

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Opventi 100 mg/10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg sitagliptinu (jako monohydrát sitagliptin-hydrochloridu) a 10 mg dapagliflozinu (jako amorfni báze dapagliflozinu).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 91 mg laktosy (jako monohydrát laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Světle hnědá, kulatá potahovaná tableta s vyraženým „101“ na jedné straně a průměrem 9,9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Opventi, fixní kombinace dávek sitagliptinu a dapagliflozinu, je indikován jako doplněk k dietě a cvičení u dospělých pacientů ve věku 18 let a starších s diabetem mellitem 2. typu:

- ke zlepšení kontroly glykemie, pokud metformin a sitagliptin neposkytují dostatečnou kontrolu glykemie,
- pokud jsou pacienti již léčeni volnou kombinací sitagliptinu a dapagliflozinu podávaných současně, ve stejných dávkách jako u fixní kombinace, ale ve formě jednotlivých přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Opventi je jedna tableta jednou denně.

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky a do další dávky zbývá ≥ 12 hodin, je třeba dávku užít. Pokud dojde k vynechání dávky a do další dávky zbývá < 12 hodin, zapomenutá dávka se má vynechat a další dávka se má užít v obvyklou dobu.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že u pacientů s poruchou funkce ledvin má být provedena úprava dávkování sitagliptinu, doporučuje se před zahájením léčby přípravkem Opventi a poté pravidelně hodnotit

funkci ledvin.

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace [GFR] ≥ 60 až < 90 ml/min) nebo u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR ≥ 45 až < 60 ml/min) není úprava dávky nutná.

Přípravek Opventi nemá být používán u pacientů s rychlostí glomerulární filtrace (GFR) trvale < 45 ml/min nebo u pacientů s terminálním (konečným) stadiem onemocnění ledvin (ESRD).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky.

Přípravek Opventi nemá být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce jater.

Starší pacienti

Úprava dávky v závislosti na věku není nutná (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku u dětí a dospívajících ve věku 0 až < 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Opventi se užívá perorálně jednou denně.

Pro zajištění přesného dávkování a zamezení nepříjemné chuti se potahované tablety mají polykat celé a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Přípravek Opventi se nemá podávat pacientům s diabetem 1. typu anebo používat k léčbě diabetické ketoacidózy (viz „Diabetická ketoacidóza“).

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 tohoto léčivého přípravku (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 tento léčivý přípravek a další potenciálně podezřelé léčivé přípravky vysadit; pokud je akutní pankreatitida potvrzena, tento léčivý přípravek nesmí být znovu nasazen. U pacientů s pankreatitidou v anamnéze je nutno postupovat opatrně.

Hypoglykemie při kombinovaném podávání s jinými antidiabetiky

V klinických studiích sitagliptinu v monoterapii a jako součást kombinované léčby s léčivými přípravky, o nichž není známo, že by způsobovaly hypoglykémii (tj. metformin a/nebo agonista PPAR γ), byla četnost hlášených hypoglykemií u sitagliptinu podobná četnostem u pacientů užívajících placebo. Byla pozorována hypoglykemie, pokud byl sitagliptin používán v kombinaci s inzulínem

nebo deriváty sulfonylmočoviny. Ke snížení rizika hypoglykemie lze tudíž zvážit podávání nižších dávek derivátu sulfonylmočoviny nebo inzulínu.

Porucha funkce ledvin

Přípravek Opventi nemá být používán u pacientů s rychlostí glomerulární filtrace (GFR) trvale <45 ml/min nebo u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (ESRD).

Účinnost dapagliflozinu na snížení glukosy závisí na funkci ledvin, je snížena u pacientů s GFR <45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.2, 5.1 a 5.2). V jedné studii u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min) měl vyšší podíl pacientů léčených dapagliflozinem nežádoucí účinky v podobě zvýšení kreatininu, fosforu, parathormonu (PTH) a hypotenze ve srovnání s placebem.

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, přičemž některá hlášení se objevila po první dávce. V případě podezření na hypersenzitivní reakci je nutno přípravek Opventi vysadit. Je třeba vyhodnotit další potenciální příčiny příhody a nasadit alternativní léčbu diabetu (viz bod 4.8).

Bulózní pemfigoid

Po uvedení na trh byly u pacientů užívajících inhibitory DPP-4 včetně sitagliptinu hlášeny případy bulózního pemfigoidu. Jestliže je podezření na bulózní pemfigoid, přípravek Opventi se má vysadit.

Porucha funkce jater

Přípravek Opventi nemá být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce jater.

Použití u pacientů s rizikem objemové deplece a/nebo hypotenze

Vzhledem k mechanismu účinku dapagliflozinu zvyšuje tento léčivý přípravek diurézu, což může vést k mírnému poklesu krevního tlaku pozorovanému v klinických studiích (viz bod 5.1). Tento pokles může být výraznější u pacientů s velmi vysokými koncentracemi glukosy v krvi.

Opatrnosti je třeba u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolaný dapagliflozinem představovat riziko, např. u pacientů léčených antihypertenzivy s anamnézou hypotenze nebo starší pacienti.

V případě interkurentních stavů, které mohou vést k rozvoji objemové deplece (např. gastrointestinální onemocnění) se doporučuje provádět pečlivé sledování objemového statusu (např. fyzikálním vyšetřením, měřením krevního tlaku, laboratorními testy včetně hematokritu a elektrolytů). U pacientů, u kterých je zjištěna objemová deplece, se doporučuje dočasné přerušení léčby tímto léčivým přípravkem až do doby, než dojde ke korekci objemové deplece (viz bod 4.8).

Diabetická ketoacidóza

U pacientů léčených inhibitory sodíko-glukosového kotransportéru 2 (SGLT2), včetně dapagliflozinu, byly vzácně hlášeny případy DKA (diabetická ketoacidóza), včetně život ohrožujících a fatálních případů. V řadě případů byl klinický obraz atypický, doprovázený pouze mírně zvýšenými hodnotami glukosy v krvi, nižší než 14 mmol/l (250 mg/dl).

Riziko DKA je třeba zvážit v případě nespecifických symptomů, jako jsou nauzea, zvracení, anorexie, bolesti břicha, nadměrná žízeň, dýchací obtíže, zmatenost, neobvyklá únava nebo ospalost. Pokud se tyto symptomy objeví, pacienti mají být bez ohledu na hladinu glukosy v krvi okamžitě vyšetřeni na přítomnost diabetické ketoacidózy.

U pacientů s podezřením na DKA nebo s diagnostikovanou DKA má být léčba tímto léčivým přípravkem okamžitě ukončena.

Léčba má být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo závažného akutního onemocnění. U těchto pacientů je doporučeno monitorovat ketolátky. Upřednostňuje se stanovení ketolátek v krvi před zjištěním jejich hodnot v moči. Léčbu tímto léčivým přípravkem lze opět zahájit, když se hodnoty ketolátek normalizují a stav pacienta je stabilizovaný.

Před zahájením léčby tímto léčivým přípravkem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory představující predispozici ke ketoacidóze.

Mezi pacienty s možným vyšším rizikem DKA patří pacienti s nízkou funkční rezervou beta-buněk (např. pacienti s diabetem 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu, latentním autoimunním diabetem dospělých (LADA) nebo pacienti s anamnézou pankreatitidy), pacienti se zdravotním stavem, který vede k omezení příjmu potravy nebo vážné dehydrataci, pacienti, kterým byla snížena dávka inzulínu a pacienti se zvýšenou potřebou inzulínu v důsledku akutního onemocnění, chirurgického výkonu nebo nadměrné konzumace alkoholu. U těchto pacientů se mají inhibitory SGLT2 podávat s opatrností.

Opětovné nasazení inhibitorů SGLT2 u pacientů s anamnézou DKA při předchozí léčbě inhibitory SGLT2 se nedoporučuje, pokud nebyly zjištěny a odstraněny jiné vyvolávající příčiny.

Bezpečnost a účinnost podávání fixní kombinace sitagliptinu/dapagliflozinu u pacientů s diabetem 1. typu nebyly stanoveny a tato léčba se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. Ve studiích s dapagliflozinem u pacientů s diabetem mellitem 1. typu byla DKA hlášena často.

Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)

U pacientů ženského i mužského pohlaví užívajících inhibitory SGLT2 byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (zvané též Fournierova gangréna), (viz bod 4.8). Jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladný chirurgický zákrok a antibiotickou léčbu.

Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví kombinace příznaků zahrnujících bolest, citlivost, erytém nebo otok v oblasti genitálií nebo perinea provázených horečkou nebo malátností. Je třeba vědět, že nekrotizující fasciitida může předcházet urogenitální infekce nebo perineální absces. V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Opventi vysadit a rychle zahájit léčbu (zahrnující antibiotika a chirurgický debridement).

Infekce močových cest

Vylučování glukosy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest, a proto lze uvažovat o dočasném přerušení léčby tímto léčivým přípravkem, pokud se léčí pyelonefritida nebo uroseps.

Starší pacienti (>65 let)

Starší pacienti mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece a současně je pravděpodobnější, že jsou léčeni diuretiky.

U starších pacientů je vyšší pravděpodobnost poruchy funkce ledvin, a/nebo podávání antihypertenzních léčivých přípravků, které mohou vyvolat změny funkce ledvin, např. inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I) a blokátory receptorů typu 1 pro angiotensin II (ARB). Pokud jde o funkci ledvin, platí pro starší pacienty stejná doporučení jako pro ostatní pacienty (viz body 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

Srdeční selhání

Zkušenosti s dapagliflozinem ve třídě IV podle NYHA jsou omezené.

Infiltrativní kardiomyopatie

Podávání dapagliflozinu nebylo studováno u pacientů s infiltrativní kardiomyopatií.

Zvýšené hodnoty hematokritu

V průběhu léčby dapagliflozinem byly pozorovány zvýšené hodnoty hematokritu (viz bod 4.8). Pacienti s výrazným zvýšením hodnoty hematokritu mají být sledováni a vyšetřeni pro vyloučení hematologického onemocnění.

Amputace dolní končetiny

V dlouhodobých klinických studiích u pacientů s diabetem mellitem 2. typu s inhibitory SGLT2 byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách (především prstů na noze). Není známo, zda tato pozorování představují skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty s diabetem o důležitosti pravidelné preventivní péče o nohy.

Laboratorní vyšetření moči

Vzhledem k mechanismu účinku dapagliflozinu budou mít pacienti užívající tento léčivý přípravek pozitivní výsledek testu na glukosu v moči.

Laktosa

Potahované tablety přípravku Opventi obsahují laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

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

Farmakodynamické interakce

Diuretika

Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze (viz bod 4.4).

Inzulin a inzulinová sekretagoga

Inzulin a inzulinová sekretagoga, např. deriváty sulfonylmočoviny, způsobují hypoglykemii. Ke snížení rizika hypoglykemie proto může být u pacientů s diabetem mellitem 2. typu při užívání v kombinaci s tímto léčivým přípravkem nutná nižší dávka inzulinu nebo inzulinového sekretagoga (viz body 4.2 a 4.8).

Farmakokinetické interakce

U zdravých jedinců byla po jednorázové dávce dapagliflozinu a sitagliptinu podané současně prokázána absence farmakokinetické interakce mezi dapagliflozinem a sitagliptinem.

Farmakokinetické studie lékových interakcí s přípravkem Opventi nebyly provedeny; tyto studie však byly provedeny s jednotlivými léčivými látkami, sitagliptinem a dapagliflozinem.

Sitagliptin

Studie *in vitro* ukázaly, že primárním enzymem zodpovědným za omezený metabolismus sitagliptinu je CYP3A4, s přispěním CYP2C8.

Dapagliflozin

Metabolismus dapagliflozinu probíhá především konjugací s glukuronidem zprostředkovanou UDP glukuronosyltransferázou 1A9 (UGT1A9).

Ve studiích *in vitro* dapagliflozin neinhiboval cytochrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP3A4, ani neindukoval CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4. Z tohoto důvodu se předpokládá, že dapagliflozin neovlivňuje metabolickou clearance jiných souběžně podávaných léčivých přípravků metabolizovaných těmito enzymy.

Vliv jiných léčivých přípravků na sitagliptin

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

Studie *in vitro* ukázaly, že odpovědnost za omezený metabolismus sitagliptinu má primárně enzym 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 u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stadiu 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 u pacientů s poruchou 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.

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 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 jiných léčivých přípravků na dapagliflozin

Interakční studie, které byly provedeny u zdravých subjektů za použití především jednodávkového designu studií, předpokládají, že farmakokinetika dapagliflozinu není ovlivněna metforminem, pioglitazonem, glimepiridem, voglibosou, hydrochlorothiazidem, bumetanidem, valsartanem nebo simvastatinem.

Při souběžném podávání dapagliflozinu a rifampicinu (induktor různých aktivních transportérů a enzymů metabolizujících léčiva) byla pozorována o 22 % nižší systémová expozice (AUC) dapagliflozinu bez klinicky významného vlivu na 24hodinovou exkreci glukosy močí. Nedoporučuje se upravovat dávkování. Neočekává se klinicky relevantní vliv v kombinaci s jinými induktory (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital).

Při souběžném podávání dapagliflozinu a kyseliny mefenamové (inhibitor UGT1A9) byla pozorována o 55 % vyšší systémová expozice dapagliflozinu bez klinicky významného vlivu na 24hodinovou exkreci glukosy močí. Nedoporučuje se upravovat dávkování.

Vliv sitagliptinu na jiná léčivá přípravky

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 dnů 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 mají být sledováni v případě, že se sitagliptin a digoxin podávají současně.

Údaje *in vitro* naznačují, že sitagliptin neinhibuje ani neindukuje izoenzymy 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 inhibítozem P-glykoproteinu *in vivo*.

Vliv dapagliflozinu na jiné léčivé přípravky

Dapagliflozin může zvyšovat renální exkreci lithia a hladina lithia v krvi se může snížit. Po zahájení podávání a po změně dávky dapagliflozinu se má koncentrace lithia v séru kontrolovat častěji. Doporučte pacienta k lékaři, který mu lithium předepisuje, aby u něj koncentraci lithia v séru monitoroval.

V interakčních studiích provedených se zdravými subjekty při použití především jednodávkového designu studií neovlivňoval dapagliflozin farmakokinetiku metforminu, pioglitazonu, sitagliptinu, glimepiridu, hydrochlorothiazidu, bumetanidu, valsartanu, digoxinu (substrát pro P-gp) nebo warfarinu (S-warfarin, substrát pro CYP2C9), nebo antikoagulační účinek warfarinu měřený pomocí INR. Kombinace jedné dávky dapagliflozinu 20 mg a simvastatinu (substrát pro CYP3A4) vedla k 19% zvýšení AUC pro simvastatin a 31% zvýšení AUC pro kyselinu simvastatinovou. Zvýšení expozice simvastatinu a kyselině simvastatinové není považováno za klinicky relevantní.

Interference se stanovením 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Nedoporučuje se monitorovat glykemii za použití metody stanovení 1,5-AG, neboť měření 1,5-AG k ověření kontroly glykemie není u pacientů, kteří užívají inhibitory SGLT2, spolehlivé. Doporučuje se používání alternativních metod ke sledování kontroly glykemie.

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání sitagliptinu a dapagliflozinu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při vysokých dávkách sitagliptinu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Studie s dapagliflozinem na potkanech prokázaly toxicitu pro vyvíjející se ledviny v období odpovídajícím druhému a třetímu trimestru těhotenství u člověka (viz bod 5.3). Vzhledem k nedostatku údajů u člověka se užívání přípravku Opventi během těhotenství nedoporučuje.

Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba přípravkem Opventi přerušit.

Kojení

Není známo, zda se sitagliptin a dapagliflozin a/nebo jejich metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování sitagliptinu do mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování dapagliflozinu/metabolitů do mléka, stejně jako farmakologicky zprostředkované účinky u kojených potomků (viz bod 5.3). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Přípravek Opventi se nemá užívat v období kojení.

Fertilita

Vliv sitagliptinu a dapagliflozinu na fertilitu u člověka nebyl studován. Údaje ze studií na zvířatech nenaznačují vliv léčby sitagliptinem nebo dapagliflozinem na fertilitu mužů a žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Opventi nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení nebo obsluze strojů je však třeba vzít v úvahu, že při užívání sitagliptinu byly hlášeny závratě a somnolence. Pacienti by měli být dále upozorněni na riziko hypoglykemie, pokud se přípravek užívá v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulinem.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Kombinace sitagliptinu a dapagliflozinu

Bylo prokázáno, že přípravek Opventi je bioekvivalentní se souběžně podávaným sitagliptinem a dapagliflozinem (viz bod 2.5.2). S přípravkem Opventi potahované tablety nebyla provedena žádná terapeutická klinická hodnocení.

Sitagliptin: Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky včetně pankreatitidy a hypersenzitivních reakcí. Hypoglykemie byla hlášena v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny (4,7 %–13,8 %) a inzulinem (9,6 %), (viz bod 4.4).

Dapagliflozin: V klinických studiích u diabetu 2. typu bylo dapagliflozinem léčeno více než 15000 pacientů.

Primární hodnocení bezpečnosti a snášenlivosti bylo provedeno v předem specifikované souhrnné analýze 13 krátkodobých (až 24 týdnů) placebem kontrolovaných studií s 2 360 subjekty léčenými dapagliflozinem 10 mg a 2 295 subjekty léčenými placebem.

Ve studii kardiovaskulárních „outcomes“ s dapagliflozinem u pacientů s diabetem mellitem 2. typu (studie DECLARE, viz bod 5.1) dostávalo 8574 pacientů dapagliflozin 10 mg a 8569 pacientů dostávalo placebo s mediánem doby expozice 48 měsíců. Celkem expozice dapagliflozinu dosáhla 30623 pacientoroků.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly genitální infekce.

Chronické onemocnění ledvin Ve studii renálních „outcomes“ s dapagliflozinem u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (DAPA-CKD) bylo 2149 pacientů léčeno dapagliflozinem 10 mg a 2149 pacientů placebem po dobu 27 měsíců (medián). Populace pacientů zahrnovala pacienty s diabetem 2. typu a pacienty bez onemocnění diabetem, s eGFR ≥ 25 až ≤ 75 ml/min/1,73 m² a albuminurií (poměr albuminu a kreatininu v moči [UACR] ≥ 200 a ≤ 5000 mg/g). Léčba pokračovala, i když hladina eGFR klesla pod 25 ml/min/1,73 m². Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnostní profil je založen na klinických hodnoceních a zkušenostech s jednotlivými složkami přípravku po uvedení na trh. Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže (tabulka 1) podle třídy orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Četnost nežádoucích účinků zjištěná v placebem kontrolovaných klinických studiích^a a zkušenostech s jednotlivými složkami přípravku po uvedení na trh

Třída orgánových systémů	Frekvence nežádoucích účinků					
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace		Vulvovaginitida, balanitida a související infekce pohlavních	Plísňové infekce ^{1,**}		Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna) ¹	

Třída orgánových systémů	Frekvence nežádoucích účinků					
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
		orgánů ^{1,*,b} Infekce močových cest ^{*,c}				
Poruchy krve a lymfatického systému				Thrombocytopenie ²		
Poruchy imunitního systému						Hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických reakcí ^{2,3}
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie (v kombinaci s SU nebo INS) ^{1,2}		Objemová deplece ^{1, d} Žízeň ^{1, **}	Diabetická ketoacidóza (při použití u diabetu mellitu 2. typu) ^{1, i}		
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy ² , Závrat ^{1,2}				
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy						Intersticiální plicní onemocnění ³
Gastrointestinální poruchy			Zácpa ^{1,2,**} Sucho v ústech ^{1,**}			Zvracení ^{2, 3} Akutní pancreatitida ^{2, 3} Fatální a nefatální hemoragická a nekrotizující pankreatitida ^{2, 3}
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka ^{1,h,2,3}	Pruritus ^{2,3}		Angioedém ¹	Kopřivka ^{2,3} Kožní vaskulitida ^{2,3} Exfoliativní kožní stavy zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom ^{2,3} Bulózní pemfigoid ^{2,3}
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest zad ^{1,2,3,*}				Artralgie ^{2,3} Myalgie ^{2,3} Artropatie ^{2,3}
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie Polyurie ^{1,*,c}	Nykturie ^{1,**}		Tubulointersticiální nefritida ¹	Porucha funkce ledvin ^{2,3} Akutní selhání ledvin ^{2,3}

Třída orgánových systémů	Frekvence nežádoucích účinků					
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Vulvovaginální pruritus ^{1,**} Genitální pruritus ^{1,**}			
Vyšetření		Zvýšený hematokrit ^{1,f} Snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby ¹ Dyslipidemie ^{1,g}	Zvýšený kreatinin v krvi během zahájení léčby ^{1,**} Zvýšená hladina močoviny v krvi ^{1,**} Snížená tělesná hmotnost ^{1,**}			

¹ Souvisí s DAPA

² Souvisí se SITA

³ Nežádoucí účinky byly zjištěny v rámci postmarketingového sledování SITA.

^a Tabulka ukazuje až 24týdenní (krátkodobá) data bez ohledu na kompenzaci glykemie pro nežádoucí účinky DAPA.

^b Vulvovaginitida, balanitida a související genitální infekce zahrnují např. předem definované preferované termíny: vulvovaginální mykotická infekce, vaginální infekce, balanitida, plísňová infekce genitálií, vulvovaginální kandidóza, vulvovaginitida, kandidová balanitida, genitální kandidóza, genitální infekce, infekce mužských pohlavních orgánů, infekce penisu, vulvitida, vaginální bakteriální infekce, absces vulvy.

^c Infekce močových cest zahrnují následující preferované termíny, seřazené podle četnosti hlášení: infekce močových cest, cystitida, infekce močových cest způsobená bakterií *Escherichia*, infekce urogenitálního traktu, pyelonefritida, trigonitida, uretritida, infekce ledvin a prostatitida.

^d Objemová deplece zahrnuje např. předem definované preferované termíny: dehydratace, hypovolemie, hypotenze.

^e Polyurie zahrnuje preferované termíny: polakisurie, polyurie, zvýšený výdej moči.

^f Průměrné změny hematokritu oproti výchozímu stavu byly 2,30 % pro DAPA 10 mg oproti -0,33 % pro placebo. Hodnoty hematokritu >55 % byly hlášeny u 1,3 % subjektů léčených DAPA 10 mg oproti 0,4 % subjektů s placebem.

^g Průměrná procentuální změna oproti výchozímu stavu pro DAPA 10 mg oproti placebo byla v daném pořadí: celkový cholesterol 2,5 % oproti 0,0 %; HDL cholesterol 6,0 % oproti 2,7 %; LDL cholesterol 2,9 % oproti -1,0 %; triglyceridy -2,7 % oproti -0,7 %.

^h Nežádoucí účinek byl zjištěn na základě postmarketingového sledování. Vyrážka zahrnuje následující preferované termíny, seřazené podle četnosti v klinických studiích: vyrážka, generalizovaná vyrážka, svědivá vyrážka, makulární vyrážka, makulo-papulární vyrážka, pustulózní vyrážka, vezikulární vyrážka a erytematózní vyrážka. V klinických studiích kontrolovaných placebem a s aktivní kontrolou (DAPA, N=5936, všechny kontroly, N=3403) byla frekvence výskytu vyrážky podobná u DAPA (1,4 %), resp. u všech kontrol (1,4 %).

ⁱ Hlášeno ve studii kardiovaskulárních výsledků u pacientů s diabetem 2. typu (DECLARE). Frekvence je založena na roční míře výskytu.

* Hlášeno u ≥ 2 % subjektů a o ≥ 1 % častěji a u nejméně 3 dalších subjektů léčených DAPA 10 mg ve srovnání s placebem.

** Hlášeno zkoušejícím jako možná související, pravděpodobně související nebo související s léčbou ve studii a hlášeno u ≥ 0,2 % subjektů a o ≥ 0,1 % častěji a u nejméně 3 dalších subjektů léčených DAPA 10 mg ve srovnání s placebem.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Sitagliptin

Kromě výše uvedených nežádoucích účinků souvisejících s léčivem, byly hlášeny také nežádoucí účinky bez ohledu na kauzální souvislost s medikací, které se vyskytly alespoň u 5 % pacientů a byly častější u pacientů léčených sitagliptinem; jednalo se o infekci horních cest dýchacích a

nazofaryngitidu. Další nežádoucí účinky hlášené bez ohledu na kauzální souvislost s medikací, které se objevovaly častěji u pacientů léčených sitagliptinem (nedosahující 5% hranici, ale vyskytující se s incidencí vyšší o >0,5 % u sitagliptinu než v kontrolní skupině) zahrnovaly osteoartritidu a bolest končetin.

Některé nežádoucí účinky byly pozorovány častěji ve studiích kombinovaného použití sitagliptinu s jinými antidiabetiky než ve studiích se sitagliptinem v monoterapii. Tyto nežádoucí účinky zahrnovaly hypoglykemii (četnost velmi častá u kombinace s deriváty sulfonfylmočoviny a metforminem), chřipku (časté s inzulinem (s metforminem nebo bez něj)), nauzea a zvracení (časté s metforminem), nadýmání (časté s metforminem nebo pioglitazonem), zácpu (časté u kombinace s deriváty sulfonfylmočoviny a metforminem), periferní edém (časté s pioglitazonem nebo u kombinace s pioglitazonem a metforminem), somnolenci a průjem (méně časté s metforminem) a sucho v ústech (méně časté s inzulinem (s metforminem nebo bez něj)).

Kardiovaskulární bezpečnostní studie TECOS

Studie hodnotící kardiovaskulární výsledky při léčbě sitagliptinem (TECOS) zahrnovala 7332 pacientů léčených sitagliptinem v dávce 100 mg denně (nebo 50 mg denně, pokud počáteční hodnota eGFR byla ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m²) a 7339 pacientů léčených placebem v populaci se záměrem léčit (intention-to-treat population – populace ITT).

Obě léčby byly přidány k běžné léčbě se zaměřením na regionální standardy pro HbA1c a na kardiovaskulární rizikové faktory. Celková incidence závažných nežádoucích účinků byla u pacientů se sitagliptinem podobná jako u pacientů s placebem.

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

Dapagliflozin

Vulvovaginitida, balanitida a související genitální infekce

V souboru bezpečnostních dat z 13 studií byly hlášeny vulvovaginitida, balanitida a související genitální infekce u 5,5 %, resp. 0,6 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. Většina infekcí byla lehkých až středně závažných a pacienti reagovali na úvodní standardní léčebné opatření a vzácně došlo k přerušení léčby dapagliflozinem. Tyto infekce byly častější u žen (8,4 %, resp. 1,2 % pro dapagliflozin, resp. placebo) a u subjektů s infekcí v anamnéze byla vyšší pravděpodobnost rekurence infekce.

Ve studii DECLARE byl počet pacientů se závažnými nežádoucími příhodami genitálních infekcí malý a vyvážený: 2 pacienti v každé skupině s dapagliflozinem a placebem.

Ve studii DAPA-CKD byli ve skupině s dapagliflozinem 3 (0,1 %) pacienti se závažnými nežádoucími účinky genitálních infekcí a žádný ve skupině s placebem. Ve skupině s dapagliflozinem byli 3 (0,1 %) pacienti s nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby v důsledku genitálních infekcí a žádný ve skupině s placebem. Závažné nežádoucí účinky genitálních infekcí nebo nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby v důsledku genitálních infekcí nebyly hlášeny u žádných pacientů bez diabetu.

U dapagliflozinu byly současně s genitálními infekcemi hlášeny případy fimózy/získané fimózy a v některých případech byla nutná obřízka.

Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)

U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly po uvedení na trh hlášeny případy Fournierovy gangrény (viz bod 4.4).

Ve studii DECLARE se 17160 pacienty s diabetem mellitem 2. typu a mediánem doby expozice 48 měsíců bylo hlášeno celkem 6 případů Fournierovy gangrény, jeden ve skupině léčené dapagliflozinem a 5 ve skupině s placebem.

Hypoglykemie

Frekvence hypoglykemie závisela na typu základní léčby používané v klinických studiích s diabetem mellitem.

Ve studiích s dapagliflozinem v monoterapii, při přidání k metforminu nebo při přidání k sitagliptinu (s metforminem nebo bez metforminu) byla frekvence menších hypoglykemických epizod v léčebných skupinách podobná (<5 %), včetně placeba až do 102 týdnů léčby. Větší hypoglykemické příhody byly v rámci všech studií méně časté a srovnatelné ve skupinách léčených dapagliflozinem nebo placebem. Ve studiích se současným podáváním derivátu sulfonylmočoviny a/nebo inzulínu byla vyšší frekvence hypoglykemie (viz bod 4.5).

Ve studii, ve které byl dapagliflozin přidán ke glibepridu, byly menší hypoglykemické epizody v týdnech 24 a 48 častěji hlášeny ve skupině léčené 10 mg dapagliflozinu plus glibeprid (6,0 %, resp. 7,9 %) než ve skupině placebo plus glibeprid (2,1 %, resp. 2,1 %).

Ve studii, ve které byl dapagliflozin přidán k inzulínu, byly závažné hypoglykemické epizody hlášeny u 0,5 %, resp. 1,0 % subjektů léčených 10 mg dapagliflozinu plus inzulín v týdnu 24, resp. týdnu 104 a u 0,5 % subjektů, kterým bylo podáváno placebo plus inzulín v týdnu 24, resp. 104. Menší hypoglykemické epizody v týdnu 24, resp. 104 byly hlášeny u 40,3 %, resp. 53,1 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg plus inzulín a u 34,0 %, resp. 41,6 % subjektů, kterým bylo podáváno placebo plus inzulín.

Ve studii, ve které byl dapagliflozin přidán k metforminu a derivátu sulfonylmočoviny po dobu až 24 týdnů, nebyly hlášeny žádné epizody závažné hypoglykemie. Menší hypoglykemické epizody byly hlášeny u 12,8 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg plus metformin a derivát sulfonylmočoviny, a u 3,7 % subjektů, kterým bylo podáváno placebo plus metformin a derivát sulfonylmočoviny.

Ve studii DECLARE nebylo pozorováno zvýšené riziko závažné hypoglykemie při léčbě dapagliflozinem ve srovnání s placebem. Závažné příhody hypoglykemie byly hlášeny u 58 (0,7 %) pacientů léčených dapagliflozinem a u 83 (1,0 %) pacientů léčených placebem.

Ve studii DAPA-CKD byly závažnější příhody hypoglykemie hlášeny u 14 (0,7 %) pacientů ve skupině s dapagliflozinem a u 28 (1,3 %) pacientů ve skupině s placebem a tyto příhody byly pozorovány pouze u pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu.

Objemová deplece

V souhrnné analýze 13 bezpečnostních studií byly nežádoucí účinky s podezřením na objemovou depleci (zahrnující hlášení dehydratace, hypovolémie nebo hypotenze) hlášeny u 1,1 %, resp. 0,7 % subjektů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg, resp. placebo. Závažné nežádoucí účinky se objevily u <0,2 % subjektů a byly stejnoměrně rozdělené mezi dapagliflozin 10 mg a placebo (viz bod 4.4).

Ve studii DECLARE byl počet příhod s podezřením na objemovou depleci mezi léčebnými skupinami vyvážený: 213 (2,5 %), resp. 207 (2,4 %) ve skupinách s dapagliflozinem, resp. s placebem. Závažné nežádoucí příhody byly hlášeny u 81 pacientů (0,9 %), resp. u 70 pacientů (0,8 %) ve skupině s dapagliflozinem, resp. Placebem. Příhody byly obecně vyvážené mezi léčebnými skupinami a v rámci podskupin věk, užívání diuretik, krevní tlak a užívání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I)/blokátorů receptorů typu 1 pro angiotensin II (ARB). U pacientů s výchozí hodnotou eGFR <60 ml/min/1,73 m² bylo 19 závažných příhod podezřelých z objemové deplece ve skupině s dapagliflozinem a 13 příhod ve skupině s placebem.

Ve studii DAPA-CKD byla suspektní objemová deplece hlášena u 120 pacientů (5,6 %) ve skupině s dapagliflozinem a u 84 pacientů (3,9 %) ve skupině s placebem. Ve skupině s dapagliflozinem bylo se závažnými projevy suspektní objemové deplece 16 pacientů (0,7 %) a ve skupině s placebem jich bylo 15 (0,7 %).

Diabetická ketoacidóza u pacientů s diabetem mellitem 2. typu

Ve studii DECLARE se střední dobou expozice 48 měsíců, byly hlášeny příhody DKA u 27 pacientů ve skupině léčené 10 mg dapagliflozinu a u 12 pacientů ve skupině s placebem. Příhody se vyskytovaly rovnoměrně po celou dobu studie. Z 27 pacientů s příhodami DKA ve skupině s dapagliflozinem bylo v čase příhody 22 pacientů léčeno současně inzulinem. Spouštěcí faktory pro DKA byly očekávané pro populaci s diabetem mellitem 2. typu (viz bod 4.4).

Ve studii DAPA-CKD nebyl hlášen žádný případ DKA ve skupině pacientů s dapagliflozinem a byly hlášeny případy DKA u 2 pacientů s diabetem mellitem 2. typu ve skupině s placebem.

Infekce močových cest

V souboru bezpečnostních dat z 13 studií byly infekce močových cest častěji hlášeny u dapagliflozinu 10 mg ve srovnání s placebem (4,7 %, resp. 3,5 %; viz bod 4.4). Většina infekcí byla lehká až středně závažná a subjekty hodnocení reagovaly na úvodní podávání standardní léčby a vzácně došlo k přerušení léčby dapagliflozinem. Tyto infekce byly častější u žen a u subjektů s předchozí anamnézou byla vyšší pravděpodobnost rekurence infekce.

Ve studii DECLARE byly hlášeny závažné příhody infekcí močových cest méně často u dapagliflozinu 10 mg ve srovnání s placebem, 79 (0,9 %) příhod, resp. 109 (1,3 %) příhod.

Ve studii DAPA-CKD byly u 29 pacientů (1,3 %) hlášeny závažné nežádoucí příhody infekcí močových cest ve skupině s dapagliflozinem a u 18 pacientů (0,8 %) ve skupině s placebem. Ve skupině s dapagliflozinem bylo 8 pacientů (0,4 %), u kterých infekce močových cest vedla k přerušení léčby a ve skupině s placebem byly tyto případy hlášeny u 3 pacientů (0,1 %). Počty pacientů bez diabetu, kteří hlásili závažné nežádoucí příhody infekcí močových cest nebo nežádoucích příhod vedoucích k ukončení léčby kvůli infekcím močových cest, byly mezi léčebnými skupinami podobné (6 [0,9 %] oproti 4 [0,6 %] pro závažné nežádoucí příhody a 1 [0,1 %] oproti 0 u nežádoucích příhod vedoucích k ukončení léčby ve skupinách s dapagliflozinem, resp. s placebem).

Zvýšený kreatinin

Nežádoucí účinky související se zvýšeným kreatininem byly seskupeny (např. snížená renální clearance kreatininu, porucha funkce ledvin, zvýšený kreatinin v krvi a snížená rychlost glomerulární filtrace). V souboru bezpečnostních dat z 13 studií byly takto seskupené reakce hlášeny u 3,2 %, resp. 1,8 % pacientů, kterým byl podáván dapagliflozin 10 mg, resp. Placebo. U pacientů s normální funkcí ledvin nebo lehkou poruchou funkce ledvin (výchozí hodnota eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) bylo toto seskupení reakcí hlášeno u 1,3 %, resp. 0,8 % pacientů, kteří užívali dapagliflozin 10 mg, resp. Placebo. Tyto reakce byly častější u pacientů s výchozí hodnotou eGFR ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % u 10 mg dapagliflozinu oproti 9,3 % u placeba).

Další vyšetření pacientů, u kterých se projeví renální nežádoucí účinky, prokázalo, že u většiny z nich došlo ke změně sérového kreatininu ≤ 44 mikromolů/l ($\leq 0,5$ mg/dl) proti výchozí hodnotě. Tento vzestup kreatininu byl obvykle přechodný v průběhu probíhající léčby nebo reverzibilní po přerušení léčby.

Ve studii DECLARE, zahrnující starší pacienty a pacienty s poruchou funkce ledvin (eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m²), klesala hodnota eGFR v čase v obou léčebných skupinách. Po 1 roce byla průměrná hodnota eGFR mírně nižší a po 4 letech byla průměrná hodnota eGFR mírně vyšší ve skupině s dapagliflozinem ve srovnání se skupinou s placebem.

Ve studii DAPA-CKD se v průběhu času snižovala hodnota eGFR jak ve skupině s dapagliflozinem, tak ve skupině s placebem. Počáteční pokles (den 14) průměrné hodnoty eGFR byl -4,0 ml/min/1,73 m² ve skupině s dapagliflozinem a -0,8 ml/min/1,73 m² ve skupině s placebem.

Po 28 měsících byla změna eGFR od výchozí hodnoty -7,4 ml/min/1,73 m² ve skupině s dapagliflozinem a -8,6 ml/min/1,73 m² ve skupině s placebem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné informace o předávkování fixní kombinací sitagliptinu/dapagliflozinu. V případě předávkování je třeba zahájit vhodnou podpůrnou léčbu dle klinického stavu pacienta. Je vhodné použít obvyklá podpůrná opatření, např. odstranit nevstřebaný materiál z gastrointestinálního traktu, provést klinické sledování (včetně elektrokardiogramu) a v případě potřeby zahájit podpůrnou léčbu.

Sitagliptin

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 dnů a v dávkách 400 mg za den podávaných po dobu až 28 dnů pozorovány žádné na dávce závislé nežádoucí účinky.

Sitagliptin je v malé míře dialyzovatelný. V klinických studiích se během 3 až 4hodinové hemodialýzy z organismu odstranilo přibližně 13,5 % dávky. Pokud je to z klinického hlediska vhodné, lze uvažovat o prodloužené hemodialýze. Není známo, zda lze sitagliptin dialyzovat peritoneální dialýzou.

Dapagliflozin

Dapagliflozin nevykazuje žádnou toxicitu u zdravých subjektů po podání jednorázových perorálních dávek až 500 mg (50násobek maximální doporučené dávky pro člověka). Subjekty měly detekovatelnou glukosu v moči po dobu závislou na podané dávce (alespoň 5 dnů po podání dávky 500 mg), nebyla hlášena dehydratace, hypotenze nebo elektrolytová nerovnováha ani žádný klinicky významný vliv na QTc interval. Výskyt hypoglykemie byl podobný jako u placeba. V klinických studiích u zdravých dobrovolníků a subjektů s diabetem mellitem 2. typu, kterým byly podávány dávky až 100 mg (10násobek doporučené denní dávky pro člověka) jednou denně po dobu 2 týdnů byl výskyt hypoglykemie mírně vyšší než u placeba a bez závislosti na podávané dávce. Frekvence nežádoucích příhod včetně dehydratace nebo hypotenze byla podobná jako u placeba a nebyly zjištěny žádné na dávce závislé klinicky významné změny laboratorních hodnot včetně sérových elektrolytů a biomarkerů funkce ledvin. Odstranění dapagliflozinu hemodialýzou nebylo studováno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii diabetu, kombinace perorálních antidiabetik

ATC kód: A10BD29

Mechanismus účinku

Přípravek Opventi kombinuje sitagliptin a dapagliflozin s komplementárními mechanismy účinku s cílem zlepšit kontrolu glykemie. Sitagliptin prostřednictvím selektivní inhibice dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4) zvyšuje glukosou zprostředkovanou sekreci inzulínu (inkretinový efekt). Dapagliflozin, selektivní inhibitor sodíko-glukosového kotransportéru 2 (SGLT2), inhibuje reabsorpci glukosy v ledvinách nezávisle na inzulínu. Účinky obou léčivých přípravků jsou regulovány hladinou glukosy v plazmě.

Sitagliptin patří do skupiny perorálních antidiabetik nazývaných inhibitory DPP-4.

Zlepšení kontroly glykemie pozorované u sitagliptinu může být zprostředkováno zvýšením hladin aktivních inkretinových hormonů. Inkretinové hormony, včetně glukagonu podobného peptidu-1 (GLP-1) a glukoso-dependentního inzulínotropního polypeptidu (GIP), jsou uvolňovány střevem během dne a jejich hladiny se zvyšují v reakci na jídlo. Inkretiny jsou součástí endogenního systému zapojeného do fyziologické regulace glukosové homeostázy. Pokud jsou koncentrace glukosy v krvi normální nebo zvýšené, GLP-1 a GIP zvyšují syntézu a uvolňování inzulínu z beta buněk pankreatu intracelulárními signálními drahami zahrnujícími cyklický AMP.

Dapagliflozin je vysoce účinný (K_i : 0,55 nM), selektivní a reverzibilní inhibitor sodíko-glukosového kotransportéru 2 (SGLT2). Dapagliflozin blokuje reabsorpci filtrované glukosy z proximálního renálního tubulu, čímž účinně snižuje hladinu glukosy v krvi způsobem závislým na glukose i nezávislým na inzulínu. Dapagliflozin zlepšuje hladiny glukosy v plazmě nalačno i po jídle snížením reabsorpce glukosy ledvinami, což vede k vylučování glukosy močí. Toto vylučování glukosy (glukuretický účinek) je pozorováno po první dávce, je kontinuální po celou dobu 24hodinového dávkovacího intervalu a přetrvává po celou dobu léčby. Množství glukosy odstraněné ledvinami tímto mechanismem závisí na koncentraci glukosy v krvi a GFR. U subjektů s normální hladinou glukosy v krvi má tedy dapagliflozin nízkou tendenci vyvolávat hypoglykémii. Dapagliflozin nenarušuje normální endogenní produkci glukosy v reakci na hypoglykémii. Dapagliflozin působí nezávisle na sekreci inzulínu a jeho působení. V klinických studiích s dapagliflozinem bylo pozorováno zlepšení hodnocení homeostázového modelu funkce beta buněk (HOMA beta-cell). SGLT2 je selektivně exprimován v ledvinách. Dapagliflozin neinhibuje jiné transportéry glukosy důležité pro transport glukosy do periferních tkání a je více než 1400krát selektivnější pro SGLT2 oproti SGLT1, hlavnímu transportéru ve střevě zodpovědnému za absorpci glukosy.

Inhibice SGLT2 dapagliflozinem snižuje reabsorpci glukosy z glomerulárního filtrátu v proximálním renálním tubulu při souběžném snížení reabsorpce sodíku, což má za následek vylučování glukosy močí a osmotickou diurézu. Dapagliflozin proto zvyšuje přísun sodíku do distálního tubulu, který zvyšuje tubulo-glomerulární zpětnou vazbu a snižuje intraglomerulární tlak. To v kombinaci s osmotickou diurézou vede ke snížení objemového přetížení, snížení krevního tlaku a snížení předtížení (preload) i dotížení (afterload), což může mít příznivý vliv na remodelaci srdce a diastolickou funkci a zachování funkce ledvin. Přínosy dapagliflozinu pro srdce a ledviny nezávisí pouze na snížení glykemie. Mezi další účinky patří zvýšení hematokritu a snížení tělesné hmotnosti.

Farmakodynamické účinky

Léčba inhibitory GLP-1 nebo DPP-4 u zvířecích modelů diabetu 2. typu prokázala zlepšení reakce beta buněk na glukosu a stimulaci biosyntézy a uvolňování inzulínu. Při vyšších hladinách inzulínu se zvyšuje příjem glukosy v tkáních. GLP-1 navíc snižuje sekreci glukagonu z alfa buněk pankreatu. Snížené koncentrace glukagonu spolu s vyššími hladinami inzulínu vedou ke snížené produkci glukosy v játrech, což má za následek pokles hladiny glukosy v krvi. Účinky GLP-1 a GIP jsou závislé na glukose, takže při nízkých koncentracích glukosy v krvi se nepozoruje stimulace uvolňování inzulínu a potlačení sekrece glukagonu GLP-1. U GLP-1 i GIP se stimulace uvolňování inzulínu zvyšuje, když hladina glukosy stoupne nad normální koncentrace. GLP-1 dále nenarušuje normální reakci glukagonu na hypoglykémii. Aktivita GLP-1 a GIP je omezena enzymem DPP-4, který rychle hydrolyzuje inkretinové hormony za vzniku neaktivních metabolitů. Sitagliptin zabraňuje hydrolýze

inkretinových hormonů pomocí DPP-4, čímž zvyšuje plazmatické koncentrace aktivních forem GLP-1 a GIP. Zvýšením hladin aktivních inkretinů sitagliptin zvyšuje uvolňování inzulínu a snižuje hladiny glukagonu způsobem závislým na glukose. U pacientů s diabetem 2. typu s hyperglykemií vedou tyto změny hladin inzulínu a glukagonu k nižším hladinám hemoglobinu A1c (HbA1c) a nižším koncentracím glukosy nalačno a po jídle. Mechanismus účinku sitagliptinu závislý na glukose se liší od mechanismu účinku derivátů sulfonfylmočoviny, které zvyšují sekreci inzulínu i při nízkých hladinách glukosy a mohou vést k hypoglykemii u pacientů s diabetem 2. typu i u zdravých jedinců. Sitagliptin je silný a vysoce selektivní inhibitor enzymu DPP-4 a v terapeutických koncentracích neinhibuje blízké příbuzné enzymy DPP-8 nebo DPP-9.

Glukuretický účinek dapagliflozinu je pozorován po první dávce, je kontinuální po celý 24hodinový dávkovací interval a přetrvává po celou dobu léčby. U zdravých dobrovolníků a u pacientů s diabetem 2. typu bylo pozorováno zvýšené vylučování glukosy močí po podání dapagliflozinu. U jedinců s diabetem mellitem 2. typu bylo vyloučeno přibližně 70 g glukosy do moči za den (odpovídající 280 kcal/den) po podávání dapagliflozinu 10 mg denně po dobu 12 týdnů. U jedinců s diabetem mellitem 2. typu, kterým byl podáván dapagliflozin v dávce 10 mg/den po dobu až 2 let, byly pozorovány známky trvalého vylučování glukosy. Přechodně (po dobu 3-7 dnů) bylo zvýšeno též vylučování kyseliny močové do moči a bylo doprovázeno trvalým snížením sérové koncentrace kyseliny močové. Po 24 týdnech bylo snížení sérové koncentrace kyseliny močové v rozmezí -48,3 až -18,3 mikromolů/l (-0,87 až -0,33 mg/dl).

Klinická účinnost a bezpečnost

Diabetes mellitus 2. typu

Účinnost a bezpečnost dapagliflozinu jako přídatné terapie u pacientů s diabetem 2. typu, kteří nebyli dostatečně kompenzováni inhibitorem dipeptidylpeptidázy-4 s metforminem nebo bez něj, je podpořena publikovanou 24týdenní, multicentrickou, randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studií fáze 3 s paralelními skupinami a 24týdenním zaslepeným prodloužením. Čtyři sta padesát dva pacienti byli randomizováni¹ do skupin s dapagliflozinem 10 mg/den nebo placebem přidaným k sitagliptinu (100 mg/den) ± metformin (≥1 500 mg/den). Ve 24. týdnu dapagliflozin významně snížil průměrné hladiny HbA1c (-0,5 % [-4,9 mmol/mol]) oproti placebu (0,0 % [+0,4 mmol/mol]). Dapagliflozin snížil tělesnou hmotnost oproti placebu (-2,1 oproti -0,3 kg) a snížil hladiny HbA1c u pacientů s výchozími hodnotami ≥8,0 % (-0,8 % [-8,7 mmol/mol] oproti 0,0 % [0,3 mmol/mol]) a hladinami glukosy v plazmě nalačno (-24,1 mg/dl [-1,3 mmol/l] oproti 3,8 mg/dl [0,2 mmol/l]). Podobné výsledky byly pozorovány i při samostatné analýze dat pro každou skupinu (při základní terapii metforminem). Účinek na glykemii a tělesnou hmotnost pozorovaný ve 24. týdnu přetrvával až do 48. týdne. Změny systolického krevního tlaku oproti výchozímu stavu v 8. týdnu se mezi léčebnými skupinami významně nelišily. Během 48 týdnů bylo u pacientů užívajících dapagliflozin méně případů ukončení léčby nebo nutnosti záchranné léčby z důvodu nedosažení glykemických cílů ve srovnání s placebem. Nežádoucí účinky byly mezi skupinami vyvážené a míra ukončení léčby byla nízká. V 48. týdnu byly známky a příznaky naznačující genitální infekce častější u dapagliflozinu (9,8 %) než u placeba (0,4 %). Známky a příznaky naznačující infekci močových cest byly mezi dapagliflozinem (6,7 %) a placebem (6,2 %) vyvážené.

Studie kardiiovaskulární bezpečnosti TECOS

Studie TECOS byla randomizovaná studie, do níž bylo celkem zařazeno 14671 pacientů (populace Intention-to-Treat) s HbA1c mezi ≥6,5 až 8,0 % a s potvrzeným kardiiovaskulárním onemocněním. Pacientům byl podáván sitagliptin (7332 pacientů) v dávce 100 mg denně (nebo 50 mg denně, pokud byla výchozí eGFR ≥30 a <50 ml/min/1,73 m²) nebo placebo (7339 pacientů) přidané k běžné léčbě se zaměřením na regionální standardní hladiny HbA1c a na kardiiovaskulární rizikové faktory. Pacienti s eGFR <30 ml/min/1,73 m² do studie nemohli být zařazeni. Populace zařazená do studie zahrnovala 2 004 pacientů ve věku ≥75 let a 3324 pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR <60 ml/min/1,73 m²).

V průběhu studie byl celkový odhadovaný průměrný (SD) rozdíl v HbA1c mezi skupinami se sitagliptinem a placebem 0,29 % (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27); p<0,001.

¹ Ze 452 randomizovaných pacientů bylo 451 léčeno a 447 bylo zahrnuto do kompletní analýzy.

Primárním kardiovaskulárním cílovým parametrem byl složený parametr (kompozit) prvního výskytu kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris. Sekundární kardiovaskulární cílové parametry zahrnovaly první výskyt kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody; první výskyt jednotlivých složek primárního složeného parametru; úmrtnost ze všech příčin; a hospitalizace pro městnavé srdeční selhání.

Po mediánu následného sledování 3 roky sitagliptin, pokud byl přidán k běžné léčbě, nezvýšil riziko závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod ani riziko hospitalizace pro srdeční selhání ve srovnání s obvyklou léčbou bez sitagliptinu u pacientů s diabetem 2. typu (tabulka 2).

Tabulka 2: Míra složených kardiovaskulárních výsledků a klíčových sekundárních výsledků

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

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

[†] Na základě Coxova modelu stratifikovaného podle regionu. Pro složené cílové parametry odpovídají p-hodnoty testu non-inferiority, který měl ukázat, že poměr rizik (hazard ratio) je nižší než 1,3. Pro všechny ostatní cílové parametry odpovídá p-hodnota testu rozdílu v poměru rizik (hazard ratio).

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

Vliv dapagliflozinu na kardiovaskulární příhody (DECLARE)

Vliv dapagliflozinu na kardiovaskulární příhody (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events - DECLARE*) byla mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie provedená za účelem zjištění vlivu dapagliflozinu na kardiovaskulární výsledky („outcomes“) ve srovnání s placebem, když byl dapagliflozin přidán k současné základní léčbě. Všichni pacienti měli diabetes mellitus 2. typu a buď alespoň dva další kardiovaskulární rizikové faktory (věk ≥ 55 let u mužů nebo ≥ 60 let u žen a jeden nebo více z následujících faktorů: dyslipidemie, hypertenze nebo současné užívání tabáku), nebo prokázané kardiovaskulární onemocnění.

Ze 17160 randomizovaných pacientů mělo 6974 (40,6 %) prokázané kardiovaskulární onemocnění a 10186 (59,4 %) nemělo prokázané kardiovaskulární onemocnění. 8582 pacientů bylo randomizováno do ramene s dapagliflozinem 10 mg a 8578 do ramene s placebem a byli sledováni po dobu 4,2 let (medián).

Průměrný věk studované populace byl 63,9 let, 37,4 % tvořily ženy. Celkem 22,4 % mělo diabetes po dobu ≤ 5 let, průměrná doba trvání diabetu byla 11,9 let. Průměrný HbA1c byl 8,3 % a průměrná hodnota BMI byla 32,1 kg/m².

Na začátku studie mělo 10,0 % pacientů anamnézu srdečního selhání. Průměrná eGFR byla 85,2 ml/min/1,73 m², 7,4 % pacientů mělo eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a 30,3 % pacientů mělo mikro – nebo makroalbuminurii (UACR ≥ 30 až ≤ 300 mg/g, respektive > 300 mg/g).

Většina pacientů (98 %) užívala na začátku studie jeden nebo více diabetických léčivých přípravků, včetně metforminu (82 %), inzulinu (41 %) a derivátů sulfonylmočoviny (43 %).

Primárními cílovými parametry byly doba do první příhody kompozitu kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu nebo ischemické cévní mozkové příhody (MACE) a doba do první příhody kompozitu hospitalizace pro srdeční selhání nebo kardiovaskulární úmrtí. Sekundárními cílovými parametry byly složený cílový parametr renální funkce a mortalita ze všech příčin.

Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody

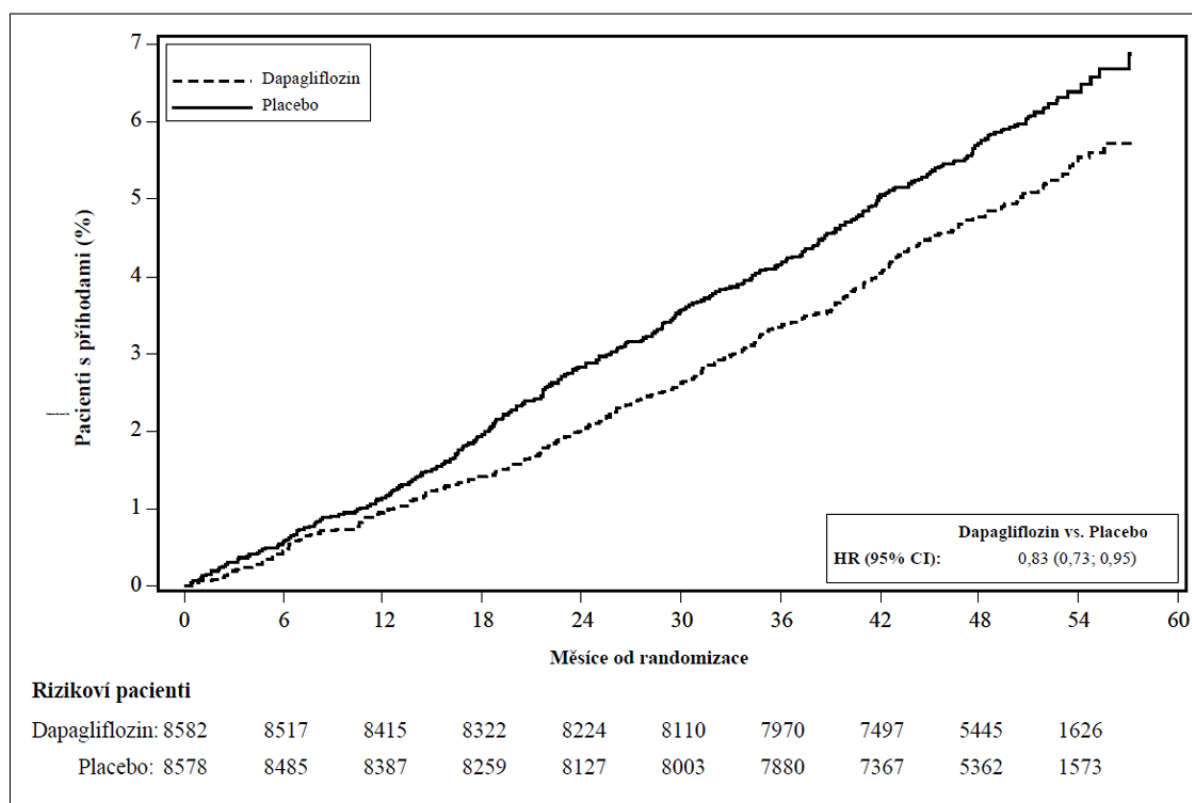
Dapagliflozin 10 mg prokázal non-inferioritu oproti placebu v kompozitu kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu nebo ischemické cévní mozkové příhody (jednostranné $p < 0,001$).

Srdeční selhání nebo kardiovaskulární úmrtí

Dapagliflozin 10 mg prokázal superioritu oproti placebu v prevenci kompozitu hospitalizace pro srdeční selhání nebo kardiovaskulární úmrtí (obrázek 1). Rozdíl v léčebném účinku byl způsoben hospitalizací pro srdeční selhání, bez rozdílu v kardiovaskulárním úmrtí (obrázek 2).

Léčebný přínos dapagliflozinu oproti placebu byl pozorován jak u pacientů s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním, tak i bez něj, se srdečním selháním na začátku studie i bez něj, a byl konzistentní napříč klíčovými podskupinami, včetně věku, pohlaví, funkce ledvin (eGFR) a regionu.

Obrázek 1: Doba do první hospitalizace pro srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin

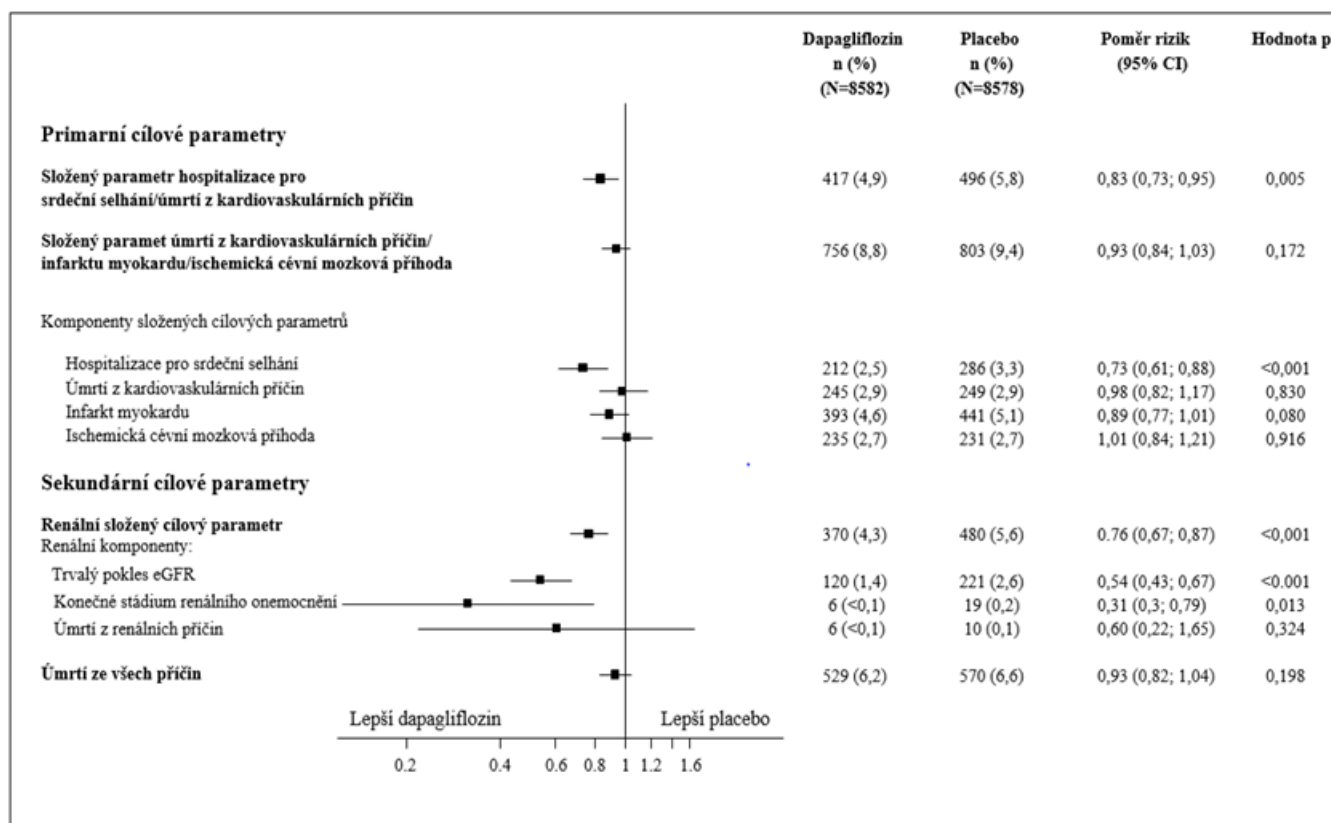


Rizikové pacienti zahrnují počet ohrožených pacientů na začátku sledovaného období.

HR=poměr rizik, CI=interval spolehlivosti.

Výsledky primárních a sekundárních cílových parametrů jsou zobrazeny na obrázku 2. Superiorita dapagliflozinu oproti placebo nebyla prokázána u MACE ($p=0,172$). Složený cílový parametr renálních funkcí a mortalita ze všech příčin proto nebyly testovány jako součást konfirmačního testovacího postupu.

Obrázek 2: Vliv léčby na primární složené cílové parametry a jejich komponenty, resp. sekundární cílové parametry a jejich komponenty



Složený renální cílový parametr definovaný jako: trvale potvrzený pokles ≥ 40 % eGFR na eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a/nebo konečné stádium onemocnění ledvin (dialýza ≥ 90 dnů nebo transplantace ledvin, potvrzená hodnota eGFR < 15 ml/min/1,73 m² trvale) a/nebo úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin.

Hodnoty p jsou oboustranné. Hodnoty p pro sekundární složené renální cílové parametry a jednotlivé komponenty jsou nominální. Doba do první příhody byla analyzována v modelu proporcionálních rizik dle Coxe. Počet prvních příhod pro jednotlivé komponenty je skutečný počet prvních příhod pro každou komponentu a nepřítá se k počtu příhod v složeném cílovém parametru.

CI=interval spolehlivosti.

Nefropatie

Dapagliflozin snížil výskyt příhod složeného parametru potvrzeného trvalého poklesu eGFR, konečného stadia onemocnění ledvin a úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin. Rozdíl mezi skupinami byl způsoben snížením výskytu příhod z renálních příčin; trvalým poklesem eGFR, konečným stadiem onemocnění ledvin a úmrtím z renálních příčin (obrázek 2).

Poměr rizik (HR) pro dobu do nefropatie (trvalý pokles eGFR, konečné stádium onemocnění ledvin a úmrtí z renální příčiny) byl 0,53 (95% CI 0,43; 0,66) pro dapagliflozin ve srovnání s placebem.

Dále dapagliflozin snížil nový výskyt trvalé albuminurie (HR 0,79 [95% CI 0,72; 0,87]) a vedl k větší regresi makroalbuminurie (HR 1,82 [95% CI 1,51; 2,20]) ve srovnání s placebem.

Porucha funkce ledvin

Středně těžká porucha funkce ledvin CKD 3A (eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m²)

Dapagliflozin

Účinnost dapagliflozinu byla hodnocena ve studii zaměřené na pacienty s diabetem s eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m², kteří měli nedostatečnou kontrolu glykemie při obvyklé péči. Léčba dapagliflozinem vedla ke snížení HbA_{1c} a tělesné hmotnosti ve srovnání s placebem (tabulka 3).

Tabulka 3. Výsledky placebem kontrolované studie dapagliflozinu u pacientů s diabetem s eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m² ve 24. týdnu

	Dapagliflozin^a 10 mg	Placebo^a
N^b	159	161
HbA1c (%)		
Výchozí hodnota (průměr)	8,35	8,03
Změna od výchozí hodnoty ^b	-0,37	-0,03
Rozdíl od placeba ^b	-0,34*	
(95% CI)	(-0,53, -0,15)	
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota (průměr)	92,51	88,30
Procentuální změna od výchozí hodnoty ^c	-3,42	-2,02
Rozdíl v procentuální změně od placeba ^c	-1,43*	
(95% CI)	(-2,15, -0,69)	

^a Metformin nebo metformin-hydrochlorid byly součástí obvyklé péče u 69,4 %, resp. 64,0 % pacientů na dapagliflozinu, resp. Placebu.

^b Průměr nejmenších čtverců upravený na výchozí hodnotu.

^c Odvozeno od průměru nejmenších čtverců upravených na výchozí hodnotu.

* $p < 0,001$

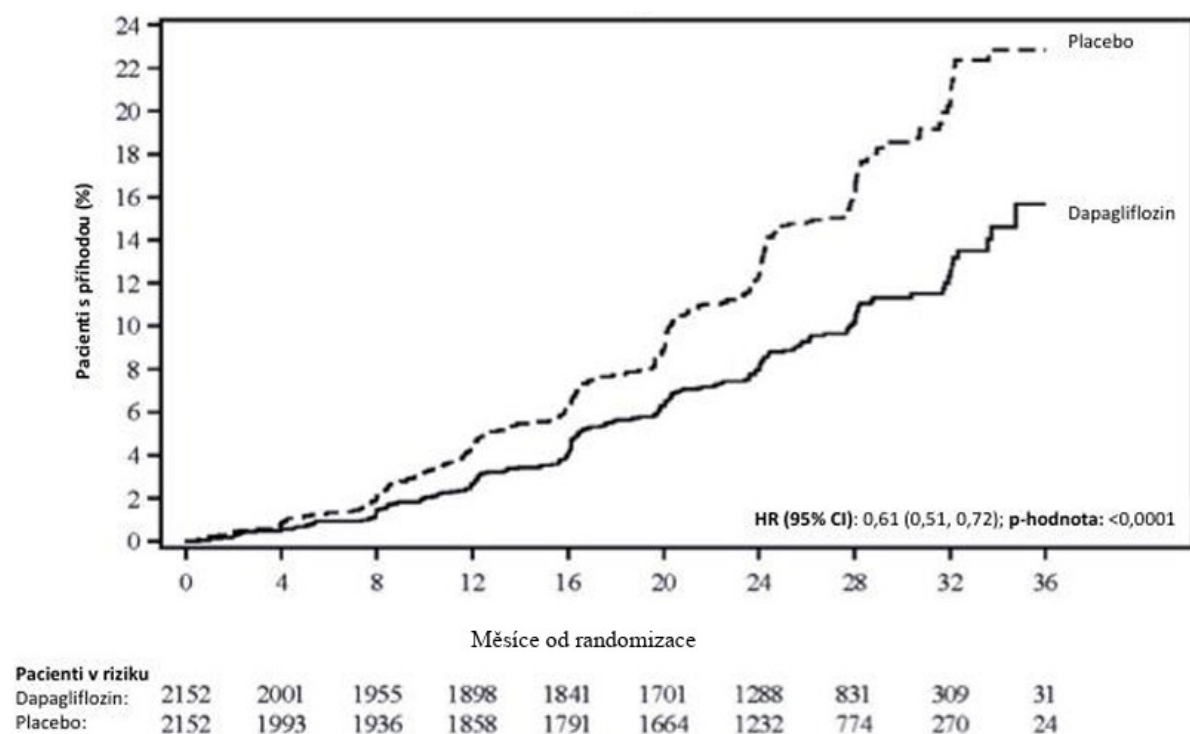
Účinky dapagliflozinu na renální a kardiovaskulární výsledky u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Studie hodnotící účinek dapagliflozinu na renální výsledky a kardiovaskulární mortalitu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (DAPA-CKD) byla mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) s eGFR ≥ 25 až < 75 ml/min/1,73 m² a albuminurií (UACR ≥ 200 a ≤ 5000 mg/g) ke stanovení účinku dapagliflozinu ve srovnání s placebem, pokud se přidá k základní standardní léčbě, na výskyt složeného cílového parametru $\geq 50\%$ trvalého poklesu eGFR, onemocnění ledvin v konečném stadiu (ESKD), (definované jako trvalý eGFR < 15 ml/min/1,73 m², léčba chronickou dialýzou nebo transplantace ledvin), kardiovaskulární nebo renální úmrtí.

Z 4304 pacientů bylo 2152 randomizováno do skupiny s dapagliflozinem 10 mg a 2152 do skupiny s placebem a sledováno s mediánem 28,5 měsíce. Léčba pokračovala, pokud eGFR během studie poklesl na hladinu pod 25 ml/min/1,73 m² a mohla pokračovat v případech, kdy byla nutná dialýza. Průměrný věk studované populace byl 61,8 let, 66,9 % bylo mužů. Na začátku byla průměrná hodnota eGFR 43,1 ml/min/1,73 m² a střední hodnota UACR byla 949,3 mg/g, 44,1 % pacientů mělo eGFR 30 až < 45 ml/min/1,73 m² a 14,5 % mělo eGFR < 30 ml/min/1,73 m². 67,5 % pacientů mělo diabetes mellitus 2. typu. Pacienti byli na terapii standardní péčí (SOC); 97,0 % pacientů bylo léčeno inhibátorem angiotensin konvertujícího enzymu (ACEi) nebo blokátorem receptoru pro angiotensin (ARB).

Studie byla z hlediska účinnosti před plánovanou analýzou na základě doporučení nezávislého výboru pro monitorování údajů předčasně zastavena. Dapagliflozin byl superiorní v porovnání s placebem v prevenci primárního složeného cílového parametru z $\geq 50\%$ trvalého poklesu eGFR, dosažení konečného stadia onemocnění ledvin, kardiovaskulární nebo renální smrti. Na základě Kaplan-Meierova grafu pro dobu do prvního výskytu primárního složeného cílového parametru byl léčebný účinek evidentní počínaje čtvrtým měsícem a byl zachován až do konce studie (obrázek 3).

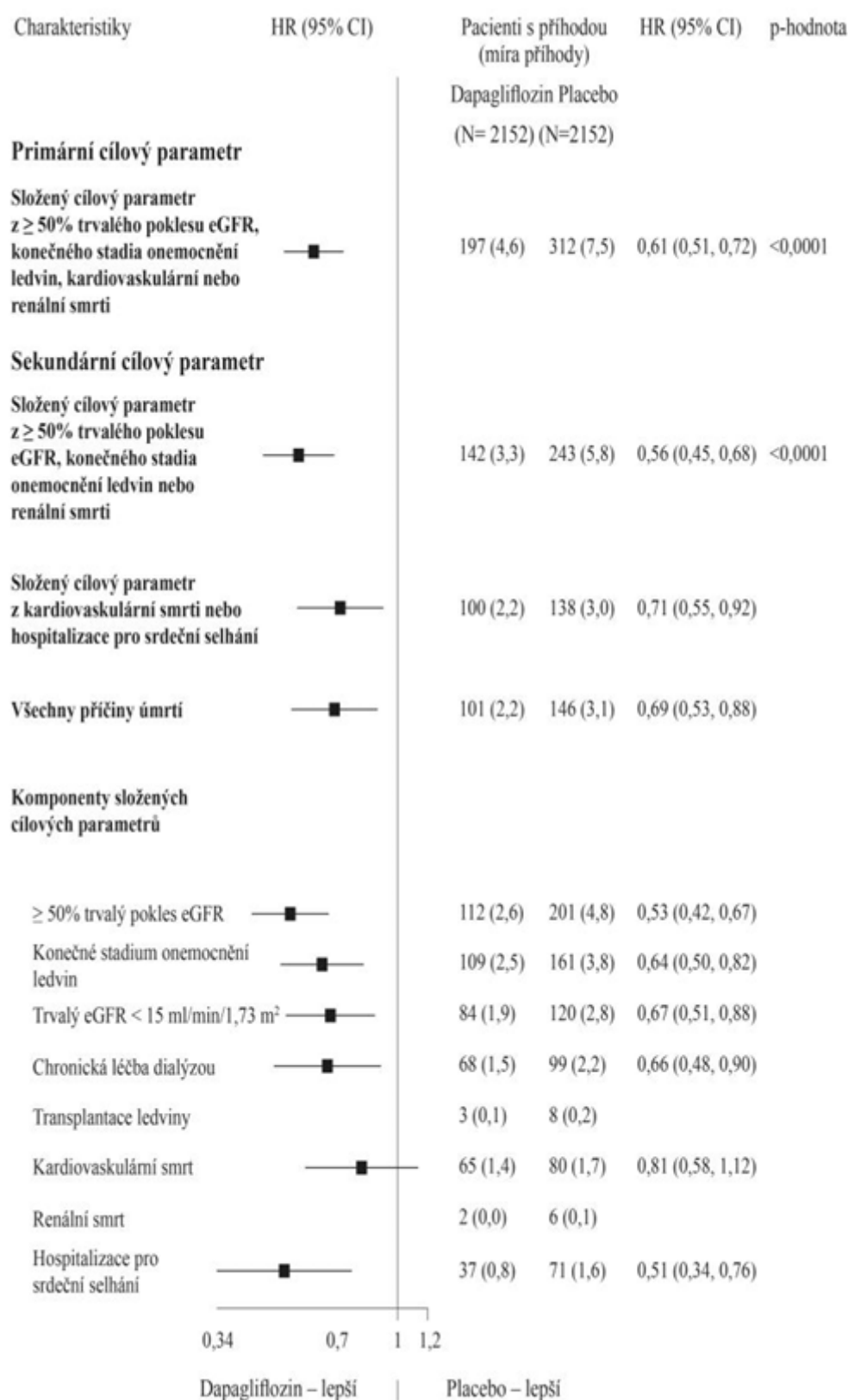
Obrázek 3: Doba do prvního výskytu primárního složeného cílového parametru, $\geq 50\%$ trvalý pokles eGFR, konečné onemocnění ledvin, kardiovaskulární nebo renální smrt



Pacienti s rizikem je počet pacientů s rizikem na počátku období.

Všechny čtyři složky primárního složeného cílového parametru individuálně přispěly k léčebnému účinku. Dapagliflozin také snížil výskyt složeného cílového parametru $\geq 50\%$ trvalého poklesu eGFR, konečného stadia onemocnění ledvin nebo smrti z renálních příčin a kombinovaného cílového parametru kardiovaskulární smrti a hospitalizace pro srdeční selhání. Léčba dapagliflozinem zlepšila celkové přežití u pacientů s chronickým onemocněním ledvin s významným snížením mortality ze všech příčin (obrázek 4).

Obrázek 4: Účinky léčby pro primární a sekundární složené cílové parametry, jejich jednotlivé složky a úmrtnost ze všech příčin



Počet prvních příhod pro jednotlivé komponenty je skutečný počet prvních příhod pro každou komponentu a nepřičítá se k počtu příhod ve složeném cílovém parametru. Míry výskytu jsou uvedeny jako počet subjektů s příhodou na 100 pacientoroků sledování. Odhady poměru rizik nejsou uvedeny pro podskupiny s celkovým počtem méně než 15 příhod, obě ramena dohromady.

Přínos léčby dapagliflozinem byl konzistentní u pacientů s chronickým onemocněním ledvin s diabetem mellitem 2. typu a bez něj. Dapagliflozin snížil výskyt primárního složeného cílového parametru $\geq 50\%$ trvalého poklesu eGFR, konečného stadia onemocnění ledvin, kardiovaskulární nebo renální smrti s HR 0,64 (95% CI 0,52; 0,79) u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a 0,50 (95 % CI 0,35; 0,72) u pacientů bez něj.

Přínos léčby dapagliflozinem oproti placebo v primárním cílovém parametru byl rovněž konzistentní napříč dalšími klíčovými podskupinami, včetně eGFR, věku, pohlaví a regionu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Opventi u všech podskupin pediatrické populace v léčbě diabetu 2. typu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bioekvivalence mezi přípravkem Opventi a jednotlivými tabletami sitagliptinu a dapagliflozinu byla prokázána po podání jednorázové dávky nalačno zdravým subjektům.

Následující tvrzení odrážejí farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek přípravku Opventi.

Sitagliptin

Následně po perorálním podání 100mg dávky zdravým subjektům byl sitagliptin rychle vstřebán, s vrcholem 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 užití sitagliptinu nemá vliv na farmakokinetiku, lze sitagliptin podávat spolu s jídlem nebo bez jídla.

Dapagliflozin

Dapagliflozin byl po perorálním podání rychle a dobře absorbován. Maximální plazmatické koncentrace dapagliflozinu (C_{max}) byly obvykle dosaženy v průběhu 2 hodin po podání nalačno. Geometrický průměr rovnovážných hodnot pro C_{max} , resp. AUC_t po podání dávky 10 mg dapagliflozinu jednou denně byl 158 ng/ml, resp. 628 ng·h/ml. Absolutní hodnota biologické dostupnosti po perorálním podání dávky 10 mg dapagliflozinu je 78 %. Podání s jídlem obsahujícím vysoký podíl tuků snížil hodnotu C_{max} dapagliflozinu až o 50 % a prodloužil T_{max} o přibližně 1 hodinu, ale neměl vliv na AUC ve srovnání s podáním nalačno. Tyto změny nejsou považovány za klinicky významné. Dapagliflozin lze tedy užívat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Sitagliptin

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

Dapagliflozin

Dapagliflozin se z přibližně 91 % váže na bílkoviny. Vazba na bílkoviny není ovlivněna různými onemocněními (např. porucha funkce ledvin nebo jater). Průměrný distribuční objem dapagliflozinu v rovnovážném stavu je 118 litrů.

Biotransformace

Sitagliptin

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

Po perorální dávce radioaktivně označeného [^{14}C]-sitagliptinu bylo přibližně 16 % radioaktivity vyloučeno 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.

Dapagliflozin

Dapagliflozin je extenzivně metabolizován, především za vzniku dapagliflozin 3-O-glukuronidu, který je neaktivním metabolitem. Dapagliflozin 3-O-glukuronid nebo jiné metabolity nepřispívají ke snižování hladiny glukosy. Tvorba dapagliflozin 3-O-glukuronidu je zprostředkována UGT1A9, enzymu, který je přítomen v ledvinách a játrech. Metabolismus zprostředkovaný CYP představuje u lidí minoritní metabolickou cestu.

Eliminace

Sitagliptin

Po podání perorální dávky radioaktivně označeného [^{14}C]-sitagliptinu zdravým subjektům bylo přibližně 100 % podané radioaktivity během jednoho týdne vyloučeno 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 transportéru organických aniontů 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 i substrátem P-glykoproteinu, který se může podílet na zprostředkovávání vylučování sitagliptinu ledvinami. Cyklosporin, který je inhibitorem P-glykoproteinu, však rychlost 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 ($\text{IC}_{50}=160\text{ }\mu\text{M}$) nebo P-glykoproteinem (až do $250\text{ }\mu\text{M}$). V klinické studii měl sitagliptin malý vliv na plazmatické koncentrace digoxinu, což ukazuje, že sitagliptin může být mírným inhibitorem P-glykoproteinu.

Dapagliflozin

Průměrný plazmatický terminální poločas ($t_{1/2}$) dapagliflozinu po jednorázovém perorálním podání 10 mg dapagliflozinu zdravým subjektům byl 12,9 hodiny. Průměrná celková systémová clearance dapagliflozinu po intravenózním podání byla 207 ml/min. Dapagliflozin a jeho metabolity jsou primárně eliminovány močí a méně než 2 % se vyloučí jako nezměněný dapagliflozin. Po podání dávky 50 mg [^{14}C]-dapagliflozinu bylo nalezeno celkem 96 % dávky, 75 % v moči a 21 % ve stolici. Přibližně 15 % dávky ve stolici se vyloučilo jako mateřská látka.

Linearita

Sitagliptin

Plazmatická AUC sitagliptinu se zvyšovala úměrně dávce. Úměrnost dávce u C_{max} a $C_{24\text{hod}}$ nebyla stanovena (C_{max} se zvyšovala více než úměrně dávce a $C_{24\text{hod}}$ se zvyšovala méně než úměrně dávce).

Dapagliflozin

Expozice dapagliflozinu se proporcionálně zvyšovala se zvyšováním dávky dapagliflozinu v dávkovém rozmezí 0,1 až 500 mg a jeho farmakokinetika se v čase neměnila při opakovaném podání denní dávky až po dobu 24 týdnů.

Zvláštní skupiny pacientů

Sitagliptin

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

Porucha funkce ledvin

Sitagliptin

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 subjekty. Do studie byli zařazeni pacienti s lehkou, 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 lehkou, 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 lehkou poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} \geq 60$ až < 90 ml/min) a přibližně 1,6krát vyšší u pacientů se středně těžkou poruchou ledvin ($\text{GFR} \geq 45$ až < 60 ml/min). Protože zvýšení tohoto rozsahu nejsou klinicky relevantní, úprava dávkování u těchto pacientů není nutná.

Plazmatická AUC sitagliptinu byla přibližně 2krát vyšší u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} \geq 30$ až < 45 ml/min) a přibližně 4krát vyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 30$ 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). K dosažení podobných plazmatických koncentrací sitagliptinu jako u pacientů s normální funkcí ledvin se u pacientů s $\text{GFR} < 45$ ml/min doporučuje nižší dávkování (viz bod 4.2).

Dapagliflozin

Subjekty s diabetem 2. typu a lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin (stanovenou na podkladě plazmatické clearance iohexolu) měly v rovnovážném stavu (dapagliflozin 20 mg denně po dobu 7 dnů) vyšší systémovou expozici dapagliflozinu v průměru o 32 %, resp. 60 %, resp. 87 % než subjekty s diabetem 2. typu a normální funkcí ledvin. Vylučování glukosy močí za 24 hodin v rovnovážném stavu je velmi závislé na funkci ledvin a u subjektů s diabetem mellitem 2. typu a normální funkcí ledvin, resp. lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se vyloučilo 85, 52, 18, resp. 11 g glukosy/den. Vliv hemodialýzy na expozici dapagliflozinu není znám. Účinek snížené funkce ledvin na systémovou expozici byl hodnocen v populačním farmakokinetickém modelu. V souladu s předchozími výsledky byl predikovaný model AUC vyšší u pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin a významně se nelišil u pacientů s chronickým onemocněním ledvin s diabetem mellitem 2. typu a bez diabetu.

Porucha funkce jater

Sitagliptin

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

Dapagliflozin

U subjektů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třída dle Childa a Pugh A a B) byla průměrná hodnota C_{max} , resp. AUC dapagliflozinu až o 12 %, resp. 36 % vyšší než u zdravých kontrolních subjektů. Tyto rozdíly nebyly považovány za klinicky významné. U subjektů s těžkou poruchou funkce jater (třída dle Childa a Pugh C) byla průměrná hodnota C_{max} , resp. AUC dapagliflozinu až o 40 %, resp. 67 % vyšší než u zdravých kontrolních subjektů.

Starší pacienti

Sitagliptin

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

Dapagliflozin

Nebylo zjištěno klinicky významné zvýšení expozice dapagliflozinu pouze na základě samotného věku u subjektů až do 70 let. Lze však očekávat zvýšení expozice v důsledku snížení funkce ledvin v závislosti na věku. Ve věkové kategorii >70 let není dostatek údajů k formulaci závěrů o expozici u těchto pacientů.

Další skupiny pacientů

Sitagliptin

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

Dapagliflozin

Odhaduje se, že průměrná hodnota AUC_{ss} dapagliflozinu je u žen o 22 % vyšší než u mužů. Neexistují klinicky relevantní rozdíly v systémové expozici mezi bělochy, černochoy a Asijci. Bylo zjištěno, že expozice dapagliflozinu klesá se zvyšující se tělesnou hmotností. Z toho vyplývá, že pacienti s nízkou tělesnou hmotností mohou mít poněkud vyšší expozici dapagliflozinu a pacienti s vysokou tělesnou hmotností poněkud nižší expozici. Rozdíly v expozici však nebyly považovány za klinicky významné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Sitagliptin

Renální a hepatická toxicita byla pozorována u hlodavců při systémové expozici 58násobně vyšší, než je úroveň expozice u člověka, přičemž hladina bez účinku byla zjištěna při 19násobně vyšší expozici oproti expozici u člověka. Ve 14týdenní studii u potkanů byly pozorovány abnormality řezáků u potkanů při expozici 67krát vyšší, než je klinická úroveň expozice; úroveň bez účinku pro tento nález byl 58násobek klinické expozice. Význam těchto zjištění pro člověka není znám. Přejícné 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 vyšších, než je klinická úroveň expozice. 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. Úroveň bez účinku pro tyto nálezy byla zjištěna při expozici 6násobně vyšší, než je úroveň expozice v klinické praxi.

V preklinických studiích se neprokázala genotoxicita sitagliptinu. 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 vysoké bezpečnostní rezervě (19násobek hodnoty bez negativního účinku) nejsou tyto neoplastické změny považovány za významné pro člověka.

U samců 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 vysoké 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).

Dapagliflozin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a fertility neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Dapagliflozin nevyvolával ve dvouletých studiích na kancerogenitu v žádné hodnocené dávce tvorbu nádorů u myši ani u potkanů.

Přímé podání dapagliflozinu odstaveným mladým potkanům a nepřímá expozice v pokročilých stádiích březosti (období odpovídající druhému a třetímu trimestru těhotenství u lidí s ohledem na vyzrálou ledvinu u člověka) a laktace jsou každá zvlášť spojeny s vyšším výskytem a/nebo závažností dilatace ledvinných pánviček a ledvinných tubulů mláděť.

Ve studii toxicity u mláděť, pokud byl dapagliflozin podáván přímo mladým potkanům od 21. do 90. postnatálního dne, byla dilatace ledvinných pánviček a tubulů hlášena u všech úrovní dávek; expozice mláděť u nejnižší testované dávky byla ≥ 15 krát vyšší než maximální doporučená dávka u lidí. Tyto nálezy byly spojeny s rostoucí hmotností ledvin a makroskopickým zvětšením ledvin v závislosti na podávané dávce a byly pozorovány u všech dávek. V průběhu přibližně 1měsíční zotavovací fáze nedošlo k úplnému obnovení stavu dilatovaných ledvinných pánviček a dilatovaných tubulů pozorovaných u mladých potkanů.

V samostatné studii zaměřené na prenatální a postnatální vývoj byly podávány dávky březím samicím potkanů od 6. gestačního dne až do 21. postnatálního dne a mláďata byla nepřímo exponována v děloze a v průběhu laktace. (Byla provedena doprovodná studie ke zhodnocení expozice dapagliflozinu v mléce a u mláděť). U dospělých potomků léčených samic byl pozorován zvýšený výskyt nebo závažnost dilatace ledvinné pánvičky, avšak po podávání nejvyšší testované dávky (expozice dapagliflozinu u samic, resp. mláďat byla 1415krát, resp. 137krát vyšší než u lidí po podání maximální doporučené dávky). Další vývojová toxicita byla omezena na snížení tělesné hmotnosti mláděť závislé na podávané dávce a byla pozorována pouze u dávek ≥ 15 mg/kg/den (což představuje expozici mláděť, která ≥ 29 krát převyšuje hodnoty u lidí po podání maximální doporučené dávky). Toxicita u samic byla zřejmá pouze u nejvyšší testované dávky a byla omezená na přechodné snížení tělesné hmotnosti a spotřebu potravy. Dávková úroveň, kdy nebyl zaznamenán žádný nežádoucí účinek z pohledu vývojové toxicity (*no observed adverse effect level* - NOAEL), odpovídá opakované systémové expozici samic, která převyšuje přibližně 19krát hodnotu expozice u lidí po podání maximální doporučené dávky.

V dalších studiích embryofetálního vývoje u potkanů a králíků byl dapagliflozin podáván v intervalech, které odpovídají hlavním obdobím organogeneze u obou druhů. U králíků nebyla u žádné testované dávky pozorována toxicita na mateřský organismus ani vývojová toxicita; nejvyšší testovaná dávka odpovídá opakované systémové expozici samic přibližně 1191krát převyšující maximální doporučenou dávku u lidí. U potkanů nevykazoval dapagliflozin embryoletalitu ani teratogenitu při expozicích až 1441krát vyšších než maximální doporučená dávka u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

mikrokrytalická celulóza

monohydrát laktosy
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
žlutý oxid železitý
makrogol
mastek
červený oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC-Al blistry. Jeden blister obsahuje 10 potahovaných tablet. Blistry jsou baleny v krabičkách obsahujících 30 nebo 60 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38.
1106 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

18/400/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 5. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 5. 2026