

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vildagliptin/Metformin Sandoz 50 mg/850 mg potahované tablety
Vildagliptin/Metformin Sandoz 50 mg/1000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

50 mg/850 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg vildagliptinu a 850 mg metformin-hydrochloridu (odpovídá 660 mg metforminu).

50 mg/1000 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg vildagliptinu a 1000 mg metformin-hydrochloridu (odpovídá 780 mg metforminu).

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

50 mg/850 mg potahované tablety

Žlutá, oválná potahovaná tableta se zkosenými hranami, na jedné straně s potiskem „NVR“ a na druhé s potiskem „SEH“.

Délka: přibližně 20,1 mm

Šířka: přibližně 8,0 mm

50 mg/1000 mg potahované tablety

Tmavě žlutá, oválná potahovaná tableta se zkosenými hranami, na jedné straně s potiskem „NVR“ a na druhé s potiskem „FLO“.

Délka: přibližně 21,1 mm

Šířka: přibližně 8,4 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vildagliptin/Metformin Sandoz je indikován jako přídatná léčba k dietě a cvičení ke zlepšení kontroly glykemie u dospělých s diabetes mellitus typu 2:

- u pacientů, kteří nejsou adekvátně kontrolováni metformin-hydrochloridem samotným.
- u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací samostatně podávaných tablet vildagliptinu a metformin-hydrochloridu.
- v kombinaci s ostatními léčivými přípravky určenými k léčbě diabetu, včetně inzulinu, pokud tyto léčivé přípravky neposkytují adekvátní kontrolu glykemie (viz body 4.4 Zvláštní

upozornění a opatření pro použití, 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce a 5.1 Farmakodynamické vlastnosti).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Dávkování antidiabetické léčby přípravkem Vildagliptin/Metformin Sandoz má být individualizováno na základě pacientova stávajícího režimu, účinnosti a snášenlivosti, přičemž nesmí být překročena maximální doporučená denní dávka 100 mg vildagliptinu. Léčba přípravkem Vildagliptin/Metformin Sandoz může být zahájena buď tabletou o síle 50 mg/850 mg nebo 50 mg/1 000 mg podávanou dvakrát denně, jednu tabletu ráno a druhou večer.

- u pacientů nedostatečně kontrolovaných maximální tolerovanou dávkou metforminu v monoterapii: zahajovací dávka přípravku Vildagliptin/Metformin Sandoz má obsahovat dávku vildagliptinu 50 mg dvakrát denně (celková denní dávka 100 mg) plus již užívanou dávku metforminu.
- u pacientů přecházejících z kombinované léčby vildagliptinem a metforminem jako samostatných tablet: léčba přípravkem Vildagliptin/Metformin Sandoz má být zahájena již užívanou dávkou vildagliptinu a metforminu.
- u pacientů nedostatečně kontrolovaných dvojkombinační terapií metforminem a sulfonylmočovinou: dávka přípravku Vildagliptin/Metformin Sandoz má obsahovat dávku vildagliptinu 50 mg dvakrát denně (celková denní dávka 100 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. Pokud se přípravek Vildagliptin/Metformin Sandoz užívá v kombinaci se sulfonylmočovinou, je možné zvážit nižší dávku sulfonylmočoviny, aby se snížilo riziko hypoglykemie.
- u pacientů nedostatečně kontrolovaných dvojkombinační terapií inzulinem a maximální tolerovanou dávkou metforminu: dávka přípravku Vildagliptin/Metformin Sandoz má obsahovat dávku vildagliptinu 50 mg dvakrát denně (celková denní dávka 100 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané.

Bezpečnost a účinnost vildagliptinu a metforminu jako trojitě perorální léčby v kombinaci s thiazolidindionem nebyla stanovena.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (\geq 65 let)

Protože se metformin vylučuje ledvinami a u starších pacientů je tendence ke snížení funkce ledvin, má být u starších pacientů užívajících přípravek Vildagliptin/Metformin Sandoz pravidelně sledována funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

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

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

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

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

Porucha funkce jater

Přípravek Vildagliptin/Metformin Sandoz nemá být podáván pacientům s poruchou funkce jater, včetně pacientů, kteří před zahájením léčby mají zvýšené hodnoty alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) > 3x nad horní hranici normálu (ULN) (viz body 4.3, 4.4 a 4.8).

Pediatriká populace

Podávání přípravku Vildagliptin/Metformin Sandoz dětem a dospívajícím (< 18 let) se nedoporučuje. Bezpečnost a účinnost přípravku Vildagliptin/Metformin Sandoz u dětí a dospívajících (< 18 let) nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání

Užívání přípravku Vildagliptin/Metformin Sandoz s jídlem nebo ihned po jídle může snížit výskyt gastrointestinálních příznaků souvisejících s metforminem (viz také bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)
- Diabetické prekóma
- Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min) (viz bod 4.4)
- Akutní stavy s potenciálem změnit funkci ledvin jako:
 - dehydratace,
 - závažná infekce,
 - šok,
 - intravaskulární aplikace jódových kontrastních látek (viz bod 4.4).
- Akutní nebo chronické onemocnění, které může být příčinou tkáňové hypoxie jako:
 - srdeční nebo respirační selhání,
 - nedávný infarkt myokardu,
 - šok.
- Porucha funkce jater (viz body 4.2, 4.3 a 4.8)
- Akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus
- Kojení (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Přípravek Vildagliptin/Metformin Sandoz u pacientů, u kterých je nutné podávat inzulín, inzulín nenahrazuje a u pacientů s diabetem typu 1 se nesmí používat.

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. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, 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 zahájováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

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

Podávání jódových kontrastních látek

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Metformin 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 4.2 a 4.5.

Renální funkce

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech, viz bod 4.2. Metformin 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.

Souběžné léčivé přípravky, které mohou ovlivnit renální funkce, vedou k významné hemodynamické změně nebo inhibují renální transport a zvyšují systémovou expozici metforminu, mají být užívány s opatrností (viz bod 4.5).

Porucha funkce jater

Pacienti s poruchou funkce jater, včetně pacientů, kteří před zahájením léčby mají zvýšené hodnoty ALT nebo AST > 3x nad ULN, nesmí být přípravkem Vildagliptin/Metformin Sandoz léčeni (viz body 4.2, 4.3 a 4.8).

Monitorování jaterních enzymů

Při užívání vildagliptinu byly hlášeny vzácné případy poruchy funkce jater (včetně hepatitidy). V těchto případech byli pacienti obvykle asymptomaticí, bez klinických následků, přičemž výsledky funkčních jaterních testů se po vysazení léčby vrátily k normálním hodnotám. Před zahájením léčby přípravkem Vildagliptin/Metformin Sandoz je nutno provést funkční jaterní testy, aby byly známy

jejich výchozí hodnoty. Jaterní funkce musí být během léčby přípravkem Vildagliptin/Metformin Sandoz v prvním roce monitorovány v tříměsíčních intervalech, poté pravidelně. Pacientům, u kterých se zjistí zvýšení hladin aminotransferáz, má být pro potvrzení nálezu provedeno další vyšetření funkce jater. U těchto pacientů má být i nadále prováděno vyšetření jaterních funkcí, a to až do doby, než se změna(y) vrátí k normálním hodnotám. Pokud zvýšení hodnot AST nebo ALT $\geq 3x$ vyšší než ULN přetrvává, doporučuje se léčbu přípravkem Vildagliptin/Metformin Sandoz vysadit. U pacientů, u kterých se objeví žloutenka nebo jiné známky naznačující poruchu funkce jater, musí být léčba přípravkem Vildagliptin/Metformin Sandoz ukončena.

Po vysazení léčby přípravkem Vildagliptin/Metformin Sandoz a normalizaci výsledků funkčních jaterních testů nesmí být léčba přípravkem Vildagliptin/Metformin Sandoz znovu zahájena.

Poruchy kůže

V předklinických studiích toxicity byly u opic hlášeny kožní léze včetně puchýřů a ulcerací na končetinách (viz bod 5.3). Ačkoli v klinických studiích nebyly kožní léze pozorovány se zvýšenou incidencí, u pacientů s diabetickými kožními komplikacemi jsou omezené zkušenosti. Po uvedení přípravku na trh byly navíc hlášeny bulózní nebo exfoliativní kožní léze. Z toho důvodu se u pacientů s diabetem při rutinní péči doporučuje sledování kožních poruch, jako je tvorba puchýřů nebo vředů.

Akutní pankreatitida

Užívání vildagliptinu bylo spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Pacienti mají být informováni o typickém příznaku akutní pankreatitidy.

Pokud je podezření na pankreatitidu, vildagliptin má být vysazen; pokud se akutní pankreatitida potvrdí, léčba vildagliptinem se znovu zahájit nesmí. U pacientů s akutní pankreatitidou v anamnéze je nutná opatrnost.

Hypoglykemie

Deriváty sulfonylmočoviny jsou známy tím, že způsobují hypoglykémii. Pacienti užívající vildagliptin v kombinaci se sulfonylmočovinou mohou být hypoglykemií ohroženi. Proto lze zvážit nižší dávku sulfonylmočoviny, aby se riziko hypoglykemie snížilo.

Operace

Podávání metforminu 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.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Konkrétní studie interakcí přípravku Vildagliptin/Metformin Sandoz nebyly provedeny. Následující údaje odpovídají dostupným informacím o jednotlivých účinných látkách.

Vildagliptin

Vildagliptin má nízký potenciál k interakcím se společně podávanými léčivými přípravky. Protože vildagliptin není substrátem enzymů cytochromu P (CYP) 450 a enzymy CYP 450 ani neinhibuje, ani neindukuje, není pravděpodobné, že by ovlivňoval léčivé látky, které jsou substráty, inhibitory nebo induktory těchto enzymů.

Výsledky klinických studií, provedených s perorálními antidiabetiky pioglitazonem, metforminem a glibenklamidem v kombinaci s vildagliptinem, klinicky relevantní farmakokinetické interakce u cílové populace neprokázaly.

Studie lékových interakcí s digoxinem (substrát P-gp) a warfarinem (substrát CYP2C9) u zdravých jedinců klinicky relevantní farmakokinetické interakce po podávání společně s vildagliptinem neprokázaly.

Studie lékových interakcí byly provedeny u zdravých jedinců s amlodipinem, ramipilem, valsartanem a simvastatinem. V těchto studiích nebyly po podání společně s vildagliptinem klinicky relevantní farmakokinetické interakce pozorovány. Nicméně u cílové populace to prokázáno nebylo.

Kombinace s ACE inhibitory

U pacientů užívajících současně ACE inhibitory může být zvýšené riziko vzniku angioedému (viz bod 4.8).

Jako u jiných perorálních antidiabetik může být hypoglykemický účinek vildagliptinu některými léčivými látkami snížen, např. thiazidy, kortikosteroidy, thyroideálními přípravky a sympatomimetiky.

Metformin

Souběžně 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

Metformin 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 4.2 a 4.4.

Kombinace vyžadující opatrnost při použití

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 receptoru pro angiotenzin II a diuretika, zvláště kličková. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

Glukokortikoidy, beta-2-agonisté a diuretika mají vnitřní hyperglykemickou aktivitu. Pacient o tom má být informován a mají mu být častěji prováděna vyšetření hladiny glukózy v krvi, především na začátku léčby. V případě potřeby může být nutné během kombinované léčby a při jejím ukončení upravit dávkování přípravku Vildagliptin/Metformin Sandoz.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) mohou snižovat hladiny glukózy v krvi. V případě potřeby má být během léčby jiným léčivým přípravkem a při jejím ukončení upraveno dávkování antihyperglykemických léčivých přípravků.

Souběžné užívání léčivých přípravků, které interferují se společnými renálními tubulárními transportními systémy, zahrnutými do renální eliminace metforminu (například inhibitorů transportéru organických kationtů-2 [OCT2] / transportéru mnohočetné lékové a toxinové extruze [MATE], jako například ranolazin, vandetanib, dolutegravir a cimetidin), může zvýšit systémovou expozici metforminu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Odpovídající údaje o podávání přípravku Vildagliptin/Metformin Sandoz těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly u vildagliptinu, podávaného ve vysokých dávkách, reprodukční toxicitu. U metforminu nebyla ve studiích na zvířatech reprodukční toxicita prokázána. Studie na zvířatech, provedené s vildagliptinem a metforminem neprokázaly teratogenitu, ale v dávkách toxických pro matku byly prokázány fetotoxické účinky (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Přípravek Vildagliptin/Metformin Sandoz nemá být během těhotenství podáván.

Kojení

Studie na zvířatech prokázaly vylučování obou látek, vildagliptinu i metforminu, do mléka. Není známo, zda se vildagliptin vylučuje do lidského mateřského mléka, ale metformin se do něj v malém množství vylučuje. Vzhledem jak k možnému riziku hypoglykemie u novorozence související s metforminem, tak k nedostatku údajů o vildagliptinu u člověka, se přípravek Vildagliptin/Metformin Sandoz nemá během kojení podávat (viz bod 4.3).

Fertilita

S přípravkem Vildagliptin/Metformin Sandoz nebyly žádné studie hodnotící účinek na lidskou fertilitu provedeny (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Pacienti, u kterých se jako nežádoucí účinek objeví závrať, nesmějí řídit dopravní prostředky ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní data byla získána od celkového počtu 6197 pacientů exponovaných vildagliptinu/metforminu v randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích. Z těchto pacientů obdrželo 3698 vildagliptin/metformin a 2499 obdrželo placebo/metformin.

S přípravkem Vildagliptin/Metformin Sandoz nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie. Avšak bioekvivalence přípravku Vildagliptin/Metformin Sandoz byla demonstrována souběžným podáváním vildagliptinu a metforminu (viz bod 5.2).

Většina nežádoucích účinků byla mírného a přechodného charakteru a nevyžadovala přerušeni léčby. Nebyla nalezena souvislost mezi nežádoucími účinky a věkem, etnikem, trváním léčby nebo denní dávkou. Užívání vildagliptinu je spojeno s rizikem rozvoje pankreatitidy. Po užívání metforminu byla hlášena laktátová acidóza, zejména u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin jako základním onemocněním (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže jsou podle tříd orgánových systémů a absolutní četnosti uvedeny nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří ve dvojité zaslepené studii dostávali vildagliptin jako monoterapii a přídatnou terapii. Četnosti jsou definovány jako 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 ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali vildagliptin a metformin (jako monoterapii nebo jako fixní kombinaci dávek), nebo v kombinaci s jinou antidiabetickou léčbou, v klinických studiích a v postmarketingovém sledování

Třída orgánových systémů – nežádoucí účinek	Frekvence
---	-----------

Infekce a infestace	
Infekce horních cest dýchacích	Časté
Nazofaryngitida	Časté
Poruchy metabolismu a výživy	
Hypoglykemie	Méně časté
Ztráta chuti k jídlu	Méně časté
Snížení absorpce vitamínu B12 a laktátová acidóza	Velmi vzácné*
Poruchy nervového systému	
Závrať	Časté
Bolest hlavy	Časté
Třes	Časté
Kovová chuť	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	
Zvracení	Časté
Průjem	Časté
Nauzea	Časté
Gastroesofageální refluxní choroba	Časté
Plynatost	Časté
Zácpa	Časté
Bolest břicha, včetně nadbříšku	Časté
Pankreatitida	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest	
Hepatitida	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Hyperhidróza	Časté
Pruritus	Časté
Vyrážka	Časté
Dermatitida	Časté
Erytém	Méně časté
Kopřivka	Méně časté
Exfoliativní a bulózní kožní léze včetně bulózního pemfigoidu	Není známo†
Kožní vaskulitida	Není známo†
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Artralgie	Časté
Myalgie	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Asténie	Časté
Únava	Méně časté
Zimnice	Méně časté
Periferní edém	Méně časté
Vyšetření	
Abnormální jaterní funkční testy	Méně časté
* Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali metformin v monoterapii, a které nebyly pozorovány u pacientů, kteří dostávali vildagliptin+metformin fixní kombinaci dávek. Další informace viz souhrn údajů o přípravku pro metformin.	
† Na základě postmarketingového sledování.	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vildagliptin

Porucha funkce jater

Při podávání vildagliptinu byly hlášeny vzácné případy hepatální dysfunkce (včetně hepatitidy). V těchto případech byli pacienti obvykle asymptomatictí, bez klinických následků a jaterní funkce se vrátily k normálu po vysazení léčby. V údajích z klinických studií kontrolované monoterapie a přídatné terapie v trvání až 24 týdnů byl výskyt zvýšených hodnot ALT nebo AST $\geq 3 \times$ ULN (klasifikovaný jako současný na alespoň 2 za sebou jdoucích měřeních nebo při konečné návštěvě za trvání léčby) 0,2 % pro vildagliptin 50 mg jednou denně, 0,3 % pro vildagliptin 50 mg dvakrát denně a 0,2 % pro všechny komparátory. Tato zvýšení transamináz byla obvykle asymptomatická, neprogresivní ve své povaze a nebyla spojena s cholestázou nebo žloutenkou.

Angioedém

Při podávání vildagliptinu byly hlášeny vzácné případy angioedému s podobnou četností jako u kontrol. Větší podíl případů byl hlášen, když byl vildagliptin podáván v kombinaci s ACE inhibítorem. Většina případů byla z hlediska závažnosti mírná a byla vyřešena s pokračující léčbou vildagliptinem.

Hypoglykemie

Případy hypoglykemie byly méně časté, když byl vildagliptin (0,4%) používán v monoterapii ve srovnávacích kontrolovaných studiích monoterapie s aktivním komparátorem nebo placebem (0,2%). Nebyly hlášeny žádné těžké nebo závažné případy hypoglykemie. Při užívání jako přídatná terapie k metforminu se hypoglykemie vyskytla u 1 % pacientů léčených vildagliptinem a u 0,4 % pacientů léčených placebem. Když byl přidán pioglitazon, vyskytla se hypoglykemie u 0,6 % pacientů léčených vildagliptinem a u 1,9 % pacientů léčených placebem. Když byl přidán derivát sulfonylurey, vyskytla se hypoglykemie u 1,2 % pacientů léčených vildagliptinem a u 0,6 % pacientů léčených placebem. Když byl přidán derivát sulfonylurey a metformin, vyskytla se hypoglykemie u 5,1 % pacientů léčených vildagliptinem a u 1,9 % pacientů léčených placebem. U pacientů užívajících vildagliptin v kombinaci s inzulinem byl výskyt hypoglykemie 14 % u vildagliptinu a 16 % u placeba.

Metformin

Snížení absorpce vitamínu B12

U pacientů, kteří byli léčeni metforminem během dlouhého období, bylo pozorováno velmi vzácné snížení absorpce vitamínu B12 se snížením hladin v séru. Doporučuje se uvažovat o této etiologii, pokud je u pacienta přítomna megaloblastická anemie.

Funkce jater

Byly hlášeny izolované případy abnormálních jaterních funkčních testů nebo hepatitidy, které ustoupily po vysazení metforminu.

Gastrointestinální poruchy

Gastrointestinální nežádoucí účinky se objevují nejčastěji během zahájení léčby a ve většině případů spontánně ustupují. Abychom jim předešli, doporučuje se, aby byl metformin užíván ve 2 denních dávkách během jídla nebo po něm. Gastrointestinální tolerabilitu může zlepšit také pomalé zvyšování dávky.

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 na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Údaje týkající se předávkování přípravkem Vildagliptin/Metformin Sandoz nejsou k dispozici.

Vildagliptin

Informace týkající se předávkování vildagliptinem jsou omezené.

Příznaky

Informace o pravděpodobných příznacích předávkování vildagliptinem byly převzaty ze studie snášenlivosti se vzrůstající dávkou, kdy byl zdravým jedincům podáván vildagliptin po dobu 10 dnů. Při dávce 400 mg byly tři případy bolestí svalů a individuální případy mírné a přechodné parestezie, horečky, edému a přechodného zvýšení hladin lipázy. Při dávce 600 mg se u jednoho subjektu objevil edém nohou a rukou a zvýšení hladin kreatinfosfokinázy (CPK), AST, C-reaktivního proteinu (CRP) a myoglobinu. U tří dalších subjektů se objevil edém nohou a ve dvou případech s parestezií. Všechny příznaky a laboratorní změny vymizely bez léčby po vysazení hodnoceného léčivého přípravku.

Metformin

Velké předávkování metforminem (nebo současně existující riziko laktátové acidózy) může mít za následek laktátovou acidózu, která vyžaduje urgentní lékařskou pomoc a musí být léčena v nemocnici.

Léčba

Nejúčinnější metodou odstranění metforminu je hemodialýza. Vildagliptin však hemodialýzou odstranit nelze, ačkoli hlavní hydrolyzovaný metabolit (LAY 151) odstranit možné je. Doporučuje se podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii diabetu, kombinace perorálních antidiabetik, ATC kód: A10BD08

Mechanismus účinku

Přípravek Vildagliptin/Metformin Sandoz obsahuje antihyperglykemické látky s doplňujícím se mechanismem účinku s cílem zlepšení kontroly glykemie u pacientů s diabetem typu 2: vildagliptin, který patří do skupiny stimulátorů buněk ostrůvků, a metformin-hydrochlorid, který patří do skupiny biguanidů.

Vildagliptin, který patří do skupiny stimulátorů buněk ostrůvků, je účinným a selektivním inhibitorem enzymu dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4). Metformin působí primárně snížením produkce endogenní glukózy v játrech.

Farmakodynamické účinky

Vildagliptin

Vildagliptin primárně působí inhibičně na enzym DPP-4, který je zodpovědný za degradaci inkretinových hormonů GLP-1 (glucagon-like-peptid-1 - peptid podobný glukagonu) a GIP (glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid).

Podání vildagliptinu vede k rychlé a kompletní inhibici účinku DPP-4 s následným zvýšením endogenních hladin inkretinových hormonů GLP-1 a GIP, a to nalačno i po příjmu potravy.

Zvýšením endogenních hladin těchto inkretinových hormonů zvyšuje vildagliptin citlivost beta buněk ke glukóze s výsledným zlepšením sekrece inzulínu závislé na glukóze. Léčba vildagliptinem dávkami 50 až 100 mg denně u pacientů s diabetem typu 2 významně zlepšuje markery funkce beta buněk včetně HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), poměru proinzulinu a inzulínu a měření odpovědi beta buněk na základě potravinových tolerančních testů s častým odběrem vzorků. U

nediabetických jedinců (s normální glykemií) vildagliptin nestimuluje sekreci inzulínu, ani nesnižuje hladiny glukózy.

Zvýšením hladin endogenního GLP-1 vildagliptin také zvyšuje senzitivitu alfa buněk ke glukóze, což má za následek sekreci glukagonu, která více odpovídá hladině glukózy.

Větší zvýšení poměru inzulín/glukagon během hyperglykemie, způsobené zvýšením hladin inkretinového hormonu, snižuje tvorbu glukózy v játrech s následným snížením glykemie, a to nalačno i po jídle.

Známý účinek zvýšených hladin GLP-1, které zpomalují vyprazdňování žaludku, se při léčbě vildagliptinem nepozoruje.

Metformin

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky, snižuje jak bazální, tak postprandiální glykemií. Nestimuluje sekreci inzulínu, a proto nevyvolává hypoglykemií ani nezvyšuje tělesnou hmotnost.

Metformin může působit na snížení glykemie třemi mechanismy:

- snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy;
- ve svalech, mírným zvýšením citlivosti na inzulín, zlepšením vychytávání a utilizace glukózy v periferních tkáních;
- zpomalením absorpce glukózy ze střeva.

Metformin, působením na glykogensyntázu, stimuluje intracelulární tvorbu glykogenu a zvyšuje transportní kapacitu specifických membránových glukózových přenašečů (GLUT-1 a GLUT-4).

U lidí má metformin příznivý vliv na lipidový metabolismus, a to nezávisle na účinku na glykemií. Při terapeutických dávkách v kontrolovaných, střednědobých a dlouhodobých klinických studiích bylo prokázáno následující: metformin snižuje sérové hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triacylglycerolů.

Prospektivní randomizovaná studie UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) prokázala dlouhodobý přínos intenzivní kompenzace hladiny glukózy v krvi u pacientů s diabetem typu 2. Analýza výsledků u pacientů s nadváhou léčených metforminem po selhání diety samotné prokázala:

- významné snížení absolutního rizika jakékoli komplikace související s diabetem ve skupině pacientů léčených metforminem (29,8 příhod/1 000 pacientoroků) ve srovnání se samotnou dietou (43,3 příhod/1 000 pacientoroků), $p=0,0023$ a oproti skupinám léčeným sulfonylmočovinou nebo monoterapií inzulínem (40,1 příhod/1 000 pacientoroků), $p=0,0034$;
- významné snížení absolutního rizika s diabetem související mortality: 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 versus samotná dieta 20,6 příhod/1 000 pacientoroků ($p=0,011$) a oproti skupinám léčeným sulfonylmočovinou nebo monoterapií inzulínem 18,9 příhod/1 000 pacientoroků ($p=0,021$);
- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 příhod/1 000 pacientoroků, samotná dieta 18 příhod/1 000 pacientoroků ($p=0,01$).

Klinická účinnost a bezpečnost

Přidání vildagliptinu pacientům, u kterých byla při monoterapii metforminem kontrola glykemie nedostatečná, vedlo po 6měsíční léčbě k dalšímu statisticky významnému průměrnému snížení HbA_{1c} proti placebo (rozdíl mezi skupinami -0,7 % po dávce vildagliptinu 50 mg a -1,1 % po dávce vildagliptinu 100 mg). Část pacientů, u kterých bylo dosaženo snížení HbA_{1c} o $\geq 0,7$ % výchozí hodnoty, byla statisticky významně větší v obou skupinách léčených vildagliptinem s metforminem (46 % a 60 %) ve srovnání se skupinou, která dostávala metformin a placebo (20 %).

Ve 24týdenní studii byl u pacientů nedostatečně kompenzovaných na metforminu (průměrná denní dávka: 2 020 mg) srovnáván vildagliptin (v dávce 50 mg dvakrát denně) s pioglitazonem (30 mg jednou denně). Průměrné snížení od výchozích hodnot HbA_{1c} 8,4 % bylo -0,9 % při přidání vildagliptinu k metforminu a -1,0 % při přidání pioglitazonu k metforminu. U pacientů užívajících spolu s metforminem pioglitazon byl pozorován průměrný nárůst tělesné hmotnosti o 1,9 kg ve srovnání s 0,3 kg u těch pacientů, kteří současně s metforminem užívali vildagliptin.

V klinické studii trvající 2 roky byl u pacientů léčených metforminem (průměrná denní dávka: 1 894 mg), srovnáván vildagliptin (50 mg dvakrát denně) s glimepiridem (až 6 mg/den – průměrná dávka po 2 letech: 4,6 mg). Po jednom roce bylo průměrné snížení HbA_{1c} -0,4 % při kombinaci vildagliptinu a metforminu a -0,5 % při kombinaci glimepiridu a metforminu, z průměrné výchozí hodnoty HbA_{1c} 7,3 %. Změna tělesné hmotnosti u vildagliptinu byla -0,2 kg oproti +1,6 kg u glimepiridu. Incidence hypoglykemie byla významně nižší ve skupině léčené vildagliptinem (1,7 %) ve srovnání se skupinou léčenou glimepiridem (16,2 %). V době hodnocení (2 roky) byla hodnota HbA_{1c} v obou léčených skupinách podobná výchozím hodnotám a změny tělesné hmotnosti a rozdíly výskytu hypoglykemie přetrvávaly.

V klinické studii trvající 52 týdnů byl u pacientů nedostatečně kompenzovaných na metforminu (dávka metforminu na začátku léčby 1 928 mg/den) srovnáván vildagliptin (50 mg dvakrát denně) s gliklazidem (průměrná denní dávka: 229,5 mg). Po jednom roce bylo průměrné snížení HbA_{1c} -0,81 % při kombinaci vildagliptinu a metforminu (průměrná výchozí hodnota HbA_{1c} 8,4 %) a -0,85 % při kombinaci gliklazidu a metforminu (průměrná výchozí hodnota HbA_{1c} 8,5 %); bylo dosaženo statistické noninferiority (95% CI -0,11 až 0,20). Změna tělesné hmotnosti při podávání vildagliptinu byla +0,1 kg v porovnání se zvýšením tělesné hmotnosti o +1,4 kg u gliklazidu.

V klinické studii trvající 24 týdnů byla jako počáteční léčba u dosud farmakologicky neléčených pacientů hodnocena účinnost fixní kombinace dávek vildagliptinu a metforminu (postupně titrovaných do dávky 50 mg/500 mg dvakrát denně nebo 50 mg/1 000 mg dvakrát denně). Kombinace vildagliptin/metformin 50 mg/1 000 mg dvakrát denně snížila HbA_{1c} o -1,82 %, kombinace vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg dvakrát denně o -1,61 %, metformin 1 000 mg dvakrát denně o -1,36 % a vildagliptin 50 mg dvakrát denně o -1,09 %, a to z průměrné výchozí hodnoty HbA_{1c} 8,6 %. Snížení HbA_{1c} pozorovaný u pacientů s výchozí hodnotou $\geq 10,0$ % byl výraznější.

U 318 pacientů byla provedena 24týdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost vildagliptinu (v dávce 50 mg dvakrát denně) v kombinaci s metforminem (≥ 500 mg denně) a glimepiridem (≥ 4 mg denně). Vildagliptin v kombinaci s metforminem a glimepiridem v porovnání s placebem snižoval HbA_{1c} významně. Průměrné placebem korigované snížení HbA_{1c} bylo o -0,76% z průměrné výchozí hodnoty 8,8 %.

Pětiletá, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie byla vedena u pacientů s diabetem typu 2, s cílem zhodnotit vliv časně kombinační terapie vildagliptinem a metforminem (N=998) oproti iniciační monoterapii metforminem ve standardním režimu podávání, následovaném kombinací s vildagliptinem (následná léčebná skupina) (N=1 003) u nově diagnostikovaných pacientů s diabetem typu 2. Kombinační režim vildagliptin 50 mg dvakrát denně plus metformin vedl ke statisticky a klinicky významné relativní redukci rizika pro „dobu do potvrzeného selhání počáteční léčby“ (hodnota HbA_{1c} $\geq 7\%$) vs monoterapie metforminem v léčbě naivních pacientů s diabetem typu 2 po dobu 5-letého trvání studie (HR [95% CI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p<0,001). Incidence selhání počáteční léčby (hodnota HbA_{1c} $\geq 7\%$) byla 429 pacientů (43,6%) v kombinační léčebné skupině a 614 pacientů (62,1%) v následné léčebné skupině.

U 449 pacientů byla provedena 24týdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost vildagliptinu (v dávce 50 mg dvakrát denně) v kombinaci se stabilní dávkou bazálního inzulínu nebo premixovaného inzulínu (průměrná denní dávka 41 jednotek), při současném užívání metforminu (n = 276) nebo bez současného užívání

metforminu (n = 173). Vildagliptin v kombinaci s inzulinem v porovnání s placebem snižoval HbA_{1c} významně. V celkové populaci bylo placebem korigované průměrné snížení o -0,72 % HbA_{1c} z průměrné výchozí hodnoty HbA_{1c} 8,8 %. V podskupině léčené inzulinem se současným užíváním metforminu bylo placebem korigované průměrné snížení HbA_{1c} o -0,63 % a v podskupině léčené inzulinem bez současného užívání metforminu bylo placebem korigované průměrné snížení HbA_{1c} o -0,84 %. Incidence hypoglykemie v celkové populaci byla 8,4 % ve skupině léčené vildagliptinem a 7,2 % ve skupině léčené placebem. U pacientů užívajících vildagliptin nebyl pozorován téměř žádný nárůst tělesné hmotnosti (+0,2 kg), zatímco u pacientů užívajících placebo byl pozorován úbytek tělesné hmotnosti (-0,7 kg).

V další 24týdenní studii u pacientů s pokročilejším diabetem typu 2, který nebyl odpovídajícím způsobem kompenzován inzulinem (krátkodobým a dlouhodobým, průměrná dávka inzulinu 80 IU/den), bylo průměrné snížení hodnoty HbA_{1c} u vildagliptinu (v dávce 50 mg dvakrát denně) přidaného k inzulinu významně větší než u placeba s inzulinem (0,5 % oproti 0,2 %). Incidence hypoglykemie byla u skupiny s vildagliptinem než ve skupině s placebem nižší (22,9 % oproti 29,6 %).

Kardiovaskulární riziko

Byla provedena metaanalýza nezávisle a prospektivně určených kardiovaskulárních příhod z 37 klinických studií fáze III a IV s monoterapií a kombinovanou terapií, které trvaly déle než 2 roky (průměrná expozice 50 týdnů pro vildagliptin a 49 týdnů pro komparátory), a tato metaanalýza ukázala, že léčba vildagliptinem nebyla spojena se zvýšením kardiovaskulárního rizika oproti komparátorům. Kombinovaný cílový parametr určených významných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE - Major Adverse Cardiovascular Events), včetně akutního infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin byl podobný u vildagliptinu versus kombinované aktivní komparátory a placebo [Mantelovo-Haenszelovo relativní riziko (M-H RR) 0,82 (95% CI 0,61-1,11)]. MACE se objevily u 83 z 9 599 (0,86 %) pacientů léčených vildagliptinem a u 85 ze 7 102 (1,20 %) pacientů léčených komparátorem. Hodnocení každé jednotlivé komponenty MACE neukázalo žádné zvýšení rizika (podobné M-H RR). Potvrzené příhody srdečního selhání definované jako srdeční selhání vyžadující hospitalizaci nebo nově vzniklé srdeční selhání byly hlášeny u 41 (0,43 %) pacientů léčených vildagliptinem a u 32 (0,45 %) pacientů léčených komparátorem s M-H RR 1,08 (95% CI 0,68-1,70).

Pediatriká populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím vildagliptin v kombinaci s metforminem u všech podskupin pediatriké populace s diabetem mellitem typu 2 (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vildagliptin a metformin

Absorpce

Mezi fixní kombinací vildagliptinu a metformin-hydrochloridu ve třech silách (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg a 50 mg/1 000 mg) byla v porovnání s volnou kombinací tablet vildagliptinu a metformin-hydrochloridu v odpovídajících dávkách prokázána bioekvivalence.

Potrava rozsah a rychlost absorpce vildagliptinu z přípravku Vildagliptin/Metformin Sandoz neovlivňuje. Pokud se přípravek podá s jídlem, je rychlost a rozsah absorpce metforminu z přípravku Vildagliptin/Metformin Sandoz snížena, což se projevuje jako snížení C_{max} o 26 %, AUC o 7 % a prodloužení t_{max} (2,0 až 4,0 h).

Následující údaje odrážejí farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek přípravku Vildagliptin/Metformin Sandoz.

Vildagliptin

Absorpce

Po perorálním podání nalačno je vildagliptin rychle absorbován a maximální koncentrace v plasmě jsou pozorovány za 1,7 hodiny. Potrava dobu do dosažení maximální koncentrace v plasmě mírně prodlužuje na 2,5 hodiny, ale celkovou expozici (AUC) neovlivňuje. Podávání vildagliptinu s jídlem má ve srovnání s užitím dávky nalačno za následek snížení C_{max} (19 %). Velikost změny však není klinicky významná, takže vildagliptin může být podáván s jídlem nebo nalačno. Absolutní biologická dostupnost je 85 %.

Distribuce

Vazba vildagliptinu na plasmatické proteiny je nízká (9,3 %), přičemž vildagliptin se distribuuje rovnoměrně mezi plasmou a červenými krvinkami. Průměrný distribuční objem vildagliptinu v ustáleném stavu je po intravenózním podání (V_{ss}) 71 litrů, což svědčí pro extravaskulární distribuci.

Biotransformace

U lidí je hlavní eliminační cestou vildagliptinu metabolizace, která se týká 69 % dávky. Hlavní metabolit (LAY 151) je farmakologicky inaktivní a je výsledkem hydrolyzy kyanoskupiny a odpovídá 57 % podané dávky s následnou amidovou hydrolyzou produktu (4 % dávky). Podle *in vitro* studie u potkanů s deficitem DPP-4 k hydrolyze vildagliptinu částečně přispívá DPP-4. Vildagliptin není metabolizován enzymy CYP 450 v žádném kvantifikovatelném rozsahu, přičemž podle metabolické clearance vildagliptinu se nedá předpokládat, že by byl ovlivněn souběžně podávanými léčivými přípravky, které jsou inhibitory a/nebo induktory CYP 450. V *in vitro* studiích bylo prokázáno, že vildagliptin neinhibuje/neindukuje enzymy CYP 450. Proto není pravděpodobné, že by vildagliptin ovlivňoval metabolickou clearance souběžně podávaných léčivých přípravků metabolizovaných enzymy CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 nebo CYP 3A4/5.

Eliminace

Po perorálním podání [^{14}C] vildagliptinu bylo přibližně 85 % dávky vyloučeno do moči a 15 % dávky bylo nalezeno ve stolici. Po perorálním podání bylo renální exkrecí vyloučeno 23 % dávky vildagliptinu v nezměněné formě. Po intravenózním podání zdravým jedincům byla celková plasmatická a renální clearance 41, resp. 13 l/hodinu. Průměrný eliminační poločas po intravenózním podání je přibližně 2 hodiny. Eliminační poločas po perorálním podání je přibližně 3 hodiny.

Linearita/nelinearita

V terapeutickém rozmezí dávek stoupala C_{max} a plocha pod křivkou plasmatické koncentrace v čase (AUC) vildagliptinu v přibližné závislosti na dávce.

Charakteristiky pacientů

Pohlaví: u zdravých jedinců, mužů a žen v širokém věkovém rozmezí a rozmezí indexu tělesné hmotnosti (BMI) nebyly ve farmakokinetice pozorovány žádné klinicky významné rozdíly. Inhibice DPP-4 vildagliptinem není pohlavím ovlivněna.

Věk: u zdravých starších jedinců (≥ 70 let) byla ve srovnání s mladými zdravými jedinci (18 až 40 let) celková expozice vildagliptinu (100 mg jednou denně) zvýšena o 32 %, s 18% zvýšením maximálních koncentrací v plasmě. Tyto změny se však nepovažují za klinicky významné. Inhibice DPP-4 vildagliptinem není věkem ovlivněna.

Porucha funkce jater: u jedinců s mírnou, středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre A až C) nedošlo v expozici vildagliptinu k žádným klinicky významným změnám (maximum přibližně 30 %).

Porucha funkce ledvin: u jedinců s mírnou, středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin byla systémová expozice vildagliptinu zvýšena (C_{max} 8-66 %; AUC 32-134 %) a celková tělesná clearance byla, ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin, snížena.

Etnická skupina: omezené údaje naznačují, že rasa nemá na farmakokinetiku vildagliptinu žádný významný vliv.

Metformin

Absorpce

Po perorálním podání dávky metforminu se maximální plasmatické koncentrace C_{max} dosáhne za asi 2,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost 500 mg metforminu v tabletě je u zdravých jedinců přibližně 50-60 %. Po perorálním podání dávky bylo ve stolici nalezeno 20 až 30 % neabsorbované frakce.

Po perorálním podání je absorpce metforminu saturabilní a neúplná. Usuzuje se, že farmakokinetika absorpce metforminu není lineární. Při obvyklých dávkách metforminu a běžném dávkovacím schématu se ustálených plasmatických koncentrací dosáhne během 24 až 48 hodin, přičemž ty jsou obvykle nižší než 1 $\mu\text{g/ml}$. V kontrolovaných klinických studiích nepřesáhly maximální koncentrace (C_{max}) metforminu v plasmě 4 $\mu\text{g/ml}$, a to ani při maximálních dávkách.

Potrava rozsah absorpce metforminu lehce zpomaluje a snižuje. Po podání dávky 850 mg byly maximální koncentrace v plasmě o 40 % nižší, AUC byla snížena o 25 % a čas do dosažení maximálních plasmatických koncentrace byl prodloužen o 35 minut. Klinický význam tohoto snížení není znám.

Distribuce

Vazba na plasmatické proteiny je zanedbatelná. Metformin vstupuje do erytrocytů. Průměrný distribuční objem (V_d) se pohybuje v rozmezí 63 až 276 litrů.

Biotransformace

Metformin se vylučuje močí v nezměněné formě. U lidí nebyly nalezeny žádné metabolity.

Eliminace

Metformin se vylučuje ledvinami. Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, což naznačuje, že je metformin vylučován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po perorálním podání dávky je zdánlivý terminální eliminační poločas přibližně 6,5 hodiny. Při poruše funkce ledvin je renální clearance snížena úměrně clearance kreatininu. Eliminační poločas je proto prodloužen, což vede ke zvýšeným hladinám metforminu v plasmě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S kombinací léčivých látek obsažených v přípravku Vildagliptin/Metformin Sandoz byly provedeny studie na zvířatech trvající až 13 týdnů. Žádné nové toxicity, které by s touto kombinací souvisely, nebyly identifikovány. Následující údaje byly zjištěny ve studiích provedených individuálně s vildagliptinem nebo metforminem.

Vildagliptin

U psů bylo při dávkách 15 mg/kg (7násobek expozice u lidí založené na C_{max}), které měly nulové účinky, pozorováno zpomalení přenosu intrakardiálních impulsů.

U potkanů a myši byla v plicích pozorována akumulace vakuolizovaných alveolárních makrofágů. U potkanů do dávky 25 mg/kg (5násobek expozice u lidí dle AUC) a 750 mg/kg u myši (142násobek expozice u lidí) nebyl pozorován žádný účinek.

U psů byly pozorovány gastrointestinální symptomy, především měkká stolice, mukoidní stolice, průjem a při vyšších dávkách krev ve stolici. Hladina nulového účinku nebyla stanovena.

Vildagliptin nebyl v konvenčních *in vitro* testech a *in vivo* testech genotoxicity mutagenní.

Studie fertility a časného embryonálního vývoje na potkanech neodhalily žádné zhoršení fertility, reprodukční schopnosti nebo časného embryonálního vývoje způsobené vildagliptinem. Embryofetální toxicita byla hodnocena u potkanů a králíků. U potkanů byla pozorována zvýšená incidence volných žeber spojená se sníženou hmotností matek, přičemž dávka s nulovým účinkem byla 75 mg/kg (10násobek expozice u lidí). U králíků bylo snížení hmotnosti plodů a změny na skeletu, indikující opožděný vývoj, pozorováno pouze při závažné toxicitě pro matky; dávka s nulovým účinkem byla 50 mg/kg (9násobek expozice u lidí). Studie pre- a postnatálního vývoje byly provedeny na potkanech. Změny byly pozorovány pouze v souvislosti s toxicitou pro matku při dávce ≥ 150 mg/kg a zahrnovaly přechodné snížení tělesné hmotnosti a snížení motorické aktivity u generace F1.

Dvouletá studie kancerogenity byla provedena na potkanech při perorálních dávkách až 900 mg/kg (přibližně 200násobek expozice u lidí při maximální doporučené dávce). Žádné zvýšení incidence nádorů přisuzované vildagliptinu nebylo pozorováno. Jiná dvouletá studie kancerogenity byla provedena na myších při perorálních dávkách až 1 000 mg/kg. Při dávce s nulovým účinkem, která byla 500 mg/kg (59násobek expozice u lidí) a 100 mg/kg (16násobek expozice u lidí), byla pozorována zvýšená incidence výskytu adenokarcinomů mammy a hemangiosarkomů, v uvedeném pořadí. Zvýšená incidence těchto nádorů u myši se nepovažuje za reprezentativní a signifikantní riziko pro lidi, což se zakládá na nepřítomnosti genotoxicity vildagliptinu a jeho hlavního metabolitu, výskytu nádorů pouze u jednoho druhu a na vysokém stupni systémové expozice, při kterém byly nádory pozorovány.

Ve 13týdenní studii toxicity u makaků jávských byly při dávce ≥ 5 mg/kg/den zaznamenány kožní léze. Tyto byly shodně lokalizované na koncových částech těla (ruce, nohy, uši a ocas). Při dávce 5 mg/kg/den (přibližně ekvivalent expozice vyjádřené jako AUC u lidí při dávce 100 mg) byly pozorovány pouze puchýře. Ty byly reverzibilní i přes pokračování v léčbě a nebyly doprovázeny histopatologickými změnami. Při dávkách ≥ 20 mg/kg/den (přibližně 3násobek expozice vyjádřené jako AUC u lidí při dávce 100 mg) bylo pozorováno šupinatění kůže, olupování kůže, strupy a otlačení na ocasu s doprovodnými histopatologickými změnami. Nekrotické změny na ocasu byly pozorovány při dávce ≥ 80 mg/kg/den. U opic léčených dávkou 160 mg/kg/den nebyly kožní léze během 4týdenního období regenerace reverzibilní.

Metformin

Neklinické údaje o metforminu získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Hyprolosa
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Hypromelosa 2910/3
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Makrogol 4000
Mastek

6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

PA/Al/PVC/Al 2 roky

PCTFE/PVC/Al 18 měsíců

PVC/PE/PVDC/Al 18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

- Blistr z aluminia/aluminia (PA/Al/PVC/Al)
- Blistr z polychlortrifluorethylenu (PCTFE)/PVC/Al
- Blistr z polyvinylchloridu/polyethylenu/polyvinylidenchloridu/aluminia (PVC/PE/PVDC/Al)

K dispozici v baleních obsahujících 10, 30, 60, 120, 180 nebo 360 potahovaných tablet a ve vícečetných baleních obsahujících 120 (2 balení po 60), 180 (3 balení po 60) nebo 360 (6 balení po 60) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení a síly přípravku.

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

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Vildagliptin/Metformin Sandoz 50 mg/850 mg: 18/623/16-C

Vildagliptin/Metformin Sandoz 50 mg/1000 mg: 18/624/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 10. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 7. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

31. 8. 2023