

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Januvia® 100 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje sitagliptini phosphas monohydricum odpovídající 100 mg sitagliptinum. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

#### v monoterapii

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

#### v dvojkombinační perorální terapii v kombinaci

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

#### v trojkombinační perorální terapii v kombinaci

- se sulfonylureou a metforminem v případech, kdy úprava stravy a cvičení při dvojkombinační terapii těmito léčivými látkami nezajistí dostatečnou úpravu glykémie.
- s agonistou PPAR $\gamma$  a metforminem, kdy použití agonisty PPAR $\gamma$  není vhodné a kdy úprava stravy a cvičení plus dvojkombinační terapie těmito léčivy neposkytuje dostatečnou kontrolu glykémie.

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

## 4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

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

Přípravek Januvia lze užívat spolu s jídlem nebo bez něj.

### Pacienti s renální nedostatečností

U pacientů s mírnou renální nedostatečností (clearance kreatininu [CrCl]  $\geq$  50 ml/min) není nutno dávkování přípravku Januvia upravovat.

Zkušenosti z klinických studií s přípravkem Januvia jsou u pacientů se středně těžkou nebo těžkou renální nedostatečností omezené. Proto se užívání přípravku Januvia u této populace nedoporučuje (viz bod 5.2).

### Pacienti s jaterní nedostatečností

U pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní nedostatečností není nutno dávkování nijak upravovat. Podávání přípravku Januvia pacientům s těžkou jaterní nedostatečností nebylo hodnoceno.

### Starší jedinci

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

### Dětská populace

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

## 4.3 Kontraindikace

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

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

### Obecně

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

### Hypoglykémie při kombinovaném podávání s jinými antidiabetiky

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

### Renální nedostatečnost

Protože zkušenosti jsou omezené, pacienti se středně těžkou až těžkou renální nedostatečností by neměli být přípravkem Januvia léčeni (viz bod 5.2).

### Reakce přecitlivělosti

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Účinky jiných léků na sitagliptin

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

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

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

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

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

### Účinky sitagliptinu na jiné léčivé přípravky

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

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

*Digoxin:* Sitagliptin měl malý vliv na plazmatické koncentrace digoxinu. Při podávání digoxinu v dávce 0,25 mg současně s přípravkem Januvia v dávce 100 mg denně po dobu 10 dní se hodnota AUC digoxinu v plazmě zvýšila v průměru o 11 % a hodnota  $C_{max}$  v plazmě v průměru o 18 %.

Nedoporučuje se žádná úprava dávky digoxinu. Přesto pacienti s rizikem toxicity digoxinu by měli být sledováni v případě, že se sitagliptin a digoxin podávají současně.

#### 4.6 Těhotenství a kojení

##### Těhotenství

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

##### Kojení

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

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

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení nebo obsluze strojů by však mělo být přihlédnuto k tomu, že byly hlášeny závrať a ospalost.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

V 11 rozsáhlých klinických studiích trvajících až 2 roky dostávalo více než 3 200 pacientů přípravků Januvia v dávce 100 mg denně samotnou nebo v kombinaci s metforminem, derivátem sulfonylurey (spolu s metforminem nebo bez něj), inzulinem (spolu s metforminem nebo bez něj) nebo agonistu PPAR $\gamma$  (spolu s metforminem nebo bez něj). V souhrnné analýze 9 z těchto hodnocení dosáhla četnost ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků v souvislosti s lékem 0,8 % při dávce 100 mg denně a 1,5 % při podávání ostatních léků. U pacientů léčených sitagliptinem se nevyskytly žádné nežádoucí účinky v souvislosti s podáváním přípravku častěji (> 0,2 % a s rozdílem > 1 pacient) než u pacientů léčených v kontrolní skupině. V další studii kombinace léčiva ovlivňujícího PPAR $\gamma$  (rosiglitazon) a metforminu žádný z pacientů kvůli nežádoucím příhodám souvisejícím s léčivem účast ve studii neukončil.

Hlášené nežádoucí účinky přisuzované léčivu u pacientů léčených sitagliptinem, které se vyskytovaly častěji (> 0,2 % a s rozdílem > 1 pacient) než u pacientů léčených placebem jsou uvedeny dále (Tabulka 1) podle třídy orgánových systémů a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$ , < 1/10); méně časté ( $\geq 1/1\,000$ , < 1/100); vzácné ( $\geq 1/10\,000$ , < 1/1\,000); a velmi vzácné (< 1/10\,000).

**Tabulka 1. Frekvence výskytu nežádoucích účinků zjištěných v placebem kontrolovaných klinických studiích**

Nežádoucí účinek	Frekvence nežádoucích účinků podle léčebného režimu					
	Sitagliptin s metforminem <sup>1</sup>	Sitagliptin se sulfonylureou <sup>2</sup>	Sitagliptin se sulfonylureou a metforminem <sup>3</sup>	Sitagliptin s agonistou PPAR $\gamma$ (pioglitazon) <sup>4</sup>	Sitagliptin s agonistou PPAR $\gamma$ (rosiglitazon) a metforminem <sup>5</sup>	Sitagliptin s inzulinem (+/-) metformin <sup>6</sup>
Čas	24 týdnů	24 týdnů	24 týdnů	24 týdnů	18 týdnů	24 týdnů
<b>Vícenásobná vyšetření</b>						
pokles glukózy v krvi	Méně časté					

Nežádoucí účinek	Frekvence nežádoucích účinků podle léčebného režimu					
	Sitagliptin s metforminem <sup>1</sup>	Sitagliptin se sulfonylureou <sup>2</sup>	Sitagliptin se sulfonylureou a metforminem <sup>3</sup>	Sitagliptin s agonistou PPAR $\gamma$ (pioglitazon) <sup>4</sup>	Sitagliptin s agonistou PPAR $\gamma$ (rosiglitazon) a metforminem <sup>5</sup>	Sitagliptin s inzulinem (+/-) metformin <sup>6</sup>
Čas	24 týdnů	24 týdnů	24 týdnů	24 týdnů	18 týdnů	24 týdnů
<b>Poruchy nervového systému</b>						
bolest hlavy					Časté	Časté
ospalost	Méně časté					
<b>Gastrointestinální poruchy</b>						
průjem	Méně časté				Časté	
sucho v ústech						Méně časté
nauzea	Časté					
flatulence				Časté		
zácpa			Časté			Méně časté
bolesti v nadbřišku	Méně časté					
zvracení					Časté	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>						
hypoglykémie*		Časté	Velmi časté	Časté	Časté	Časté
<b>Infekce a zamoření</b>						
chřipka						Časté
<b>Celkové poruchy</b>						
periferní edém				Časté	Časté <sup>†</sup>	

\* V klinických hodnoceních přípravku Januvia v monoterapii a sitagliptinu jako součásti kombinované léčby s metforminem a/nebo léčivem ovlivňujícím PPAR $\gamma$  byla hypoglykémie při podávání sitagliptinu hlášena s podobnou četností jako u pacientů užívajících placebo.

<sup>†</sup> Pozorované v 54-týdenní analýze.

<sup>1</sup> V této placebem kontrolované 24-týdenní studii s podáváním sitagliptinu v dávce 100 mg jednou denně v kombinaci s metforminem byla incidence nežádoucích účinků přisuzovaných léčivu u pacientů léčených kombinací sitagliptin/metformin 9,3 %, zatímco ve skupině s kombinací placebo/metformin byla tato incidence 10,1 %.

V dodatečné jednoleté studii sitagliptinu v dávce 100 mg jednou denně v kombinaci s metforminem byla incidence nežádoucích účinků přisuzovaných léčivu u pacientů léčených kombinací sitagliptin/metformin 14,5 %, zatímco u pacientů s kombinací sulfonylurea/metformin byla tato incidence 30,3 %.

Ve společně hodnocených studiích trvajících až 1 rok porovnávajících kombinaci sitagliptin/metformin s kombinací sulfonylurea/metformin byly hlášeny nežádoucí účinky přisuzované léčivu u pacientů léčených sitagliptinem v dávce 100 mg vyskytující se častěji (> 0,2 % a s rozdílem > 1 pacient) než u pacientů léčených sulfonylureou následující: anorexie (Poruchy metabolismu a výživy; četnost: méně časté nežádoucí účinky) a snížení tělesné hmotnosti (Vyšetření; četnost: méně časté nežádoucí účinky).

- <sup>2</sup> V této 24-týdenní studii s podáváním sitagliptinu v dávce 100 mg jednou denně v kombinaci s glimepiridem byl výskyt nežádoucích účinků přisuzovaných léčivu u pacientů léčených kombinací sitagliptin/glimepirid 11,3 %, v porovnání s 6,6 % u pacientů s kombinací placebo/metformin
- <sup>3</sup> V této 24-týdenní studii s podáváním sitagliptinu v dávce 100 mg jednou denně v kombinaci s glimepiridem a metforminem byl výskyt nežádoucích účinků přisuzovaných léčivu u pacientů léčených sitagliptinem v kombinaci s glimepiridem/metforminem 18,1 %, v porovnání s 7,1 % u pacientů s kombinací glimepirid/metformin
- <sup>4</sup> V této 24-týdenní studii kombinace sitagliptinu v dávce 100 mg jednou denně a pioglitazonu byla incidence byl výskyt nežádoucích účinků přisuzovaných léčivu u pacientů léčených kombinací sitagliptin/pioglitazon 9,1 %, v porovnání s 9,0 % u pacientů s kombinací placebo/pioglitazon.
- <sup>5</sup> V této studii se sitagliptinem v dávce 100 mg jednou denně v kombinaci s rosiglitazonem a metforminem, která trvala 54 týdnů, byla incidence nežádoucích účinků považovaných za související s léčivem u pacientů léčených sitagliptinem v kombinaci s rosiglitazonem/metforminem v porovnání s léčbou placebem v kombinaci s rosiglitazonem/metforminem v průběhu primárního časového bodu v 18. týdnu 15,3 %, respektive 10,9 %. Další nežádoucí účinky související s léčivem hlášené v 54-týdenní analýze (četnost časté) u pacientů léčených touto kombinací sitagliptinu, které se vyskytovaly častěji (> 0,2 % a rozdíl > 1 pacient) než u pacientů léčených placebem v kombinaci byly následující: bolest hlavy, kašel, zvracení, hypoglykémie, plísňové kožní infekce a infekce horních cest dýchacích.
- <sup>6</sup> V této 24-týdenní studii sitagliptinu v dávce 100 mg jednou denně jako dodatečné léčbě k terapii inzulinem (s metforminem nebo bez něj) byla incidence nežádoucích účinků považovaných za související s léčivem u pacientů léčených sitagliptinem/inzulinem (s metforminem nebo bez něj) 15,5 % v porovnání s 8,5 % při léčbě placebem/inzulinem (s metforminem nebo bez něj). V této studii byla léčba ukončena kvůli nežádoucím účinkům považovaným za související s léčivem u 0,9 % pacientů léčených sitagliptinem/inzulinem a u 0,0 % pacientů léčených placebem/inzulinem.

Kromě toho ve studiích sitagliptinu 100 mg jednou denně v monoterapii v porovnání s placebem trvajících až 24 týdnů, zahrnovaly hlášené nežádoucí účinky přisuzované léčivu u pacientů léčených sitagliptinem v dávce 100 mg vyskytující se častěji (> 0,2 % a s rozdílem > 1 pacient) než u pacientů léčených placebem bolesti hlavy, hypoglykémii, zácpu a točení hlavy.

Kromě nežádoucích účinků ve vztahu k léčivému přípravku popsanych výše, nežádoucí účinky hlášené bez ohledu na příčinnou souvislost k medikaci a vyskytující se nejméně u 5 % a častěji, u pacientů léčených přípravkem Januvia zahrnovaly infekce horních cest dýchacích a nazofaryngitidu. Další nežádoucí účinky hlášené bez ohledu na příčinnou souvislost k medikaci, které se objevily častěji u pacientů léčených přípravkem Januvia (nedosahující úrovně 5 %, ale objevujících se o > 0,5 % častěji u skupiny s přípravkem Januvia než u kontrolní skupiny) zahrnovaly osteoartrózu a bolest končetin.

V dodatečné 24-týdenní studii sitagliptinu v dávce 100 mg jednou denně v porovnání s metforminem byla incidence nežádoucích účinků přisuzovaných léčivu u pacientů léčených sitagliptinem v porovnání s metforminem 5,9 %, respektive 16,7 %, primárně v důsledku vyšší incidence gastrointestinálních nežádoucích účinků ve skupině léčené metforminem. V této studii 0,6 % pacientů léčených sitagliptinem a 2,3 % pacientů léčených metforminem studii nedokončilo kvůli nežádoucím účinkům považovaným za související s léčivem.

Ve 24-týdenní studii počáteční kombinované léčby sitagliptinem a metforminem podávanými dvakrát denně (sitagliptin/metformin 50 mg/500 mg nebo 50 mg/1000 mg) byla celková incidence nežádoucích účinků přisuzovaných léčivu u pacientů léčených kombinací sitagliptinu a metforminu 14,0 %, v porovnání s 9,7 % u pacientů léčených placebem. Celková incidence nežádoucích účinků

přisuzovaných léčiv u pacientů léčených kombinací sitagliptinu a metforminu byla porovnatelná s metforminem samotným (vždy 14,0 %) a vyšší než u sitagliptinu samotného (6,7 %), s rozdíly souvisejícími se samotným sitagliptinem primárně v důsledku gastrointestinálních nežádoucích účinků.

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

Při léčbě přípravkem Januvia nebyly pozorovány klinicky významné změny ve vitálních známkách nebo EKG (včetně QTc intervalu).

#### ***Zkušenosti po uvedení přípravku na trh:***

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny další následující nežádoucí účinky (četnost není známa): reakce přecitlivělosti zahrnující anafylaxi, angioedém, vyrážku, kopřivku, vaskulitida a kožní exfoliativní stavy včetně Stevens-Johnsonova syndromu (viz bod 4.4), pankreatitida.

### **4.9 Předávkování**

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: inhibitor DPP-4, ATC kód: A10BH01.

Januvia patří do skupiny perorálních antidiabetik označovaných jako inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4). Zlepšení kontroly glykémie pozorované při užívání tohoto přípravku může být zprostředkováno zvýšením koncentrace aktivních inkretinových hormonů. Inkretinové hormony včetně glukagonu podobného peptidu 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) a na glukóze dependentního inzulinotropního polypeptidu (GIP) jsou přes celý den uvolňovány střevy a jejich koncentrace se v reakci na jídlo zvyšují. Inkretiny jsou součástí endogenního systému podílejícího se na fyziologické regulaci glukózové homeostázy. Při normálních nebo zvýšených koncentracích glukózy v krvi zvyšují GLP-1 a GIP syntézu inzulinu a jeho uvolňování z pankreatických beta-buněk nitrobuněčnými signálními dráhami zahrnujícími cyklický AMP. U zvířecích modelů diabetu 2. typu se ukázalo se, že podávání GLP-1 nebo inhibitorů DPP-4 zlepšuje odpověď beta-buněk na glukózu a podporuje biosyntézu a uvolňování inzulinu. Při vyšších koncentracích inzulinu se zvyšuje vychytávání glukózy tkáněmi. Navíc GLP-1 snižuje sekreci glukagonu z alfa-buněk pankreatu. Snížené koncentrace

glukagonu spolu s vyššími koncentracemi inzulínu vedou ke snížení produkce glukózy játry s výsledným poklesem koncentrace glukózy v krvi. Účinky GLP-1 a GIP jsou závislé na glukóze, a to tak, že při nízkých koncentracích glukózy v krvi není stimulace uvolňování inzulínu ani potlačování sekrece glukagonu ze strany GLP-1 pozorováno. Pro GLP-1 i GIP platí, že stimulace uvolňování inzulínu je zesílena při vzestupu glukózy nad normální koncentrace. Dále platí, že GLP-1 neovlivňuje negativně normální odpověď glukagonu na hypoglykémii. Účinek GLP-1 a GIP je omezován enzymem DPP-4, který rychle rozkládá inkretinové hormony za vzniku neúčinných produktů. Sitagliptin zabraňuje hydrolýze inkretinových hormonů enzymem DPP-4 a zvyšuje tak plazmatické koncentrace účinných forem GLP-1 a GIP. Zvyšováním koncentrací účinných inkretinů zvyšuje sitagliptin uvolňování inzulínu a snižuje koncentrace glukagonu v závislosti na hodnotách glukózy. U diabetiků 2. typu s hyperglykemií vedou tyto změny v koncentracích inzulínu a glukagonu k nižším hodnotám hemoglobinu A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) a nižším koncentracím glukózy nalačno i po jídle. Glukózo-dependentní mechanismus sitagliptinu je odlišný od mechanismu účinku sulfonylurey, která zvyšuje sekreci inzulínu i při nízké koncentraci glukózy, a může tak u pacientů s diabetem mellitus 2. typu a u zdravých jedinců způsobovat hypoglykémii. Sitagliptin je silným a vysoce selektivním inhibátorem enzymu DPP-4, přičemž v terapeutických koncentracích neinhibuje blízké příbuzné enzymy DPP-8 a DPP-9.

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

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

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

Ve studii s diabetiky 2. typu s chronickou renální nedostatečností (clearance kreatininu < 50 ml/min) byla hodnocena bezpečnost a snášenlivost snížené dávky sitagliptinu, které byly celkově podobné jako u placebo. Navíc byly poklesy hodnot HbA<sub>1c</sub> a FPG pozorované při užívání sitagliptinu ve srovnání s placebem celkově podobné situaci v jiných studiích monoterapie u pacientů s normální funkcí ledvin (viz bod 5.2). Počet pacientů se středně těžkou nebo těžkou renální nedostatečností byl příliš nízký k potvrzení bezpečnosti užívání sitagliptinu u tohoto typu pacientů.

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

Byla navržena 24-týdenní placebem kontrovaná studie k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti sitagliptinu (100 mg jednou denně) přidaného ke glibepiridu samotnému nebo ke glibepiridu v kombinaci s metforminem. Přidání sitagliptinu buď ke glibepiridu samotnému nebo ke glibepiridu

a metforminu poskytl významná zlepšení glykemických parametrů. Pacienti léčení sitagliptinem zaznamenali v porovnání s pacienty léčenými placebem mírné zvýšení tělesné hmotnosti.

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 poskytl významná zlepšení glykemických parametrů v primárním časovém bodu 18. týdne, přičemž tato zlepšení přetrvávala do konce studie. Změna výchozí tělesné hmotnosti byla v porovnání s placebem u pacientů léčených sitagliptinem podobná (1,9 vs. 1,3 kg).

Byla navržena 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. Přidání sitagliptinu k inzulinu poskytl významná zlepšení glykemických parametrů. V žádné ze skupin nedošlo k významné změně výchozích hodnot tělesné hmotnosti.

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

**Tabulka 2: Výsledky HbA<sub>1c</sub> v placebem kontrolovaných studiích monoterapie a kombinované léčby\***

Studie	Střední hodnota výchozí hladiny HbA <sub>1c</sub> (%)	Střední hodnota změny oproti výchozí hladině HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup>	Dle placeba korigovaná střední hodnota změny HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup> (95% konfidenční interval)
<b>Studie monoterapie</b>			
Sitagliptin 100 mg jednou denně <sup>§</sup> (N = 193)	8,0	-0,5	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,4)
Sitagliptin 100 mg jednou denně <sup>  </sup> (N = 229)	8,0	-0,6	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,6)
<b>Studie kombinované léčby</b>			
Sitagliptin 100 mg jednou denně přidaný ke stávající léčbě metforminem <sup>  </sup> (N = 453)	8,0	-0,7	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,5)
Sitagliptin 100 mg jednou denně přidaný ke stávající léčbě pioglitazonem <sup>  </sup> (N = 163)	8,1	-0,9	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)

Studie	Střední hodnota výchozí hladiny HbA <sub>1c</sub> (%)	Střední hodnota změny oproti výchozí hladině HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup>	Dle placeba korigovaná střední hodnota změny HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup> (95% konfidenční interval)
Sitagliptin 100 mg jednou denně přidán ke stávající léčbě glimepiridem <sup>  </sup> (N = 102)	8,4	-0,3	-0,6 <sup>‡</sup> (-0,8, -0,3)
Sitagliptin 100 mg jednou denně přidán ke stávající léčbě glimepiridem + metforminem <sup>  </sup> (N = 115)	8,3	-0,6	-0,9 <sup>‡</sup> (-1,1, -0,7)
Sitagliptin 100 mg jednou denně přidán ke stávající léčbě rosiglitazonem + metforminem (N=170)			
18. týden	8,8	-1,0	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)
54. týden	8,8	-1,0	-0,8 <sup>‡</sup> (-1,0, -0,5)
Zahajovací léčba (dvakrát denně) <sup>  </sup> : Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N = 183)	8,8	-1,4	-1,6 <sup>‡</sup> (-1,8, -1,3)
Zahajovací léčba (dvakrát denně) <sup>  </sup> : Sitagliptin 50 mg + metformin 1 000 mg (N = 178)	8,8	-1,9	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,3, -1,8)
Sitagliptin 100 mg jednou denně přidán ke stávající léčbě inzulinem (+/- metformin) <sup>  </sup> (N=305)	8,7	-0,6 <sup>¶</sup>	-0,6 <sup>‡,¶</sup> (-0,7, -0,4)

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

<sup>†</sup> Střední hodnota získaná metodou nejmenších čtverců upravená s ohledem na stav před antihyperglykemickou léčbou a na výchozí hodnotu.

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

<sup>§</sup> HbA<sub>1c</sub> (%) v 18. týdnu.

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

<sup>¶</sup> Střední hodnota získaná metodou nejmenších čtverců upravená podle používání metforminu při Návštěvě 1 (ano/ne), inzulinu při Návštěvě 1 (premixovaný vs. nepremixovaný [střednědobě nebo dlouhodobě působící]), a výchozí hodnota. Interakce podle strata léčby (používání metforminu a inzulinu) nebyly významné (p > 0,10).

Byla navržena 24-týdenní aktivním komparátorem (metformin) kontrolovaná studie k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti sitagliptinu v dávce 100 mg jednou denně (N = 528) v porovnání s metforminem (N = 522) u pacientů s nedostatečnou kontrolou glykémie pomocí úpravy stravy a cvičení a neléčených antidiabetiky (neléčení po dobu alespoň 4 měsíců). Střední hodnota dávky metforminu byla přibližně 1 900 mg za den. Snížení HbA<sub>1c</sub> ze střední hodnoty výchozích hodnot 7,2 % bylo -0,38 % u sitagliptinu a -0,55 % u metforminu. Celková incidence gastrointestinálních nežádoucích účinků považovaných za související s léčivem u pacientů léčených sitagliptinem byla

2,7 % v porovnání s 12,6 % u pacientů léčených metforminem. Incidence hypoglykémie nebyla mezi léčenými skupinami významně odlišná (sitagliptin 1,3 %; metformin 1,9 %). V obou skupinách došlo k poklesu tělesné hmotnosti z výchozích hodnot (sitagliptin, -0,6 kg; metformin -1,9 kg).

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Následně po perorálním podání 100mg dávky zdravým dobrovolníkům byl sitagliptin rychle vstřebán, s vrcholem plazmatické koncentrace (median T<sub>max</sub>) 1 až 4 hodiny po podání, střední hodnota AUC sitagliptinu v plazmě byla 8,52 μM.hod, C<sub>max</sub> bylo 950 nM. Absolutní biologická dostupnost sitagliptinu je přibližně 87 %. Protože současná konzumace vysoce tučného jídla a sitagliptinu nemá vliv na farmakokinetiku, lze uvedený přípravek užívat spolu s jídlem nebo bez něj.

Hodnota AUC v plazmě rostla v závislosti s dávkou. Závislost na dávkě nebyla prokázána pro C<sub>max</sub> a C<sub>24hod</sub> (C<sub>max</sub> rostlo rychleji než hodnota dávky a C<sub>24hod</sub> rostlo pomaleji než hodnota dávky).

### Distribuce

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

### Metabolismus

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

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

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

### Vylučování

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

Sitagliptin se vylučuje převážně ledvinami, a to aktivní tubulární sekrecí. Sitagliptin je substrátem lidského organického aniontového transportéru (human organic anion transporter-3, hOAT-3), který se může podílet na vylučování sitagliptinu ledvinami. Klinický význam hOAT-3 v transportu sitagliptinu zatím nebyl stanoven. Sitagliptin je i substrátem p-glykoproteinu, který se může podílet na zprostředkování vylučování sitagliptinu ledvinami. Cyklosporin, který je inhibítoem p-glykoproteinu, však rychlost vylučování sitagliptinu ledvinami nesnížil. Sitagliptin není substrátem pro OCT2 a OAT1 nebo PEPT1/2 transportéry. *In vitro* sitagliptin neinhibuje OAT3 (IC<sub>50</sub> = 160 μM) nebo p-glykoprotein (až do 250 μM) zprostředkující transport v terapeuticky důležitých plazmatických koncentracích. V klinické studii měl sitagliptin malý vliv na plazmatické koncentrace digoxinu, ukazující, že sitagliptin může být mírným inhibítoem p-glykoproteinu.

#### Charakteristiky u pacientů

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

#### *Renální nedostatečnost*

Byla provedena otevřená studie s jednorázovou dávkou s cílem stanovit farmakokinetiku snížené dávky sitagliptinu (50 mg) u pacientů s různým stupněm chronické renální nedostatečnosti ve srovnání s normálními zdravými kontrolními jedinci. Do studie byli zařazeni pacienti s renální nedostatečností 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 renální nedostatečností 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 renální nedostatečností a přibližně čtyřnásobné zvýšení u pacientů s těžkou renální nedostatečností a u hemodialyzovaných pacientů s ESRD. Sitagliptin se v menší míře odstraňoval z organismu hemodialýzou (13,5 % během 3–4hodinové hemodialýzy zahájené 4 hodiny po podání dávky). Januvia se nedoporučuje používat u pacientů se středně těžkou nebo těžkou renální nedostatečností včetně pacientů s ESRD, protože zkušenosti u těchto pacientů jsou příliš omezené (viz bod 4.2).

#### *Jaterní nedostatečnost*

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

#### *Starší jedinci*

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

#### *Děti*

Nebyly provedeny žádné studie s přípravkem Januvia u dětských pacientů.

#### *Další skupiny pacientů*

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

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Jádro tablety:

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

#### Potah tablety:

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

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

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

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/07/383/013  
EU/1/07/383/014  
EU/1/07/383/015  
EU/1/07/383/016  
EU/1/07/383/017  
EU/1/07/383/018

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

Datum první registrace: 21.3.2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU: 9/11/2009**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou dostupné na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.