

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg potahované tablety  
Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg potahované tablety

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

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg potahované tablety

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg potahované tablety

Růžová potahovaná tableta ve tvaru tobolky na jedné straně s vyraženým „SM2“ a bez označení na straně druhé.

Rozměry: 20x10 mm.

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg potahované tablety

Červená potahovaná tableta ve tvaru tobolky na jedné straně s vyraženým „SM3“ a bez označení na straně druhé.

Rozměry: 21x10 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

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

Přípravek je určen k trojkombinační léčbě s agonistou receptoru aktivovaného peroxizomovým 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 je rovněž indikován jako dodatečná terapie k léčbě inzulinem (tj. trojkombinační léčbě) jako doplněk k dietním opatřením a cvičení ke zlepšení kontroly glykemie u pacientů, pokud stabilní dávka inzulinu a metforminu samotných neposkytuje odpovídající kontrolu glykemie.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Dávkování antidiabetické léčby sitagliptinem/metformin-hydrochloridem je nutno individualizovat na základě pacientova stávajícího režimu, účinnosti a snášenlivosti, přičemž se nesmí překročit maximální doporučená denní dávka 100 mg sitagliptinu.

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

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

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

Pacienti přecházející z kombinované léčby sitagliptinem a metforminem

U pacientů přecházejících z kombinované léčby sitagliptinem a metforminem musí být léčba sitagliptinem/metformin-hydrochloridem zahájena již užívanou dávkou sitagliptinu a metforminu.

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

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

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

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

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

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

K dosažení různých dávek metforminu je sitagliptin/metformin-hydrochlorid 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 doporučená dietní opatření s odpovídajícím rozložením příjmu sacharidů během dne.

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

Není potřeba upravovat dávkování u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace [GFR]  $\geq$  60 ml/min). Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem

další progresi poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3–6 měsíců.

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

Pokud není k dispozici odpovídající síla sitagliptinu/metformin-hydrochloridu, je třeba použít jednotlivé složky namísto fixní kombinace dávky.

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

#### *Porucha funkce jater*

Sitagliptin/metformin-hydrochlorid nesmí užívat pacienti s poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

#### *Starší pacienti*

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

#### *Pediatrická populace*

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

#### Způsob podání

Perorální podání.

Sitagliptin/metformin-hydrochlorid je nutno podávat dvakrát denně spolu s jídlem, aby se omezily gastrointestinální nežádoucí účinky související s metforminem.

### **4.3 Kontraindikace**

Sitagliptin/metformin-hydrochlorid je kontraindikován u pacientů:

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

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

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Obecně

Sitagliptin/metformin-hydrochlorid se nesmí podávat pacientům s diabetem 1. typu a nesmí se užívat k léčbě diabetické ketoacidózy.

##### Akutní pankreatitida

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

##### Laktátová acidóza

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

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

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

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

##### Renální funkce

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech (viz bod 4.2). Sitagliptin/metformin-hydrochlorid je kontraindikován u pacientů s GFR < 30 ml/min a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci (viz bod 4.3).

## Hypoglykemie

Pacienti léčení sitagliptinem/metformin-hydrochloridem v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny nebo inzulinem mohou být ohroženi hypoglykemií. Snížení dávky derivátu sulfonylmočoviny nebo inzulinu může tedy být nezbytné.

## Hypersenzitivní reakce

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

## Bulózní pemfigoid

Po uvedení na trh byl u pacientů užívajících inhibitory DPP-4 včetně sitagliptinu hlášen bulózní pemfigoid. Jestliže je podezření na bulózní pemfigoid, sitagliptin/metformin-hydrochlorid se má vysadit.

## Chirurgický zákrok

Podávání sitagliptinu/metformin-hydrochloridu musí být ukončeno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

## Podání jodovaných kontrastních látek

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

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

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

## Nedostatek vitamínu B12

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

## Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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

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

Farmakokinetické studie lékových interakcí se sitagliptinem/metformin-hydrochloridem nebyly provedeny; takovéto studie však byly provedeny s jednotlivými léčivými látkami, sitagliptinem a metforminem.

#### Souběžné použití se nedoporučuje

##### *Alkohol*

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

##### *Jódové kontrastní látky*

Sitagliptin/metformin-hydrochlorid musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní (viz body 4.3 a 4.4).

#### Kombinace vyžadující opatrnost při užití

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

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

Glukokortikoidy (podávané systémově nebo lokálně), beta-2-agonisté a diuretika mají vlastní hyperglykemickou aktivitu. Pacienta je nutno informovat, přičemž monitorování krevní glukózy 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 *in vitro* a klinické údaje naznačují, že riziko klinicky významných interakcí při současném podávání jiných léčivých přípravků je nízké.

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

*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.

#### Vliv sitagliptinu na jiná léčiva

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

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

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

### Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání sitagliptinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při vysokých dávkách sitagliptinu (viz bod 5.3).

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

Přípravek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord se během těhotenství nemá užívat. Pokud pacientka hodlá otěhotnět nebo pokud otěhotní, léčba má být co nejdříve ukončena a pacientka převedena na léčbu inzulínem.

### Kojení

S kombinovanými léčivými látkami tohoto léčivého přípravku nebyly na kojících zvířatech provedeny žádné studie. Ve studiích provedených s jednotlivými léčivými látkami byly jak sitagliptin, tak metformin vylučovány do mléka kojících potkanů. Metformin je vylučován v malém množství do lidského mléka. Není známo, zda se sitagliptin vylučuje do lidského mléka. Přípravek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord tudíž kojící ženy nesmí užívat (viz bod 4.3).

## Fertilita

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

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

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

Navíc musí být pacienti upozorněni na riziko hypoglykemie při užívání sitagliptinu/metformin-hydrochloridu v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny nebo inzulinem.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

S tabletami sitagliptinu/metformin-hydrochloridu nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie, bioekvivalence sitagliptinu/metformin-hydrochloridu se současně podávaným sitagliptinem a metforminem však byla prokázána (viz bod 5.2). Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky včetně pankreatitidy a hypersenzitivních reakcí. V kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny (13,8 %) a inzulinem (10,9 %) byla hlášena hypoglykemie.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

##### *Sitagliptin and metformin*

Nežádoucí účinky jsou dále uvedeny 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 ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Nežádoucí účinek	Četnost nežádoucího účinku
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
trombocytopenie	Vzácné
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických reakcí <sup>*†</sup>	Četnost není známa
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
hypoglykemie <sup>†</sup>	Časté
pokles/deficit vitamínu B12 <sup>†</sup>	Časté
<b>Poruchy nervového systému</b>	
somnolence	Méně časté
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	

<b>Nežádoucí účinek</b>	<b>Četnost nežádoucího účinku</b>
intersticiální plicní nemoc*	Četnost není známa
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
průjem	Méně časté
nauzea	Časté
flatulence	Časté
zácpa	Méně časté
bolest v horní části břicha	Méně časté
zvracení	Časté
akutní pankreatitida*,†,‡	Četnost není známa
fatální a nefatální hemoragická a nekrotizující pankreatitida*,†	Četnost není známa
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
pruritus*	Méně časté
angioedém*,†	Četnost není známa
vyrážka*,†	Četnost není známa
urtikarie*,†	Četnost není známa
kožní vaskulitida*,†	Četnost není známa
exfoliativní kožní stavy včetně Stevensova-Johnsonova syndromu*,†	Četnost není známa
bulózní pemfigoid*	Četnost není známa
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
artralgie*	Četnost není známa
myalgie*	Četnost není známa
bolest končetin*	Četnost není známa
bolest zad*	Četnost není známa
artropatie*	Četnost není známa
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
porucha funkce ledvin*	Četnost není známa
akutní selhání ledvin*	Četnost není známa

\* Nežádoucí účinky byly zaznamenány po uvedení na trh.

† Viz bod 4.4.

‡ Viz níže Kardiovaskulární bezpečnostní studie *TECOS*.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

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

#### *Sitagliptin*

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

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

### *Metformin*

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

### Pediatrická populace

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

### *Kardiovaskulární bezpečnostní studie TECOS*

Studie hodnotící výskyt kardiovaskulárních příhod při léčbě sitagliptinem (TECOS) zahrnovala v populaci všech zařazených subjektů 7 332 pacientů léčených sitagliptinem v dávce 100 mg denně (nebo 50 mg denně, pokud počáteční hodnota eGFR byla  $\geq 30$  a  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a 7 339 pacientů léčených placebem. V obou skupinách byla léčba přidána k běžné léčbě se zaměřením na standardní hladiny HbA1c a na kardiovaskulární rizikové faktory. Celková incidence závažných nežádoucích účinků byla u pacientů se sitagliptinem podobná jako u pacientů s placebem.

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

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).\*

## **4.9 Předávkování**

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

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

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

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

#### Sitagliptin

##### *Mechanismus účinku*

Sitagliptin je perorálně aktivní, účinný a vysoce selektivní inhibitor enzymu dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4), určený k léčbě diabetu typu 2. Inhibitory DPP-4 jsou třídou léčiv, která působí prostřednictvím zvýšení koncentrace inkretinu. Inhibicí enzymu DPP-4 sitagliptin zvyšuje hladiny dvou známých aktivních inkretinových hormonů, glukagonu podobného peptidu-1 (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 inzulinu a jeho uvolňování z beta buněk pankreatu. GLP-1 rovněž snižuje sekreci glukagonu z alfa buněk pankreatu, což vede ke snížené tvorbě glukózy v játrech. Pokud jsou hladiny glukózy v krvi nízké, není uvolňování inzulinu stimulováno a tvorba glukagonu není potlačena. Sitagliptin je účinným a vysoce selektivním inhibitorem enzymu DPP-4, přičemž v terapeutických koncentracích neinhibuje blízké příbuzné enzymy DPP-8 nebo DPP-9. Sitagliptin se chemickou strukturou a farmakologickým účinkem liší od analogů GLP-1, inzulinu, derivátů sulfonylmočoviny nebo meglitinidů, biguanidů, agonistů gama receptorů aktivovaných proliferátory peroxizomů (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.

### *Klinická účinnost a bezpečnost*

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

V klinických studiích sitagliptin v monoterapii lépe upravoval glykémii a významně snižoval hladinu hemoglobinu A1c (HbA1c) a glukózy na lačno a po jídle. Snižování hladiny glukózy v plazmě na lačno (fasting plasma glucose, FPG) bylo pozorováno po 3 týdnech, což byl první čas, kdy bylo FPG měřeno. Pozorovaná incidence hypoglykemie u pacientů léčených sitagliptinem byla podobná jako u placeba. Tělesná hmotnost se při léčbě sitagliptinem oproti výchozím hodnotám nezvýšila. Byla pozorována zlepšení zástupných kritérií hodnocení funkce beta buněk, včetně HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), poměru proinzulinu k inzulinu a měření citlivosti beta buněk pomocí testu tolerance jídla s častým odebíráním 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 placeba; u pacientů léčených sitagliptinem samotným nedošlo ve srovnání s výchozími hodnotami k žádné změně. Incidence hypoglykemie byla ve všech léčených skupinách podobná.

### Studie sitagliptinu v kombinaci s metforminem a derivátem sulfonylmočoviny

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

### Studie sitagliptinu v kombinaci s metforminem a agonistou PPAR $\gamma$

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

### Studie sitagliptinu v kombinaci s metforminem a inzulinem

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

významná zlepšení glykemických parametrů. V žádné ze skupin nedošlo k významné změně výchozích hodnot tělesné hmotnosti.

**Tabulka 2: Výsledky HbA<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% interval spolehlivosti)
Sitagliptin 100 mg jednou denně přidaný 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 přidaný 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 přidaný ke stávající léčbě pioglitazonem + metforminem <sup>¶</sup> (N = 152)	8,8	-1,2 <sup>†</sup>	-0,7 <sup>†,‡</sup> (-1,0, -0,5)
Sitagliptin 100 mg jednou denně přidaný 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) <sup>%</sup> : 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) <sup>%</sup> : 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> HbA<sub>1c</sub> (%) ve 26. týdnu.

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

V 52týdenní studii porovnávací účinnost a bezpečnost přidání sitagliptinu v dávce 100 mg jednou denně nebo glipizidu (derivát sulfonylmočoviny) u pacientů s nedostatečnou úpravou glykemie při podávání metforminu v monoterapii snižoval sitagliptin HbA<sub>1c</sub> (v 52. týdnu byla střední hodnota změny výchozích hodnot -0,7 %, přičemž výchozí hodnota HbA<sub>1c</sub> byla v obou skupinách přibližně 7,5 % (DCCT)) 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 proinzulinu k inzulinu, což je marker účinnosti syntézy

a uvolňování inzulínu, a při léčbě glipizidem se zhoršil. Incidence hypoglykemie byla ve skupině léčené sitagliptinem (4,9 %) významně nižší, než ve skupině léčené glipizidem (32,0 %).

Byla navržena 24týdenní, placebem kontrolovaná studie zahrnující 660 pacientů s cílem vyhodnotit inzulín šetřící účinnost a bezpečnost sitagliptinu (100 mg jedenkrát denně) přidaného k inzulínu glargin s metforminem (nejméně 1 500 mg) nebo bez něj v průběhu intenzifikace inzulínové terapie. U pacientů užívajících metformin byla výchozí hodnota HbA1c 8,70 % a základní dávka inzulínu byla 37 IU/den. Pacienti byli instruováni, aby titrovali svou dávku inzulínu glargin podle hodnot glukózy nalačno získaných z vyšetření krve odebrané z prstu. U pacientů užívajících metformin bylo ve 24. týdnu zvýšení denní dávky inzulínu o 19 IU/den u pacientů léčených sitagliptinem a o 24 IU/den u pacientů léčených placebem. Snížení HbA1c u pacientů léčených sitagliptinem, metforminem a inzulínem bylo -1,35 % v porovnání s -0,90 % u pacientů léčených placebem, metforminem a inzulínem, což je rozdíl o -0,45 % [95% interval spolehlivosti: -0,62, -0,29]. Incidence hypoglykemie byla 24,9 % u pacientů léčených sitagliptinem, metforminem a inzulínem a 37,8 % u pacientů léčených placebem, metforminem a inzulínem. Rozdíl byl způsoben především vyšším procentem pacientů ve skupině užívající placebo, kteří zaznamenali 3 a více případů hypoglykemie (9,1 versus 19,8 %). Nebyl zjištěn žádný rozdíl ve výskytu závažné hypoglykemie.

## Metformin

### *Mechanismus účinku*

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

Metformin může působit prostřednictvím třech mechanismů:

- snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy,
- ve svalu 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).

### *Klinická účinnost a bezpečnost*

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

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

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

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

V průběhu studie byl celkový odhadovaný průměrný rozdíl v HbA<sub>1c</sub> mezi skupinami se sitagliptinem a placebem 0,29 % (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27),  $p < 0,001$ .

Primární složený kardiovaskulární cíl byl první výskyt kardiovaskulárního úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda nebo hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris. Sekundární kardiovaskulární cíle zahrnovaly první výskyt kardiovaskulárního úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkovou příhodu; první výskyt jednotlivých složek primárního složeného cíle; jakékoli úmrtí; hospitalizaci pro městnavé srdeční selhání.

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

**Tabulka 3: Výskyt příhod složeného kardiovaskulárního cíle a klíčových sekundárních cílů**

	Sitagliptin 100 mg		Placebo		Poměr rizika (95% IS)	p-hodnota †
	N (%)	Incidence na 100 pacientů roků*	N (%)	Incidence na 100 pacientů roků*		
<b>Analýza v populaci všech zařazených pacientů</b>						
<b>Počet pacientů</b>	<b>7 332</b>		<b>7 339</b>			
<b>Primární složený cíl</b> (Kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda nebo hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
<b>Sekundární složený cíl</b> (Kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
<b>Sekundární příhody</b>						
Kardiovaskulární úmrtí	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Každý infarkt myokardu (fatální i nefatální)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487

Každá cévní mozková příhoda (fatální i nefatální)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Úmrtí z jakékoli příčiny	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Hospitalizace pro srdeční selhání <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

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

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

<sup>‡</sup> Analýza hospitalizace pro srdeční selhání byla upravena pro anamnézu srdečního selhání při zahájení studie.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předkládat výsledky studií provedených se sitagliptinem/metformin-hydrochloridem u všech podsouborů pediatrické populace s diabetem mellitem 2. typu (ohledně informací o pediatrickém použití viz bod 4.2).

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

Zatímco při společné analýze těchto 2 studií byla prokázána superiorita při snížení HbA<sub>1c</sub> po 20 týdnech pro podávání sitagliptinu + metforminu / sitagliptinu + metforminu XR v porovnání s metforminem, výsledky z jednotlivých studií nebyly konzistentní. Kromě toho nebyla po 54 týdnech pozorována vyšší účinnost podávání sitagliptinu + metforminu / sitagliptinu + metforminu XR v porovnání s metforminem. Proto sitagliptin/metformin-hydrochlorid nemá být používán u pediatrických pacientů ve věku od 10 do 17 let z důvodu nedostatečné účinnosti (ohledně informací o pediatrickém použití viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Sitagliptin/metformin-hydrochlorid

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

Následující údaje odrážejí farmakokinetické vlastnosti jednotlivých účinných látek sitagliptinu/metformin-hydrochloridu.

### 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 % radioaktivity vyloučilo ve formě metabolitů sitagliptinu. Ve stopových koncentracích bylo zjištěno šest metabolitů, přičemž se nepředpokládá, že by přispívaly k inhibičnímu účinku sitagliptinu na DPP-4 v plazmě. Studie *in vitro* prokázaly, že hlavním enzymem odpovídajícím za omezený metabolismus sitagliptinu je CYP3A4 s přispěním CYP2C8.

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

#### *Eliminace*

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 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 zprostředkovávání vylučování sitagliptinu ledvinami. Cyklosporin, který je inhibitorem p-glykoproteinu, však renální clearance sitagliptinu nesnížil. Sitagliptin není substrátem transportérů OCT2 a OAT1 nebo PEPT1/2. *In vitro* sitagliptin v terapeuticky relevantních plazmatických koncentracích neinhiboval transport zprostředkovaný OAT3 ( $\text{IC}_{50} = 160 \mu\text{M}$ ) nebo P-glykoproteinem (až do  $250 \mu\text{M}$ ). V klinické studii měl sitagliptin na plazmatické koncentrace digoxinu malý vliv, což ukazuje, že sitagliptin může být mírným inhibitorem P-glykoproteinu.

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

Ve srovnání s normálními zdravými kontrolními subjekty byla plazmatická AUC sitagliptinu přibližně 1,2krát vyšší u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin ( $\text{GFR} \geq 60$  až  $< 90$  ml/min) a přibližně

1,6krát vyšší u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ( $GFR \geq 45$  až  $< 60$  ml/min). Protože zvýšení tohoto rozsahu nejsou klinicky relevantní, úprava dávky u těchto pacientů není nutná.

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

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Starší pacienti*

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

#### *Pediatriká populace*

Farmakokinetika sitagliptinu (jednotlivá dávka 50 mg, 100 mg nebo 200 mg) byla studována u pediatrických pacientů (ve věku od 10 do 17 let) s diabetem 2. typu. Plazmatická AUC sitagliptinu upravená na dávku byla u této populace o přibližně 18 % nižší v porovnání s dospělými pacienty s diabetem 2. typu užívajícími 100mg dávku. U pediatrických pacientů ve věku  $< 10$  let 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 metforminu je u zdravých dobrovolníků přibližně 50 až 60 %. Po perorální dávce dosahuje neabsorbovaná frakce obsažená ve stolici 20 až 30 %.

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

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

#### *Distribuce*

Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelně nízká. Metformin prostupuje do erytrocytů. Maximální hladina v krvi je nižší než maximální hladina v plazmě, přičemž obou maxim se dosahuje přibližně ve stejném čase. Erytrocyty pravděpodobně představují druhý kompartment distribuce.

Střední hodnota distribučního objemu (Vd) se pohybuje mezi 63 a 276 l.

#### *Biotransformace*

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

#### *Eliminace*

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Se sitagliptinem/metformin-hydrochloridem nebyly provedeny žádné studie na zvířatech.

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

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

#### Sitagliptin

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

V preklinických studiích se genotoxicita sitagliptinu neprokázala. U myší 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 reakce sitagliptinu.

Studie reprodukční toxicity prokázaly mírně zvýšenou incidenci malformací žeber plodů (bez žeber, hypoplastická nebo zvlněná žebra) v souvislosti s léčbou u potomků potkanů při systémové expozici 29krát vyšší, než je expozice u člověka. U králíků byla toxicita u matek pozorována při více než 29krát vyšší expozici, než s jakou se počítá u člověka. Vzhledem k velké míře bezpečnosti /

bezpečnostní rezervě nesvědčí uvedená zjištění o významném riziku pro lidskou reprodukci. Sitagliptin se vylučuje ve značném množství do mléka kojících potkanů (poměr mléko/plazma 4:1).

### Metformin

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

mikrokrytalická celulóza (E460)  
hydrogenfosforečnan vápenatý  
sodná sůl kroskarmelózy (E468)  
magnesium-stearát (E470b)  
povidon  
natrium-lauryl-sulfát

#### Potahová vrstva tablety:

polyvinylalkohol  
makrogol  
mastek (E553b)  
oxid titaničitý (E171)  
červený oxid železitý (E172)  
černý oxid železitý (E172) (pouze u 50/1000 mg)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

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

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PE/PVDC/hliníkové blistry a celohliníkové blistry (Al-Al).  
Balení po 10, 28, 30, 56, 84, 168, 196, 200 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
08039, Barcelona,  
Španělsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

### Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg potahované tablety

EU/1/22/1661/001  
EU/1/22/1661/002  
EU/1/22/1661/003  
EU/1/22/1661/004  
EU/1/22/1661/005  
EU/1/22/1661/006  
EU/1/22/1661/007  
EU/1/22/1661/008  
EU/1/22/1661/009  
EU/1/22/1661/010  
EU/1/22/1661/011  
EU/1/22/1661/012  
EU/1/22/1661/013  
EU/1/22/1661/014  
EU/1/22/1661/015  
EU/1/22/1661/016

### Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg potahované tablety

EU/1/22/1661/017  
EU/1/22/1661/018  
EU/1/22/1661/019  
EU/1/22/1661/020  
EU/1/22/1661/021  
EU/1/22/1661/022  
EU/1/22/1661/023  
EU/1/22/1661/024  
EU/1/22/1661/025  
EU/1/22/1661/026  
EU/1/22/1661/027  
EU/1/22/1661/028  
EU/1/22/1661/029  
EU/1/22/1661/030  
EU/1/22/1661/031  
EU/1/22/1661/032

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

Datum první registrace: 22. července 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného /výrobců odpovědných za propouštění šarží

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice, Polsko

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Nizozemsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg potahované tablety  
sitagliptin/metformin-hydrochlorid

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tablety

10 tablet  
28 tablet  
30 tablet  
56 tablet  
84 tablet  
168 tablet  
196 tablet  
200 tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
08039, Barcelona,  
Španělsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/22/1661/001 10 tablet (PVC/PE/PVDC/hliník)  
EU/1/22/1661/002 28 tablet (PVC/PE/PVDC/hliník)  
EU/1/22/1661/003 30 tablet (PVC/PE/PVDC/hliník)  
EU/1/22/1661/004 56 tablet (PVC/PE/PVDC/hliník)  
EU/1/22/1661/005 84 tablet (PVC/PE/PVDC/hliník)  
EU/1/22/1661/006 168 tablet (PVC/PE/PVDC/hliník)  
EU/1/22/1661/007 196 tablet (PVC/PE/PVDC/hliník)  
EU/1/22/1661/008 200 tablet (PVC/PE/PVDC/hliník)  
EU/1/22/1661/009 10 tablet (hliník/hliník)  
EU/1/22/1661/010 28 tablet (hliník/hliník)  
EU/1/22/1661/011 30 tablet (hliník/hliník)  
EU/1/22/1661/012 56 tablet (hliník/hliník)  
EU/1/22/1661/013 84 tablet (hliník/hliník)  
EU/1/22/1661/014 168 tablet (hliník/hliník)  
EU/1/22/1661/015 196 tablet (hliník/hliník)  
EU/1/22/1661/016 200 tablet (hliník/hliník)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**PVC/PE/PVDC/hliníkové BLISTRY**  
**Celohliníkové BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg tablety  
sitagliptin/metformin-hydrochlorid

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg potahované tablety  
sitagliptin/metformin-hydrochlorid

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tablety

10 tablet  
28 tablet  
30 tablet  
56 tablet  
84 tablet  
168 tablet  
196 tablet  
200 tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
08039, Barcelona,  
Španělsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/22/1661/017 10 tablet (PVC/PE/PVDC/hliník)  
EU/1/22/1661/018 28 tablet (PVC/PE/PVDC/hliník)  
EU/1/22/1661/019 30 tablet (PVC/PE/PVDC/hliník)  
EU/1/22/1661/020 56 tablet (PVC/PE/PVDC/hliník)  
EU/1/22/1661/021 84 tablet (PVC/PE/PVDC/hliník)  
EU/1/22/1661/022 168 tablet (PVC/PE/PVDC/hliník)  
EU/1/22/1661/023 196 tablet (PVC/PE/PVDC/hliník)  
EU/1/22/1661/024 200 tablet (PVC/PE/PVDC/hliník)  
EU/1/22/1661/025 10 tablet (hliník/hliník)  
EU/1/22/1661/026 28 tablet (hliník/hliník)  
EU/1/22/1661/027 30 tablet (hliník/hliník)  
EU/1/22/1661/028 56 tablet (hliník/hliník)  
EU/1/22/1661/029 84 tablet (hliník/hliník)  
EU/1/22/1661/030 168 tablet (hliník/hliník)  
EU/1/22/1661/031 196 tablet (hliník/hliník)  
EU/1/22/1661/032 200 tablet (hliník/hliník)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg

## **17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

## **18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**PVC/PE/PVDC/hliníkové BLISTRY**  
**Celohliníkové BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg tablety  
sitagliptin/metformin-hydrochlorid

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg potahované tablety** **Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg potahované tablety** sitagliptin/metformin-hydrochlorid

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord užívat
3. Jak se přípravek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord a k čemu se používá**

Tento přípravek obsahuje dvě různá léčiva nazývaná sitagliptin a metformin.

- Sitagliptin patří do skupiny léčiv nazývaných inhibitory DPP-4 (inhibitory dipeptidyl peptidázy-4).
- Metformin patří do skupiny léčiv nazývaných biguanidy.

Tato léčiva působí společně a snižují hladinu cukru v krvi u dospělých pacientů s cukrovkou nazývanou „diabetes mellitus 2. typu“. Tento přípravek pomáhá zvýšit hladinu inzulínu produkovaného po jídle a snižuje množství cukru vytvářeného v těle.

Spolu s dietou a cvičením napomáhá tento lék snižovat množství cukru v krvi. Tento přípravek lze užívat samotný nebo spolu s některými dalšími léky proti cukrovce (inzulín, deriváty sulfonylmočoviny nebo glitazony).

Co je cukrovka 2. typu?

Cukrovka 2. typu je stav, při kterém tělo nevytváří dostatečné množství inzulínu a inzulín vytvářený tělem nefunguje tak dobře, jak by měl. Vaše tělo může také vytvářet příliš mnoho cukru. Pokud k tomu dojde, cukr (glukóza) se hromadí v krvi. To může vést k závažným zdravotním problémům, jako je srdeční onemocnění, onemocnění ledvin, slepota a amputace.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord užívat**

##### **Neužívejte přípravek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

- jestliže jste alergický(á) na sitagliptin nebo metformin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)

- jestliže máte závažně sníženou funkci ledvin
- jestliže máte nevládnutou cukrovku projevující se například závažnou hyperglykemií (vysoká hladina glukózy v krvi), pocitem na zvracení, zvracením, průjmem, rychlým úbytkem tělesné hmotnosti, laktátovou acidózou (viz „Riziko laktátové acidózy“ níže) nebo ketoacidózou. Ketoacidóza je onemocnění, při kterém se látky označované jako „ketolátky“ hromadí v krvi a které může vést k diabetickému prekómatu. Příznaky zahrnují bolest žaludku, rychlé a hluboké dýchání, ospalost nebo neobvyklý ovocný zápach dechu.
- jestliže máte těžkou infekci nebo pokud jste dehydratován(a)
- jestliže budete podstupovat rentgenové vyšetření, při kterém Vám bude podána injekčně kontrastní látka. Bude potřeba, abyste tento přípravek vysadil(a) v době rentgenového vyšetření a po dobu 2 nebo více následujících dní podle pokynů Vašeho lékaře v závislosti na funkci ledvin
- jestliže jste v nedávné době měl(a) srdeční příhodu (srdeční infarkt) nebo pokud máte závažné potíže s krevním oběhem, jako je „šok“ nebo potíže s dýcháním
- jestliže máte potíže s játry
- jestliže nadměrně konzumujete alkohol (buď každý den, nebo občas)
- jestliže kojíte

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, tento přípravek neužívejte a poradte se se svým lékařem o dalších možnostech, jak zvládat Vaši cukrovku. Pokud si nejste jistý(á), poradte se předtím, než začnete tento přípravek užívat, se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### **Upozornění a opatření**

U pacientů léčených tímto přípravkem byly hlášeny případy zánětu slinivky břišní (pankreatitidy) (viz bod 4).

Pokud zaznamenáte puchýře na kůži, může se jednat o známku stavu nazývaného bulózní pemfigoid. Váš lékař Vás může požádat, abyste tento přípravek přestal(a) užívat.

### **Riziko laktátové acidózy**

Tento přípravek může způsobit velmi vzácný, ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza, zvláště pokud ledviny nefungují správně. Riziko vzniku laktátové acidózy se také zvyšuje při nekontrolovaném diabetu, závažných infekcích, dlouhodobém hladovění nebo konzumaci alkoholu, dehydrataci (viz další informace níže), onemocněních jater a jakýchkoli stavech, při kterých dochází ke sníženému zásobení kyslíkem v některé části těla (jako při akutním závažném onemocnění srdce).

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

**Přestaňte užívat tento přípravek na krátkou dobu, pokud máte onemocnění, které může souviset s dehydratací** (významná ztráta tělesných tekutin), jako při silném zvracení, průjmu, horečce, vystavení teplu nebo pokud pijete méně než normálně. Promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

**Přestaňte užívat tento přípravek a okamžitě kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost, pokud se u Vás objeví některé příznaky laktátové acidózy**, protože tento stav může vést ke kómatu.

Mezi příznaky laktátové acidózy patří:

- zvracení
- bolest žaludku (bolest břicha)
- svalové křeče
- celkový pocit nepohody se závažnou únavou
- problémy s dýcháním
- snížení tělesné teploty a srdečního tepu.

Laktátová acidóza je zdravotní stav, který vyžaduje naléhavé ošetření, a musí být léčena v nemocnici.

Před použitím tohoto přípravku se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže máte nebo jste měl(a) onemocnění slinivky břišní (jako je zánět slinivky břišní (pankreatitida))
- jestliže máte nebo jste měl(a) žlučnickové kameny, závislost na alkoholu nebo velmi vysoké hladiny triglyceridů (forma tuku) v krvi. Tyto zdravotní stavy mohou zvýšit riziko pankreatitidy (viz bod 4).
- jestliže máte cukrovku 1. typu. Ta se někdy nazývá diabetes mellitus závislý na inzulinu.
- jestliže máte nebo jste měl(a) alergickou reakci na sitagliptin, metformin nebo tento přípravek (viz bod 4).
- jestliže užíváte spolu s tímto přípravkem deriváty sulfonylmočoviny nebo inzulin, léky na cukrovku, protože se u Vás může vyskytnout nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie).  
Váš lékař Vám může dávku derivátu sulfonylmočoviny nebo inzulinu snížit.

Pokud budete podstupovat velkou operaci, musíte ukončit užívání tohoto léku v období během tohoto zákroku a určitou dobu po něm. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu tímto lékem ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

Pokud si nejste jistý(á), zda se Vás některá z výše uvedených záležitostí netýká, poraďte se předtím, než začnete tento lék užívat, se svým lékařem nebo lékárníkem.

Během léčby tímto přípravkem bude Váš lékař provádět kontrolu funkce ledvin minimálně jednou ročně nebo častěji, pokud jste ve vyšším věku a/nebo pokud máte zhoršenou funkci ledvin.

### **Děti a dospívající**

Děti a dospívající mladší 18 let nesmí tento lék užívat. Tento lék není účinný u dětí a dospívajících ve věku od 10 do 17 let. Není známo, zda je tento lék při použití u dětí mladších 10 let bezpečný a účinný.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

Pokud Vám musí být podána injekce do žíly s kontrastní látkou, která obsahuje jód, například při vyšetření pomocí RTG nebo skenu, musíte užívání tohoto přípravku ukončit před nebo v době podání injekce. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu tímto přípravkem ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Může být nutné častější provádění vyšetření glukózy v krvi a funkce ledvin nebo Váš lékař může upravit dávku tohoto přípravku. Je zvláště důležité uvést následující:

- léky (podávané ústy, inhalačně nebo injekčně) používané k léčbě onemocnění, při kterých dochází k zánětu, jako je astma a artritida (kortikosteroidy)
- léky, které zvyšují tvorbu moči (diuretika)
- léky, které se používají k léčbě bolesti a zánětu (nesteroidní protizánětlivé léky a inhibitory COX-2, jako je ibuprofen a celecoxib)
- určité léky k léčbě vysokého krevního tlaku (ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotenzin II)
- některé léky k léčbě bronchiálního astmatu ( $\beta$ -sympatomimetika)
- jodované kontrastní látky nebo léky s obsahem alkoholu
- některé léky používané k léčbě žaludečních obtíží, jako je cimetidin
- ranolazin, lék používaný k léčbě anginy pectoris (projevující se bolestí na hrudi)
- dolutegravir, lék používaný k léčbě infekce HIV
- vandetanib, lék používaný k léčbě určitého typu rakoviny štítné žlázy (medulární karcinom štítné žlázy)
- digoxin (k léčbě nepravidelného srdečního tepu a dalších srdečních problémů). Může být nezbytné, aby byla kontrolována Vaše hladina digoxinu v krvi, zatímco užíváte tento přípravek.

### **Přípravek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord s alkoholem**

Během užívání tohoto přípravku se vyhněte nadměrné konzumaci alkoholu, protože to může zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod „Upozornění a opatření“).

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Během těhotenství byste tento přípravek neměla užívat. Neužívejte tento přípravek, pokud kojíte. Viz bod 2, Neužívejte přípravek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Tento přípravek nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. V souvislosti s užíváním sitagliptinu však byla hlášena závrať a ospalost, což může mít vliv na Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Užívání tohoto přípravku v kombinaci s léky nazývanými deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulínem může způsobit hypoglykémii, která může ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje nebo pracovat bez bezpečné opory.

### **Přípravek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Užívejte jednu tabletu:
- dvakrát denně ústy
- společně s jídlem, aby se omezilo riziko podráždění žaludku.
- Váš lékař Vám může dávku zvýšit, aby byla Vaše hladina cukru v krvi dostatečně upravena.
- Pokud máte zhoršenou funkci ledvin, může Vám lékař předepsat nižší dávku.

Během léčby tímto přípravkem musíte dál dodržovat dietu doporučenou Vaším lékařem a dbát na to, aby příjem sacharidů byl během dne rovnoměrně rozložen.

Není pravděpodobné, že by tento přípravek samotný navodil abnormálně nízkou hladinu cukru v krvi (hypoglykémii). Pokud se tento přípravek užívá spolu s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulínem, může se nízká hladina cukru v krvi objevit a Váš lékař Vám může dávku derivátu sulfonylmočoviny nebo inzulínu snížit.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) větší než předepsanou dávku tohoto přípravku, ihned se obraťte na svého lékaře. Pokud máte příznaky laktátové acidózy, jako je pocit chladu a nepohody, silný pocit nevolnosti nebo zvracení, bolest žaludku, nevysvětlitelný úbytek na váze, svalové křeče nebo zrychlený dech (viz bod „Upozornění a opatření“), jděte do nemocnice.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

Jestliže vynecháte dávku, užívejte ji, jakmile si vzpomenete. Pokud si nezpomenete do doby, kdy máte užít další dávku, zapomenutou dávku vynechte a pokračujte podle pravidelného rozpisu. Nezdvojnásobujte dávku tohoto přípravku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord**

Tento přípravek užívejte tak dlouho, jak určí lékař, aby byla Vaše hladina cukru v krvi stále na žádoucích hodnotách. Bez předchozí porady s lékařem byste neměl(a) tento přípravek přestat užívat. Pokud tento přípravek přestanete užívat, Vaše hladina cukru v krvi se může opět zvýšit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**PŘESTAŇTE** užívat tento přípravek a okamžitě kontaktujte lékaře, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků:

- Silná a přetrvávající bolest břicha (v oblasti žaludku), která může vystřelovat do zad, s nevolností a zvracením nebo bez, protože se může jednat o známky zánětu slinivky břišní (pankreatitidy).

Tento přípravek může způsobit velmi vzácný (může postihnout až 1 uživatele z 10 000), ale velmi závažný nežádoucí účinek nazývaný laktátová acidóza (viz bod „Upozornění a opatření“). Pokud k němu dojde, musíte **okamžitě ukončit užívání tohoto přípravku a kontaktovat lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost**, protože laktátová acidóza může vést ke kómatu.

Jestliže máte závažnou alergickou reakci (četnost není známa) zahrnující vyrážku, kopřivku, puchýře na kůži/olupování kůže a otok obličejce, rtů, jazyka a hrdla, který může způsobovat potíže s dýcháním nebo polykáním, přestaňte tento přípravek užívat a ihned zavolejte svému lékaři. Lékař Vám může předepsat lék k léčbě alergické reakce a jiný lék na cukrovku.

U některých pacientů užívajících metformin se po zahájení léčby sitagliptinem vyskytly následující nežádoucí účinky:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí): nízká hladina cukru v krvi, pocit nevolnosti, plynatost, zvracení

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí): bolest žaludku, průjem, zácpa, ospalost

U některých pacientů se po zahájení léčby kombinací sitagliptinu s metforminem vyskytl průjem, nevolnost, nadýmání, zácpa, bolest žaludku nebo zvracení (četnost je častá).

U některých pacientů se během užívání tohoto přípravku s deriváty sulfonylmočoviny, jako je glimepirid, vyskytly následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí): nízká hladina cukru v krvi

Časté: zácpa

U některých pacientů se během užívání tohoto přípravku v kombinaci s pioglitazonem vyskytly následující nežádoucí účinky:

Časté: otok rukou nebo nohou

U některých pacientů se během užívání tohoto přípravku v kombinaci s inzulínem vyskytly následující nežádoucí účinky:

Velmi časté: nízká hladina cukru v krvi

Méně časté: sucho v ústech, bolest hlavy

U některých pacientů se vyskytly během užívání samotného sitagliptinu (jedna z léčivých látek tohoto přípravku) v průběhu klinických studií nebo po uvedení přípravku na trh během užívání tohoto přípravku nebo sitagliptinu samotného nebo s dalšími léky na cukrovku následující nežádoucí účinky:

Časté: nízká hladina cukru v krvi, bolest hlavy, infekce horních cest dýchacích, ucpaný nos nebo výtok z nosu a bolest v krku, osteoartritida, bolest rukou nebo nohou

Méně časté: závrať, zácpa, svědění

Vzácné: snížení počtu krevních destiček

Četnost není známa: problémy s ledvinami (někdy vyžadující dialýzu), zvracení, bolest kloubů, bolest svalů, bolest zad, intersticiální plicní nemoc, bulózní pemfigoid (typ puchýře kůže)

U některých pacientů se během užívání samotného metforminu vyskytly následující nežádoucí účinky: Velmi časté: nevolnost, zvracení, průjem, bolest žaludku a ztráta chuti k jídlu. Tyto příznaky se mohou objevit na začátku léčby metforminem a obvykle vymizí.

Časté: kovová chuť v ústech, snížené nebo nízké hladiny vitamínu B12 v krvi (příznaky mohou zahrnovat extrémní utahanost (únavu), bolavý a červený jazyk (glositidu), mravenčení (parestézii) nebo bledou či žlutou kůži). Váš lékař může nařídit některé testy, aby zjistil příčinu Vašich příznaků, protože některé z nich mohou být také způsobeny cukrovkou nebo jinými nesouvisejícími zdravotními problémy.

Velmi vzácné: hepatitida (potíže s játry), kopřivka, zarudnutí kůže (vyrážka) nebo svědění

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků [uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord obsahuje**

- Léčivými látkami jsou sitagliptin a metformin.  
Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg potahované tablety
- Jedna potahovaná tableta (tableta) obsahuje monohydrát sitagliptin-hydrochloridu odpovídající 50 mg sitagliptinu a 850 mg metformin-hydrochloridu.  
Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg potahované tablety

- Jedna potahovaná tableta (tableta) obsahuje monohydrát sitagliptin-hydrochloridu odpovídající 50 mg sitagliptinu a 1000 mg metformin-hydrochloridu.
- Pomocnými látkami jsou: v jádru tablety: mikrokryalická celulóza (E460), hydrogenfosforečnan vápenatý, sodná sůl kroskarmelózy (E468), magnesium-stearát (E470b), povidon, natrium-lauryl-sulfát. Potahová vrstva tablety obsahuje: polyvinylalkohol, makrogol, mastek (E553b), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172) a černý oxid železitý (E172) (pouze u 50/1000 mg). Viz část 2 „Přípravek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord obsahuje sodík“.

### **Jak přípravek Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord vypadá a co obsahuje toto balení**

#### Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg potahované tablety

Růžová potahovaná tableta ve tvaru tobolky na jedné straně s vyraženým „SM2“ a bez označení na straně druhé. Rozměry: 20 x 10 mm.

#### Sitagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg potahované tablety

Červená potahovaná tableta ve tvaru tobolky na jedné straně s vyraženým „SM3“ a bez označení na straně druhé. Rozměry: 21 x 10 mm.

PVC/PE/PVDC/hliníkové blistry a celohliníkové (Al-Al) blistry.  
Balení po 10, 28, 30, 56, 84, 168, 196, 200 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
08039 Barcelona,  
Španělsko

#### **Výrobce**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice, Polsko

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Nizozemsko

#### **Tato příbalová informace byla naposledy schválena**

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