přípravkem Janumet v kombinaci se sulfonylmočovinou nebo inzulinem mohou být ohroženi hypoglykemií. Snížení dávky sulfonylmočoviny nebo inzulinu může tedy být nezbytné.

#### Reakce přecitlivělosti

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených sitagliptinem hlášeny závažné reakce přecitlivělosti. Tyto reakce zahrnují anafylaxi, angioedém a exfoliativní kožní stavy, včetně Stevens-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 reakci přecitlivělosti je nutno přípravek Janumet vysadit, vyhodnotit další potenciální příčiny příhody a nasadit alternativní léčbu diabetu (viz bod 4.8).

#### Chirurgický zákrok

Jelikož přípravek Janumet obsahuje hydrochlorid metforminu, musí být léčba vysazena 48 hodin před plánovaným chirurgickým zákrokem prováděným v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba přípravkem Janumet se obvykle nesmí obnovit dříve než 48 hodin po zákroku, přičemž musí být znovu vyšetřeny renální funkce a musí být shledány v normálu.

#### Podání jodovaných kontrastních látek

Intravaskulární podání jodovaných kontrastních látek při radiologických vyšetřeních může vést k selhání ledvin, což u pacientů léčených metforminem bylo spojeno s laktátovou acidózou. Přípravek Janumet proto má být před nebo v době provedení vyšetření vysazen, přičemž léčba má být obnovena až po 48 hodinách, a to pouze po vyšetření renálních funkcí a zjištění, že jsou normální (viz bod 4.5).

#### Změna klinického stavu pacientů s doposud kompenzovaným diabetem typu 2

Pacient s diabetem typu 2, dosud dobře kompenzovaným při podávání přípravku Janumet, u kterého se objeví abnormální laboratorní nález nebo klinická nemoc (zvláště vážná 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 být přípravek Janumet ihned vysazen a musí být přijata další vhodná nápravná opatření.

#### **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 Janumet nebyly provedeny; takovéto studie však byly provedeny s jednotlivými léčivými látkami přípravku Janumet, sitagliptinem a metforminem.

Zvýšené riziko laktátové acidózy je při akutní intoxikaci alkoholem (zejména v případě hladovění, malnutrice nebo nedostatečné funkce jater) v důsledku metforminové složky přípravku Janumet (viz bod 4.4). Požívání alkoholu a léčivých přípravků s obsahem alkoholu je nutno se vyhnout.

Kationtová léčiva, která jsou eliminována renální tubulární sekrecí (např. cimetidin), mohou interagovat s metforminem prostřednictvím kompetice na společných renálních tubulárních transportních systémech. Studie provedená na sedmi normálních zdravých dobrovolnících ukázala, že cimetidin, podávaný v dávce 400 mg dvakrát denně, zvyšoval systémovou expozici metforminu (AUC) o 50 % a  $C_{max}$  o 81 %. Při současném podávání kationtových léčiv vylučovaných renální tubulární sekrecí je tedy nutno zvážit pečlivé monitorování glykémie, úpravu dávky v doporučeném dávkovém rozmezí a změnu léčby diabetu.

Intravaskulární podání jodovaných kontrastních látek při radiologických vyšetřeních může vést k selhání ledvin, vedoucímu k akumulaci metforminu a riziku laktátové acidózy. Přípravek Janumet proto má být před nebo v době provedení vyšetření vysazen, přičemž léčba má být obnovena až po 48 hodinách, a to pouze po vyšetření renálních funkcí a zjištění, že jsou normální (viz bod 4.4).

##### Kombinace vyžadující opatrnost při užití

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

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

##### Vliv jiných léčivých přípravků na sitagliptin

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

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

Studie *in vitro* ukázaly, že primární odpovědnost enzymů za omezený metabolismus sitagliptinu má CYP3A4 za přispění CYP2C8. U pacientů s normální funkcí ledvin hraje metabolismus, včetně cesty CYP3A4, v clearance sitagliptinu pouze malou roli. Metabolismus může hrát důležitější roli v eliminaci sitagliptinu při těžké poruše funkce ledvin nebo při terminálním onemocnění ledvin (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 (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.

#### Vliv sitagliptinu na jiná léčiva

Údaje *in vitro* naznačují, že sitagliptin neinhibuje ani neindukuje isoenzymy CYP450. V klinických studiích neměnil sitagliptin významným způsobem farmakokinetiku metforminu, glyburidu, simvastatinu, rosiglitazonu, warfarinu, ani perorální antikoncepce, čímž byly *in vivo* podány důkazy nízké tendence k vyvolávání interakcí se substráty CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 a s organickým kationtovým transportérem (organic cationic transporter, OCT). Sitagliptin měl malý účinek na koncentrace digoxinu v plazmě a může být mírným inhibitorem p-glykoproteinu *in vivo*.

*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.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

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 také bod 5.3).

Přípravek Janumet by se během těhotenství neměl užívat. Pokud pacientka hodlá otěhotnět nebo pokud otěhotní, léčba přípravkem Janumet má být co nejdříve ukončena a pacientka převedena na léčbu inzulinem.

S kombinovanými léčivými látkami přípravku Janumet 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 Janumet tudíž kojící ženy nesmějí užívat (viz bod 4.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Janumet nemá žádný známý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení dopravních prostředků nebo obsluze strojů je však nutno vzít v potaz, že u sitagliptinu byly hlášeny závratě a somnolence.

Navíc musí být pacienti upozorněni na riziko hypoglykémie při používání přípravku Janumet v kombinaci se sulfonylureou nebo inzulinem.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

S přípravkem Janumet tablety nebyla provedena žádná terapeutická klinická hodnocení, bioekvivalence přípravku Janumet se současně podávaným sitagliptinem a metforminem však byla prokázána (viz bod 5.2).

##### Sitagliptin a metformin

Nežádoucí účinky přisuzované léčivému přípravku hlášené ve větší míře než u placeba (> 0,2 % a rozdíl > 1 pacient) a u pacientů léčených sitagliptinem v kombinaci s metforminem v dvojité zaslepených studiích jsou uvedeny dále za použití terminologie 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabulka 1. Četnost nežádoucích účinků zjištěná v placebem kontrolovaných klinických studiích a po uvedení přípravku na trh**

Nežádoucí účinek	Četnost nežádoucích účinků podle režimu léčby			
	Sitagliptin s metforminem	Sitagliptin s metforminem a sulfonylmočovinou	Sitagliptin s metforminem a agonistou PPAR $\gamma$ (rosiglitazon)	Sitagliptin s metforminem a inzulinem
Čas	24 týdnů	24 týdnů	18 týdnů	24 týdnů
<b>Infekce a infestace</b>				
Plísňové kožní infekce			Méně časté <sup>†</sup>	
<b>Poruchy imunitního systému</b>				
Hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických odpovědí (viz bod 4.4) <sup>‡</sup>	Četnost není známa			
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>				
Hypoglykémie*		Velmi časté	Časté	Velmi časté
<b>Poruchy nervového systému</b>				
Bolesti hlavy			Časté	Méně časté
Ospalost	Méně časté			
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>				

Nežádoucí účinek	Četnost nežádoucích účinků podle režimu léčby			
	Sitagliptin s metforminem	Sitagliptin s metforminem a sulfonylmočovinou	Sitagliptin s metforminem a agonistou PPAR $\gamma$ (rosiglitazon)	Sitagliptin s metforminem a inzulinem
Čas	24 týdnů	24 týdnů	18 týdnů	24 týdnů
Kašel			Časté <sup>†</sup>	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>				
Průjem	Méně časté		Časté	
Nauzea	Časté			
Zácpa		Časté		
Bolesti v horní části břicha	Méně časté			
Zvracení	Četnost není známa <sup>‡</sup>	Četnost není známa <sup>‡</sup>	Časté	Četnost není známa <sup>‡</sup>
Sucho v ústech				Méně časté
Akutní pankreatitida (viz bod 4.4) <sup>‡</sup>	Četnost není známa			
Fatální a nefatální hemoragická a nekrotizující pankreatitida <sup>‡</sup>	Četnost není známa			
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>				
Angioedém <sup>‡</sup>	Četnost není známa			
Vyrážka <sup>‡</sup>	Četnost není známa			
Kopřivka <sup>‡</sup>	Četnost není známa			
Kožní vaskulitida <sup>‡</sup>	Četnost není známa			
Exfoliativní kožní stavy <sup>‡</sup> včetně Stevens-Johnsonova syndromu	Četnost není známa			
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>				
Artralgie <sup>‡</sup>	Četnost není známa			
Myalgie <sup>‡</sup>	Četnost není známa			
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>				
Porucha funkce ledvin <sup>‡</sup>	Četnost není známa			
Akutní selhání ledvin <sup>‡</sup>	Četnost není známa			
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>				
Periferní edém			Časté <sup>†</sup>	
<b>Vyšetření</b>				
Pokles glukózy v krvi	Méně časté			

<sup>\*</sup> V klinických hodnoceních sitagliptinu v monoterapii a sitagliptinu jako součásti kombinované léčby s metforminem nebo s metforminem a agonistou PPAR $\gamma$  byly četnosti hypoglykémie hlášené u sitagliptinu podobné četnostem u pacientů užívajících placebo.

<sup>†</sup> Po 54 týdnech.

<sup>‡</sup> Nežádoucí účinky byly zjištěny v poregistračním sledování.

### Dodatečné informace o jednotlivých léčivých látkách fixní kombinace

#### *Sitagliptin*

Ve studiích sitagliptinu v dávce 100 mg jednou denně v monoterapii v porovnání s placebem byly nežádoucími účinky hlášenými jako související s léčivem bolesti hlavy, hypoglykémie, 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 bolesti v končetinách (o > 0,5 % vyšší pacientů užívajících sitagliptin, než v kontrolní skupině).

Ve všech klinických studiích byl v důsledku vzrůstu počtu neutrofilů pozorován mírný vzestup počtu bílých krvinek (WBC) (rozdíl přibližně 200 buněk/mikrolitr v porovnání s placebem);

střední hodnota výchozích hodnot počtu bílých krvinek přibližně 6 600 buněk/mikrolitr). Tento jev byl pozorován ve většině, nikoli však ve všech studiích. Tato změna laboratorních parametrů se nepovažuje za klinicky významnou.

Při léčbě sitagliptinem nebyly pozorovány žádné významné změny životních funkcí nebo EKG (včetně intervalu QTc).

### *Metformin*

Tabulka 2 udává nežádoucí účinky podle třídy orgánových systémů a podle kategorie četnosti. Kategorie četnosti jsou založeny na informacích dostupných v EU v Souhrnech údajů o přípravku pro metformin.

**Tabulka 2. Četnost nežádoucích účinků metforminu zjištěná při klinických hodnoceních a po uvedení na trh**

Nežádoucí účinek	Četnost
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
laktátová acidóza	Velmi vzácné
nedostatek vitamínu B12 <sup>a</sup>	Velmi vzácné
<b>Poruchy nervového systému</b>	
kovová chuť	Časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
gastrointestinální symptomy <sup>b</sup>	Velmi časté
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
poruchy jaterních funkcí, hepatitida	Velmi vzácné
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
kopřivka, erytém, svědění	Velmi vzácné

<sup>a</sup> Dlouhodobá léčba metforminem byla spojována se snížením absorpce vitamínu B12, což může velmi vzácně vést ke klinicky významnému nedostatku vitamínu B12 (např. megaloblastické anémii).

<sup>b</sup> Gastrointestinální symptomy, jako je nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu se nejčastěji objevují na začátku léčby a ve většině případů spontánně vymizí.

## **4.9 Předávkování**

Nejsou k dispozici žádné údaje o předávkování přípravkem Janumet.

V kontrolovaných klinických studiích se zdravými dobrovolníky byly jednorázové dávky až 800 mg sitagliptinu celkově dobře snášeny. 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.

Sitagliptin je jen málo dialyzovatelný. 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: léky používané při diabetu, kombinace perorálních antidiabetik, ATC kód: A10BD07

Přípravek Janumet kombinuje dvě antidiabetická léčiva s komplementárními mechanismy účinku s cílem zlepšit kontrolu glykémie u pacientů s diabetem typu 2: fosfát sitagliptinu, což je inhibitor dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4), a hydrochlorid metforminu, který patří do třídy biguanidů.

#### Sitagliptin

Fosfát sitagliptinu 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 (GLP-1) a na glukóze závislého inzulinotropního polypeptidu (glukose-dependent insulintropic 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 inzulínu 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 inzulínu 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, inzulínu, sulfonylmočovinných nebo meglitinidů, biguanidů, agonistů gama receptorů aktivovaných proliferátory peroxizómů (PPAR $\gamma$ ), 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.

Celkově sitagliptin kompenzoval glykémii při užívání v monoterapii nebo při kombinované léčbě.

V klinických hodnoceních sitagliptin v monoterapii lépe upravoval glykémii a významně snižoval hladinu hemoglobinu A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) 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 hypoglykémie u pacientů léčených sitagliptinem byla podobná jako u placebo. 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 odebráním vzorků (frequently-sampled meal tolerance test).

#### 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 placebo; u pacientů léčených sitagliptinem samotným nedošlo ve srovnání s výchozími hodnotami k žádné změně. Incidence hypoglykémie byla ve všech léčených skupinách podobná.

#### Studie sitagliptinu v kombinaci s metforminem a sulfonylmočovinou

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 $\gamma$

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

#### Studie sitagliptinu v kombinaci s metforminem a inzulinem

Byla navržena 24-týdenní, 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 užívající nepremixovaný inzulin (střednědobě/dlouhodobě působící) byla průměrná dávka 44,3 U/den. Data od 73 % pacientů, kteří rovněž užívali metformin, jsou uvedena v Tabulce 3. Přidání sitagliptinu poskytlo významná zlepšení glykemických parametrů. V žádné ze skupin nedošlo k významné změně výchozích hodnot tělesné hmotnosti.

**Tabulka 3: Výsledky HbA<sub>1c</sub> v placebem kontrolovaných studiích kombinované léčby sitagliptinem a metforminem\***

Studie	Střední hodnota výchozí hodnoty HbA <sub>1c</sub> (%)	Střední změna HbA <sub>1c</sub> (%) ve srovnání s výchozí hodnotou	Střední změna hodnoty HbA <sub>1c</sub> (%), upravená podle placeba (95% konfidenční interval)
Sitagliptin 100 mg jednou denně přidán ke stávající léčbě metforminem <sup>  </sup> (N=453)	8,0	-0,7 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†‡</sup> (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg jednou denně přidán ke stávající léčbě glimepiridem + metforminem <sup>  </sup> (N=115)	8,3	-0,6 <sup>†</sup>	-0,9 <sup>†‡</sup> (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg jednou denně přidán ke stávající léčbě rosiglitazonem + metforminem (N=170)	8,8	-1,0 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†‡</sup> (-0,9, -0,5)
	18. týden		
54. týden	8,8	-1,0 <sup>†</sup>	-0,8 <sup>†‡</sup> (-1,0, -0,5)
Sitagliptin 100 mg jednou denně přidán ke stávající léčbě inzulinem + metforminem <sup>  </sup> (N=223)	8,7	-0,7 <sup>§</sup>	-0,5 <sup>§:‡</sup> (-0,7, -0,4)
Zahajovací léčba (dvakrát denně): sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 <sup>†</sup>	-1,6 <sup>†‡</sup> (-1,8, -1,3)
Zahajovací léčba (dvakrát denně): sitagliptin 50 mg + metformin 1 000 mg (N=178)	8,8	-1,9 <sup>†</sup>	-2,1 <sup>†‡</sup> (-2,3, -1,8)

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

<sup>†</sup> Střední hodnoty získané metodou nejmenších čtverců upravené podle stavu předchozí antidiabetické léčby a výchozí hodnoty.

<sup>‡</sup> p < 0,001 v porovnání s placebem nebo placebem + kombinovanou léčbou.

<sup>||</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) ve 24. týdnu.

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

V 52týdenní studii porovnávající účinnost a bezpečnost přidání sitagliptinu v dávce 100 mg jednou denně nebo glipizidu (sulfonylmočovina) u pacientů s nedostatečnou úpravou glykémie při podávání metforminu v monoterapii snižoval sitagliptin HbA<sub>1c</sub> (v 52. týdnu střední hodnota změny výchozích hodnot -0,7 %, přičemž výchozí hodnota HbA<sub>1c</sub> byla v obou skupinách přibližně 7,5 %) podobně jako glipizid. 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 proinzulínu k inzulínu, což je marker účinnosti syntézy a uvolňování inzulínu, a při léčbě glipizidem se zhoršil. Incidence hypoglykémie byla ve skupině léčené sitagliptinem (4,9 %) významně nižší, než ve skupině léčené glipizidem (32,0 %).

### Metformin

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

Metformin může působit prostřednictvím třech mechanismů:

- snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogenezy a glykogenolýzy,
- ve svalech mírným zvýšením citlivosti vůči inzulínu, 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).

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 triglyceridů.

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) vedla ke stanovení dlouhodobých přínosů intenzivní úpravy glykémie 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 pacientoroků) proti skupině léčené dietou (43,3 příhod/1 000 paciento-roků),  $p = 0,0023$  a proti skupinám léčeným sulfonylmočovinou nebo inzulínem 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 sulfonylmočovinou nebo inzulínem 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, ( $p = 0,01$ ).

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Přípravek Janumet

Bioekvivalenční studie na zdravých dobrovolnících ukázala, že přípravek Janumet (sitagliptin/hydrochlorid metforminu) kombinované tablety je bioekvivalentní současnému podávání fosfátu sitagliptinu a hydrochloridu metforminu v podobě jednotlivých tablet.

Následující údaje odrážejí farmakokinetické vlastnosti jednotlivých účinných látek přípravku Janumet.

### Sitagliptin

#### *Absorpce*

Po perorálním podání 100mg 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  $\mu\text{M}\cdot\text{hod}$ ,  $C_{max}$  bylo 950 nM. Absolutní biologická dostupnost sitagliptinu je přibližně 87 %. Protože současná konzumace vysoce tučného jídla a sitagliptinu nemá 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  $C_{24\text{hod}}$  ( $C_{max}$  rostla rychleji než hodnota dávky a  $C_{24\text{hod}}$  rostla pomaleji než hodnota dávky).

#### *Distribuce*

Střední hodnota distribučního objemu v ustáleném stavu po jediné 100mg 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 [ $^{14}\text{C}$ ] se přibližně 16 % 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 z izoenzymů CYP neinhibuje CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 nebo 2B6 a neindukuje CYP3A4 a CYP1A2.

#### *Vylučování*

Po podání perorální dávky sitagliptinu radioaktivně označeného [ $^{14}\text{C}$ ] 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 pro 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 inhibítorem 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 ( $IC_{50} = 160 \mu M$ ) nebo P-glykoproteinem (až do  $250 \mu M$ ). V klinické studii měl sitagliptin na plazmatické koncentrace digoxinu malý vliv, což ukazuje, že sitagliptin může být mírným inhibítorem 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 poruchou funkce ledvin klasifikovanou podle clearance kreatininu jako mírnou (50 až < 80 ml/min), středně těžkou (30 až < 50 ml/min) a těžkou (< 30 ml/min) i hemodialyzovaní pacienti s terminálním onemocněním ledvin (end-stage renal disease, ESRD).

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin nedošlo ve srovnání s normálními zdravými kontrolními jedinci ke klinicky významnému vzestupu plazmatické koncentrace sitagliptinu. Ve srovnání s normálními zdravými kontrolními jedinci bylo přibližně dvojnásobné zvýšení hodnoty AUC sitagliptinu v plazmě pozorováno u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a přibližně čtyřnásobné zvýšení u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u hemodialyzovaných pacientů s ESRD. Sitagliptin se v menší míře odstraňoval z organismu hemodialýzou (13,5 % během 3- až 4hodinové hemodialýzy zahájené 4 hodiny po podání dávky). Nedoporučuje se používat sitagliptin u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin včetně pacientů s ESRD, protože zkušenosti u těchto pacientů jsou příliš omezené (viz bod 4.2).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh  $\leq 9$ ) není nutno dávku sitagliptinu upravovat. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughův > 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 jedinci*

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

### *Děti*

U dětských pacientů nebyly provedeny žádné studie se sitagliptinem.

### *Další zvláštní skupiny pacientů*

Úprava dávky podle pohlaví, věku, 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 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 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 ( $C_{max}$ ) 4 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 ve stejném čase. Erytrocyty pravděpodobně představují druhý kompartment distribuce. Střední hodnota distribučního objemu ( $V_d$ ) se pohybuje mezi 63 a 276 l.

#### *Metabolismus*

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 Janumet 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. Přejídné 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 (margin of safety) (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 účinky 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:

mikrokrytalická celulosa (E460)  
povidon K29-32 (E1201)  
natrium-lauryl-sulfát  
natrium-stearyl-fumarát

#### Potah tablety:

polyvinylalkohol  
makrogol 3350  
mastek (E553b)  
oxid titaničitý (E171)  
červený oxid železitý (E172)  
černý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

24 měsíců.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Neprůhledné blistry (PVC/PE/PVDC a hliník). Balení po 14, 28, 56, 112, 168, 196 potahovaných tabletách, vícenásobné balení (multi-pack) obsahující 196 (2 balení po 98) potahovaných tablet. Balení 50 × 1 potahovaná tableta v perforovaných blistrech s možností oddělení jedné dávky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/08/455/001  
EU/1/08/455/002  
EU/1/08/455/003  
EU/1/08/455/004  
EU/1/08/455/005  
EU/1/08/455/006  
EU/1/08/455/007  
EU/1/08/455/015

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

16.7.2008

**10. DATUM REVIZE TEXTU: 24/08/2011**

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