

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DALTEX 50 mg/850 mg potahované tablety

DALTEX 50 mg/1000 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

Žlutá, oválná, potahovaná tableta se zkosenými hranami, hladký povrch na obou stranách, o rozměrech přibližně 20,7 x 8,8 mm.

Tmavě žlutá, oválná, potahovaná tableta se zkosenými hranami, hladký povrch na obou stranách, o rozměrech přibližně 21,3 x 10,1 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

DALTEX je indikován jako přídatná léčba k dietě a cvičení ke zlepšení kontroly glykemie u dospělých s diabetem mellitem 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, 4.5 a 5.1 pro data dostupná k různým kombinacím).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

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

Dávkování antihyperglykemické léčby přípravkem DALTEX má být individualizováno na základě pacientova stávajícího režimu, účinnosti a snášenlivosti, přičemž nesmí být překročena maximální doporučená denní dávka 100 mg vildagliptinu. Léčba přípravkem DALTEX může být zahájena buď tabletou o síle 50 mg/850 mg nebo 50 mg/1000 mg podávanou dvakrát denně, jedna tableta ráno a druhá večer.

- U pacientů nedostatečně kontrolovaných maximální tolerovanou dávkou metforminu v monoterapii: Zahajovací dávka přípravku DALTEX má obsahovat vildagliptin 50 mg dvakrát denně (celková denní dávka 100 mg) společně s již užívanou dávkou metforminu.
- U pacientů přecházejících z kombinované léčby vildagliptinu a metforminu ve formě samostatných tablet: Léčba přípravkem DALTEX má být zahájena již užívanou dávkou vildagliptinu a metforminu.
- U pacientů nedostatečně kontrolovaných dvojkombinační terapií s metforminem a deriváty sulfonylmočoviny: Dávka přípravku DALTEX má obsahovat vildagliptin 50 mg dvakrát denně (celková denní dávka 100 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. Pokud se DALTEX užívá v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny, má se zvážit nižší dávka derivátů sulfonylmočoviny ke snížení rizika hypoglykemie.
- U pacientů nedostatečně kontrolovaných dvojkombinační terapií s inzulinem a maximální tolerovanou dávkou metforminu: Dávka přípravku DALTEX má obsahovat vildagliptin 50 mg dvakrát denně (celková denní dávka 100 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané.

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

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Starší pacienti (≥65 let)*

Protože je metformin vylučován ledvinami a u starších pacientů je sklon ke snížení funkce ledvin, má se u starších pacientů užívajících DALTEX pravidelně sledovat funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

Rychlost glomerulární filtrace se má vyhodnotit před zahájením léčby přípravky obsahujícími metformin a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů se má renální funkce vyhodnocovat častěji, např. každých 3–6 měsíců.

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

Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku DALTEX, je třeba použít jednotlivé monokomponenty namísto fixní kombinace.

| GFR ml/min | Metformin                                                                                               | Vildagliptin                    |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 60–89      | Maximální denní dávka je 3000 mg. V souvislosti se snižující se funkcí ledvin lze zvážit snížení dávky. | Dávku není třeba upravovat.     |
| 45–59      | Maximální denní dávka je 2000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.                    | Maximální denní dávka je 50 mg. |
| 30–44      | Maximální denní dávka je 1000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.                    |                                 |
| <30        | Metformin je kontraindikován.                                                                           |                                 |

##### Porucha funkce jater

DALTEX nemá být podáván pacientům s poruchou funkce jater, včetně pacientů, kteří mají před zahájením léčby zvýšené hodnoty alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) více než 3x nad horní hranici normálních hodnot (ULN) (viz body 4.3. 4.4 a 4.8).

##### Pediatrická populace

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

## Způsob podání

### Perorální podání

Užívání přípravku DALTEX s jídlem nebo těsně po jídle může snížit výskyt gastrointestinálních příznaků souvisejících s metforminem (viz též 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
- Těžké renální selhání (GFR <30 ml/min) (viz bod 4.4)
- Akutní stavy s potenciálem pro narušení funkce ledvin, např.:
  - dehydratace
  - závažná infekce
  - šok
  - intravaskulární podání jodovaných kontrastních látek (viz bod 4.4)
- Akutní nebo chronické onemocnění, které může být příčinou tkáňové hypoxie, např.:
  - srdeční nebo respirační selhání
  - nedávný infarkt myokardu
  - šok
- Porucha funkce jater (viz body 4.2, 4.4 a 4.8)
- Akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus
- Kojení (viz bod 4.6)

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

### Obecně

DALTEX není náhradou za inzulin u pacientů, u kterých je nutné inzulin podávat, a nemá se používat u pacientů s diabetem 1. typu.

### Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale závažná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiorepiračním onemocnění či sepsi. Ke kumulaci 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) se má metformin dočasně vysadit a doporučuje se kontaktovat zdravotnického pracovníka.

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

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómatem. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve

(<7,35), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu (>5 mmol/l) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

#### *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 se má vysadit před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno dříve než 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a zjištěno, že je stabilní (viz body 4.2 a 4.5).

#### Renální funkce

GFR má být vyhodnocena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech (viz bod 4.2). Metformin je kontraindikován u pacientů s GFR <30 ml/min a má se dočasně vysadit 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 nemají být léčeni přípravkem DALTEX včetně pacientů, kteří mají před zahájením léčby zvýšené hodnoty ALT nebo AST více než 3x nad ULN (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 asymptomatictí, bez klinických následků a výsledky jaterních funkčních testů se po vysazení léčby vrátily k normálním hodnotám. Jaterní funkční testy mají být provedeny před zahájením léčby přípravkem DALTEX, aby byly známy jejich výchozí hodnoty. Jaterní funkční testy musí být během prvního roku léčby přípravkem DALTEX monitorovány v tříměsíčních intervalech, dále pak pravidelně v průběhu léčby. Pacientům, u kterých dojde ke zvýšení hladin aminotransferáz, má být pro potvrzení nálezu provedeno další vyšetření funkce jater. U těchto pacientů má být i nadále prováděno častější vyšetření jaterních funkcí, a to až do doby, než se hladina(y) vrátí k normálním hodnotám. Pokud by 3násobné nebo vyšší zvýšení AST nebo ALT nad ULN přetrvávalo, doporučuje se léčbu přípravkem DALTEX ukončit. U pacientů, u kterých se objeví ikterus nebo jiné příznaky naznačující poruchu funkce jater, musí být léčba přípravkem DALTEX ukončena.

Po vysazení léčby přípravkem DALTEX a normalizaci výsledků jaterních funkčních testů nesmí být léčba přípravkem DALTEX znovu zahájena.

#### Poruchy kůže

V preklinických studiích toxicity byly u opic zaznamenány kožní léze včetně puchýřů a ulcerací na končetinách (viz bod 5.3). Ačkoli v klinických studiích nebyly pozorovány ve zvýšené incidenci kožní léze, zkušenosti u pacientů s diabetickými kožními komplikacemi jsou omezené. Po uvedení přípravku na trh byly navíc hlášeny bulózní nebo exfoliativní kožní léze. Z toho důvodu je u pacientů s diabetem doporučena pravidelná kontrola a sledování kožních obtíží, 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.

Při podezření na pankreatitidu je vildagliptin třeba vysadit; pokud je potvrzena akutní pankreatitida, léčba vildagliptinem nemá být znovu zahájena. U pacientů s akutní pankreatitidou v anamnéze je třeba dbát opatrnosti.

## Hypoglykemie

Deriváty sulfonylmočoviny jsou známy tím, že způsobují hypoglykémii. Pacienti užívající vildagliptin v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny mohou být ohroženi hypoglykemií. Proto má být zvážena nižší dávka derivátů sulfonylmočoviny, aby se snížilo riziko hypoglykemie.

## Chirurgický výkon

Podávání metforminu musí být přerušeno po dobu operace v celkové, spinální nebo epidurální anestezii. 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**

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí pro vildagliptin/metformin. Následující tvrzení vycházejí z informací dostupných pro jednotlivé léčivé látky.

### Vildagliptin

Vildagliptin má nízký potenciál pro interakce se souběžně podávanými léčivými přípravky. Protože vildagliptin není substrát pro enzymy cytochromu P (CYP) 450 a neinhibuje ani neindukuje enzymy CYP 450, 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 glyburidem v kombinaci s vildagliptinem neprokázaly klinicky relevantní farmakokinetické interakce u cílové populace.

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

Studie lékových interakcí byly provedeny u zdravých jedinců s amlodipinem, ramipilem, valsartanem a simvastatinem. V těchto studiích nebyly po souběžném podávání vildagliptinu pozorovány klinicky významné farmakokinetické interakce. Toto však nebylo potvrzeno u cílové populace.

### Kombinace s ACE-inhibitory

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

Stejně jako u jiných perorálních antidiabetik může být hypoglykemický účinek vildagliptinu snížen některými léčivými látkami, včetně thiazidů, kortikosteroidů, tyreoidálních přípravků a sympatomimetik.

### Metformin

#### Souběžné použití se nedoporučuje

##### *Alkohol*

Intoxikace alkoholem je spojena se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případech hladovění, 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 je třeba častěji provádět vyšetření hladiny glukózy v krvi, především na začátku léčby. V průběhu podávání souběžné léčby a při jejím ukončení může být nutné upravit dávkování přípravku DALTEX.

Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) mohou snižovat hladiny glukózy v krvi. Pokud je to nutné, má být během léčby jinými léčivými přípravky 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

Dostatečné údaje o podávání přípravku DALTEX těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly pro vildagliptin podávaný ve vysokých dávkách reprodukční toxicitu. Pro metformin 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. DALTEX se během těhotenství nemá podávat.

##### Kojení

Studie na zvířatech ukázaly, že vildagliptin i metformin jsou vylučovány do mléka. Není známo, zda se vildagliptin vylučuje do lidského mateřského mléka, ale metformin se v malém množství do mateřského mléka vylučuje. Vzhledem k možnému riziku hypoglykemie u novorozence v souvislosti s metforminem a nedostatku dat u lidí pro vildagliptin se DALTEX v období kojení nemá podávat (viz bod 4.3).

##### Fertilita

S přípravkem DALTEX nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinek na lidskou fertilitu (viz bod 5.3).

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

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Pacienti, u kterých se jako nežádoucí účinek objeví závratě, nemají řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní data byla získána od celkového počtu 6 197 pacientů exponovaných vildagliptinu/metforminu v randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích. Z těchto pacientů obdrželo 3 698 vildagliptin/metformin a 2 499 obdrželo placebo/metformin.

S vildagliptinem/metforminem nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie. Avšak bioekvivalence vildagliptinu/metforminu byla demonstrována souběžným podáváním vildagliptinu a metforminu (viz bod 5.2).

Většina nežádoucích účinků byla mírného a přechodného charakteru a nevyžadovala přerušení 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 s poruchou funkce ledvin jako základním onemocněním (viz bod 4.4).

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří ve dvojité slepé, klinické studii dostávali vildagliptin jako monoterapii a přídatnou terapii, jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a absolutní frekvence. Frekvence 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 ze zkušeností po uvedení přípravku na trh**

| <b>Třída orgánových systémů – nežádoucí účinek</b>            | <b>Frekvence</b> |
|---------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Infekce a infestace</b>                                    |                  |
| Infekce horních cest dýchacích                                | Časté            |
| Nazofaryngitida                                               | Časté            |
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b>                           |                  |
| Hypoglykemie                                                  | Méně časté       |
| Ztráta chuti k jídlu                                          | Méně časté       |
| Snížení absorpce vitamínu B <sub>12</sub> a laktátová acidóza | Velmi vzácné*    |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                              |                  |
| Závrať                                                        | Časté            |
| Bolest hlavy                                                  | Časté            |
| Třes                                                          | Časté            |
| Kovová chuť                                                   | Méně časté       |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                             |                  |
| Zvracení                                                      | Časté            |
| Průjem                                                        | Časté            |
| Nauzea                                                        | Časté            |
| Refluxní choroba jícnu                                        | Časté            |
| Plynatost                                                     | Časté            |
| Zácpa                                                         | Časté            |
| Bolest břicha, včetně nadbřišku                               | Časté            |
| Pankreatitida                                                 | Méně časté       |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b>                         |                  |
| Hepatitida                                                    | Méně časté       |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>                           |                  |
| Hyperhidróza                                                  | Časté            |
| Pruritus                                                      | Časté            |
| Vyrážka                                                       | Časté            |

| <b>Třída orgánových systémů – nežádoucí účinek</b>                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Frekvence</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Dermatitida                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Časté            |
| Erytém                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Méně časté       |
| Kopřivka                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Méně časté       |
| Exfoliativní a bulózní kožní léze včetně bulózního pemfigoidu                                                                                                                                                                                                                                                      | Není známo†      |
| Kožní vaskulitida                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Není známo†      |
| <b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>                                                                                                                                                                                                                                                        |                  |
| Artralgie                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Časté            |
| Myalgie                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Méně časté       |
| <b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>                                                                                                                                                                                                                                                                   |                  |
| Astenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Časté            |
| Únava                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Méně časté       |
| Třesavka                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Méně časté       |
| Periferní edém                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Méně časté       |
| <b>Vyšetření</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                  |
| Abnormální jaterní funkční testy                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Méně časté       |
| <p>* 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.</p> <p>† Na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh.</p> |                  |

### *Popis vybraných nežádoucích účinků*

#### Vildagliptin

##### *Porucha funkce jater*

Při podávání vildagliptinu byly hlášeny vzácné případy poruchy funkce jater (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 přídavné 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 poslední návštěvě v průběhu 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 hladin aminotransferáz 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 inhibitorem. Většina případů byla z hlediska závažnosti mírná a byla vyřešena s pokračující léčbou vildagliptinem.

##### *Hypoglykemie*

Hypoglykemie byla méně častá, 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 B<sub>12</sub>*

U pacientů, kteří byli léčeni metforminem během dlouhého období, bylo pozorováno velmi vzácně snížení absorpce vitamínu B<sub>12</sub> se snížením hladin v séru. Doporučuje se uvažovat o této etiologii, pokud je u pacienta přítomna megaloblastická anemie.

#### *Funkce jater*

Byly hlášeny ojedinělé 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. Aby se jim předešlo, 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se předávkování vildagliptinem a metforminem v kombinaci.

#### *Vildagliptin*

Informace týkající se předávkování vildagliptinem jsou omezené.

#### Symptomy

Informace o možných symptomech předávkování byly převzaty ze studie snášenlivosti se vzrůstající dávkou, kdy byl zdravým jedincům podáván vildagliptin po dobu 10 dnů. Po dávce 400 mg byly tři případy bolesti svalů a jednotlivé případy mírné a transienční parestezie, horečky, otoků a přechodného zvýšení hladin lipázy. Při dávce 600 mg se u jednoho subjektu objevily otoky dolních a horních končetin, zvýšení kreatinfosfokinázy (CPK), AST, C-reaktivního proteinu (CRP) a hladiny myoglobinu. U tří dalších jedinců byly zjištěny otoky dolních končetin a ve dvou případech parestezie. Všechny symptomy a laboratorní abnormality vymizely bez léčby po vysazení studovaného léčivého přípravku.

#### *Metformin*

Rozsáhlé 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 nemůže být odstraněn hemodialýzou, hlavní hydrolyzovaný metabolit (LAY151) nicméně odstranit lze. Doporučuje se podpurná léčba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanismus účinku

DALTEX obsahuje antihyperglykemické látky s doplňujícím se mechanismem účinku, aby došlo ke zlepšení kontroly glykemie u pacientů s diabetem 2. typu: vildagliptin, který patří do skupiny stimulatorů buněk ostrůvků, a metformin hydrochlorid, který patří do skupiny biguanidů.

Vildagliptin, člen skupiny látek zlepšujících činnost ostrůvků, je účinným a selektivním inhibitorem enzymu dipeptidyl-peptidázy-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 (glukagon-like-peptid-1, peptid podobný glukagonu 1) 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 jídle.

Zvýšením endogenních hladin inkretinových hormonů zvyšuje vildagliptin senzitivitu beta buněk ke glukóze s výsledným zlepšením sekrece glukózo-dependentního inzulinu. Léčba vildagliptinem 50–100 mg denně u pacientů s diabetem typu 2 významně zlepšuje markery funkce beta buněk včetně HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), poměr proinzulinu a inzulinu a měření citlivosti funkce beta buněk na opakované potravinové toleranční testy. U nediabetických jedinců (s normální glykemií) vildagliptin nestimuluje sekreci inzulinu ani nesnižuje hladiny glukózy.

Zvýšením hladin endogenního GLP-1 vildagliptin také zvyšuje senzitivitu alfa buněk ke glukóze s výslednou sekrecí glukagonu, která více odpovídá hladině glukózy.

Větší zvýšení poměru inzulin/glukagon během hyperglykemie způsobené zvýšením hladin inkretinového hormonu snižuje na lačno a po jídle produkci glukózy v játrech s následným snížením glykemie.

Známary účinek zvýšených hladin GLP-1 zpomalujících vyprazdňování žaludku není při léčbě vildagliptinem pozorován.

##### *Metformin*

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky, snižuje jak bazální, tak i postprandiální glykemii. Nestimuluje sekreci inzulinu, a proto nevyvolává hypoglykemii ani nezvyšuje hmotnost.

Metformin může působit na snížení glykemie třemi mechanismy:

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

Metformin, působením na glykogensyntetázu 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 jeho vlivu na glykemii. To bylo u terapeutických dávek prokázáno v kontrolovaných, střednědobých a dlouhodobých klinických studiích: metformin snižuje sérové hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triacylglycerolů.

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

- signifikantní snížení absolutního rizika jakékoli komplikace související s diabetem mellitem ve skupině pacientů s metforminem (29,8 příhod/1000 pacientů za rok) ve srovnání se samotnou dietou (43,3 příhod/1000 pacientů za rok),  $p=0,0023$  a proti kombinovaným skupinám léčeným monoterapií derivátů sulfonylmočoviny nebo inzulinem (40,1 příhod/1000 pacientů a rok),  $p=0,0034$
- signifikantní snížení absolutního rizika mortality související s diabetem mellitem: metformin 7,5 příhod/1000 pacientů a rok, dieta samotná 12,7 příhod/1000 pacientů a rok,  $p=0,017$
- signifikantní snížení absolutního rizika celkové mortality: metformin 13,5 příhod/1000 pacientů a rok versus samotná dieta 20,6 příhod/1000 pacientů a rok ( $p=0,011$ ) a oproti kombinovaným skupinám léčeným monoterapií deriváty sulfonylmočoviny nebo inzulinu 18,9 příhod/1000 pacientů a rok ( $p=0,021$ )
- signifikantní snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 příhod/1000 pacientů a rok, samotná dieta 18 příhod/1000 pacientů a rok ( $p=0,01$ ).

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Přidání vildagliptinu pacientům, u kterých byla kontrola glykemie nedostatečná během monoterapie metforminem, vedlo po 6měsíční léčbě k dodatečnému statisticky signifikantnímu snížení průměru HbA1c ve srovnání s placebem (rozdíl mezi skupinami -0,7 % po dávce vildagliptinu 50 mg a 1,1 % po dávce vildagliptinu 100 mg). Podíl pacientů, u kterých bylo dosaženo snížení HbA1c o  $\geq 0,7$  % oproti výchozí hodnotě byl statisticky signifikantně vyšší v obou skupinách léčených vildagliptinem plus metforminem (46 % a 60 %) ve srovnání se skupinou, která dostávala metformin plus placebo (20 %).

Ve 24týdenní studii byl vildagliptin (50 mg dvakrát denně) srovnáván s pioglitazonem (30 mg jednou denně) u pacientů nedostatečně kompenzovaných metforminem (průměrná denní dávka: 2020 mg). Průměrné snížení z výchozích hodnot HbA1c 8,4 % bylo -0,9 % při přidání vildagliptinu k metforminu a -1,0 % při přidání pioglitazonu k metforminu. U pacientů užívajících pioglitazon přidáný k metforminu byl pozorován průměrný přírůstek tělesné hmotnosti +1,9 kg ve srovnání s +0,3 kg u pacientů, kteří užívali vildagliptin současně s metforminem.

V klinické studii trvající 2 roky byl vildagliptin (50 mg dvakrát denně) srovnáván s glimepiridem (až 6 mg/den - průměrná dávka po 2 letech: 4,6 mg) u pacientů léčených metforminem (průměrná denní dávka: 1 894 mg). Po jednom roce bylo průměrné snížení HbA1c -0,4 % při kombinaci vildagliptinu a metforminu a -0,5 % při kombinaci glimepiridu a metforminu, z průměrné výchozí hodnoty HbA1c 7,3 %. Změna tělesné hmotnosti u vildagliptinu byla -0,2 kg oproti +1,6 kg u glimepiridu. Incidence hypoglykemie byla signifikantně nižší ve skupině s vildagliptinem (1,7 %) ve srovnání se skupinou s glimepiridem (16,2 %). V době hodnocení při ukončení studie (po 2 letech) byl HbA1c v obou léčebných skupinách podobný výchozím hodnotám a změny tělesné hmotnosti a rozdíly ve výskytu hypoglykemií přetrvávaly.

V klinické studii trvající 52 týdnů byl vildagliptin (50 mg dvakrát denně) srovnáván s gliklazidem (průměrná denní dávka: 229,5 mg) u pacientů nedostatečně kompenzovaných metforminem (dávka metforminu na začátku léčby 1928 mg/den). Po jednom roce bylo průměrné snížení HbA1c -0,81 % při kombinaci vildagliptinu a metforminu (průměrná výchozí hodnota HbA1c 8,4 %) a -0,85 % při přidání gliklazidu k metforminu (průměrná výchozí hodnota HbA1c 8,5 %); bylo dosaženo statistické non-inferiority (95% CI -0,11–0,20). 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 hodnocena účinnost fixní kombinace dávek vildagliptinu s metforminem (postupně titrovaných do dávky 50 mg/500 mg dvakrát denně nebo 50 mg/1000 mg dvakrát denně) jako počáteční léčba u dosud farmakologicky neléčených pacientů. Vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg dvakrát denně snížily HbA1c o -1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg dvakrát denně o -1,61 %, metformin 1000 mg dvakrát denně o -1,36 % a vildagliptin 50

mg dvakrát denně o -1,09 % z průměrné výchozí hodnoty HbA1c 8,6 %. Pokles HbA1c pozorovaný u pacientů s výchozí hodnotou  $\geq 10,0$  % byl vyšší.

24týdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie byla provedena u 318 pacientů s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost vildagliptinu (50 mg dvakrát denně) v kombinaci s metforminem ( $\geq 1500$  mg denně) a glimepiridem ( $\geq 4$  mg denně). Vildagliptin v kombinaci s metforminem a glimepiridem výrazně snížil HbA1c v porovnání s placebem. Průměrné placebem korigované snížení HbA1c bylo o -0,76 % z průměrné výchozí hodnoty 8,8 %.

Pětiletá, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie (VERIFY) byla vedena u pacientů s diabetem typu 2, s cílem zhodnotit vliv časně kombinované terapie vildagliptinem a metforminem (n = 998) oproti iniciální monoterapii metforminem ve standardním režimu podávání, následované kombinací s vildagliptinem (následná léčebná skupina) (n = 1 003) u nově diagnostikovaných pacientů s diabetem typu 2. Kombinovaný 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 HbA1c  $\geq 7$  %) vs monoterapie metforminem v léčbě dosud neléčených pacientů s diabetem typu 2 po dobu 5letého trvání studie (HR [95% CI]: 0,51 [0,45, 0,58];  $p < 0,001$ ). Incidence selhání počáteční léčby (hodnota HbA1c  $\geq 7$  %) byla 429 pacientů (43,6 %) v kombinované léčebné skupině a 614 pacientů (62,1 %) v následné léčebné skupině.

24týdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie byla provedena u 449 pacientů s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost vildagliptinu (50 mg dvakrát denně) v kombinaci se stabilní dávkou bazálního inzulínu nebo kombinovaného inzulínu (průměrná denní dávka 41 jednotek), při současném užívání metforminu (n=276) nebo bez současného užívání metforminu (n=173). Vildagliptin v kombinaci s inzulínem významně snížil HbA1c v porovnání s placebem. V celkové populaci bylo placebem korigované průměrné snížení -0,72 % HbA1c z průměrné výchozí hodnoty HbA1c 8,8 %. V podskupinách léčených inzulínem se současným užíváním metforminu bylo placebem korigované průměrné snížení HbA1c -0,63 % a v podskupině léčené inzulínem bez současného užívání metforminu bylo placebem korigované průměrné snížení HbA1c -0,84 %. Četnost výskytu hypoglykemie v celkové populaci byla 8,4 % ve skupině s vildagliptinem a 7,2 % ve skupině s placebem. U pacientů užívajících vildagliptin nebyl pozorován žádný přírůstek 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 dostatečně kompenzován inzulínem (krátkodobým a dlouhodobým, průměrná dávka inzulínu 80 IU/den), bylo průměrné snížení hodnoty HbA1c u vildagliptinu (50 mg dvakrát denně) přidaného k inzulínu statisticky významně větší než u kombinace placeba s inzulínem (0,5 % oproti 0,2 %). Četnost výskytu hypoglykemie byla nižší u skupiny s vildagliptinem (22,9 %) než ve skupině s placebem (29,6 % 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 více 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 v porovnání s kombinovanými aktivními komparátory a placebem [Mantel-Haenszel relativní riziko (M-H RR) 0,82 (95% CI 0,61–1,11)]. MACE se objevily u 83 z 9599 (0,86 %) pacientů léčených vildagliptinem a u 85 ze 7102 (1,20 %) pacientů léčených komparátorem. Hodnocení každé jednotlivé komponenty MACE neukázalo žádné zvýšení rizika (podobné M-H RR). Potvrzené příhody srdečního selhání (HF) 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).

## Pediatrická populace

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Vildagliptin/metformin

#### *Absorpce*

Bioekvivalence byla prokázána mezi vildagliptinem/metforminem a třemi kombinacemi sil (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg and 50 mg/1000 mg), proti prosté kombinaci tablet vildagliptinu a metformin hydrochloridu v odpovídajících dávkách.

Potrava neovlivňuje rozsah a rychlost absorpce vildagliptinu z přípravku obsahujícího vildagliptin/metformin. Pokud byl přípravek podán s jídlem, byly rychlost a rozsah absorpce metforminu z přípravku obsahujícího vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg sníženy, což se projevilo ve snížení  $C_{max}$  o 26 %, AUC o 7 % a prodloužení  $T_{max}$  (2,0 až 4,0 h).

Následující údaje reflektují farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek přípravku DALTEX.

### Vildagliptin

#### *Absorpce*

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

#### *Distribuce*

Vazba vildagliptinu na proteiny plazmy je nízká (9,3 %) a vildagliptin je distribuován rovnoměrně mezi plazmou a červenými krvinkami. Průměrný distribuční objem vildagliptinu v rovnovážném stavu je po intravenózním podání ( $V_{ss}$ ) 71 litrů, což svědčí pro extravaskulární distribuci.

#### *Biotransformace*

Metabolismus je hlavní eliminační cestou vildagliptinu u lidí. Počítá se, že se takto vyloučí 69 % dávky. Hlavní metabolit (LAY 151) je farmakologicky inaktivní, je výsledkem hydrolýzy kyanové části a odpovídá 57 % podané dávky s následnou amidovou hydrolýzou produktu (4 % dávky). Podle *in vivo* studie u DPP-4 deficientních potkanů přispívá DPP-4 k částečné hydrolýze vildagliptinu. Vildagliptin není metabolizován enzymy CYP 450 v jakémkoli kvantifikovatelném rozsahu. Podle metabolické clearance vildagliptinu se nedá předpokládat, že by byl ovlivněn souběžně podávanými léčivými přípravky, které jsou CYP 450 inhibitory a/nebo induktory. V *in vitro* studiích bylo demonstrováno, 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 % vyloučeno do moči a 15 % dávky bylo nalezeno ve stolici. Po perorálním podání bylo renální exkrecí vyloučeno 23 % dávky vildagliptinu v nezměněné formě. Po intravenózní aplikaci zdravým jedincům byla celková plazmatická clearance 41 l/hodinu a renální clearance 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 stoupaly  $C_{max}$  vildagliptinu a plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v závislosti na čase (AUC) přibližně proporcionálně v závislosti na dávce.

### *Charakteristika pacientů*

**Pohlaví:** U zdravých mužů a žen v širokém rozmezí věku a body mass indexu (BMI) nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice vildagliptinu. DPP-4 inhibice vildagliptinem není pohlavím ovlivněna.

**Věk:** U zdravých starších jedinců ( $\geq 70$  let) byla celková expozice vildagliptinu (100 mg jednou denně) zvýšena o 32 %, s 18 % zvýšením vrcholové koncentrace v plazmě ve srovnání s mladými zdravými jedinci (18–40 let). Tyto změny však nejsou považovány za klinicky významné. Inhibice DPP-4 vildagliptinem není ovlivněna věkem.

**Porucha funkce jater:** U jedinců s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A-C) nebyly žádné klinicky významné změny (maximum  $\sim 30\%$ ) v expozici vildagliptinu.

**Porucha funkce ledvin:** U jedinců s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin byla systémová expozice vildagliptinu zvýšena ( $C_{\max}$  8–66 %; AUC 32–134 %) a celková tělesná clearance byla snížena ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin.

**Etnická skupina:** Omezené údaje naznačují, že rasa nemá významný vliv na farmakokinetiku vildagliptinu.

### Metformin

#### *Absorpce*

Po perorálním podání dávky metforminu je dosaženo maximální plazmatické koncentrace  $C_{\max}$  asi za 2,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost 500 mg tablet metforminu je u zdravých jedinců přibližně 50–60 %. Po perorálním podání dávky bylo ve stolici nalezeno 20–30 % 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 je dosaženo rovnovážných plazmatických koncentrací během 24–48 hodin a jsou obvykle nižší než 1  $\mu\text{g/ml}$ . V kontrolovaných klinických studiích nepřesáhly maximální koncentrace ( $C_{\max}$ ) metforminu v plazmě 4  $\mu\text{g/ml}$ , a to ani při maximálních dávkách.

Potrava lehce zpomaluje a snižuje rozsah absorpce metforminu. Po podání dávky 850 mg byla vrcholová koncentrace v plazmě o 40 % nižší, AUC byla snížena o 25 % a čas dosažení vrcholové plazmatické koncentrace byl prodloužen o 35 minut. Klinický význam těchto zjištění není znám.

#### *Distribuce*

Vazba na proteiny plazmy je zanedbatelná. Metformin částečně vstupuje do erytrocytů. Průměrný distribuční objem  $V_d$  se pohybuje v rozmezí 63–276 litrů.

#### *Biotransformace*

Metformin je vylučován v nezměněné formě močí. U lidí nebyly zjištěny žádné metabolity.

#### *Eliminace*

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

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

Byly provedeny studie na zvířatech v délce až 13 týdnů s kombinací léčivých látek obsažených v přípravku DALTEX. Nebyly zjištěny žádné nové projevy toxicity, které by souvisely s kombinací látek. Následující údaje jsou zjištěny ze studií provedených individuálně s vildagliptinem nebo metforminem.

#### Vildagliptin

Do dávky 15 mg/kg (7násobek expozice u člověka založené na  $C_{\max}$ ) nebylo u psů pozorováno zpomalení přenosu intrakardiálních impulzů.

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

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

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

Studie fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů neodhalily zhoršení fertility, reprodukce nebo časného embryonálního vývoje způsobené vildagliptinem. Embryofetální toxicita byla hodnocena u potkanů a králíků. U potkanů byla pozorována zvýšená incidence volných žebířků spojená se sníženou hmotností matek, přičemž dávka 75 mg/kg (10násobek expozice u lidí) byla bez efektu. Snížení hmotnosti plodů a změny na skeletu indikující opožděný vývoj byly pozorovány u králíků pouze při závažné toxicitě pro matky, dávky do 50 mg/kg (9násobek expozice u člověka) neměly žádný účinek. Studie pre a postnatálního vývoje byly provedeny u potkanů. Změny byly pozorovány pouze v souvislosti s toxicitou pro matku při dávce  $\geq 150$  mg/kg a zahrnovaly přechodné snížení tělesné hmotnosti a pokles motorické aktivity u F1 generace.

Dvouletá studie kancerogenity byla provedena u potkanů po perorálních dávkách do 900 mg/kg (přibližně 200násobek expozice u člověka při maximální doporučené dávce). Žádné zvýšení incidence nádorů přisuzované vildagliptinu nebylo pozorováno. Jiná dvouletá studie kancerogenity byla provedena na myších po perorálním podávání dávek až do 1000 mg/kg. Byla pozorována zvýšená incidence výskytu mamárních adenokarcinomů a hemangiosarkomů, dávky do 500 mg/kg (59násobek expozice u člověka) a 100 mg/kg (16násobek expozice u člověka) nevyvolaly žádné takové změny. Zvýšená incidence těchto nádorů u myši není považována za reprezentativní a signifikantní riziko pro člověka na základě chybějící genotoxicity vildagliptinu a jeho základních metabolitů, výskytu nádorů pouze u jednoho druhu a vysokého stupně systémové expozice, při kterém byly nádory pozorovány.

Ve 13týdenní studii toxicity u opic cynomolgus byly při dávce  $\geq 5$  mg/kg/den zaznamenány kožní léze. Ty byly shodně lokalizované na koncových částech těla (ruce, nohy, uši, ocas). Při dávce 5 mg/kg/den (přibližně ekvivalent AUC expozici při dávce 100 mg u člověka) byly pozorovány pouze puchýře, které byly reverzibilní i přes pokračování v léčbě a nebyly spojeny s histopatologickými změnami. Šupinatění kůže, odlupování kůže, strupy a otláčeniny na ocasu s odpovídajícími histopatologickými změnami nebyly zaznamenány při dávkách  $\geq 20$  mg/kg/den (přibližně 3násobek AUC při expozici dávce 100 mg u člověka). Nekrotické změny na ocasu byly pozorovány při dávce  $\geq 80$  mg/kg/den. Kožní léze nebyly reverzibilní u opic léčených dávkou 160 mg/kg/den během 4týdenního období regenerace.

### Metformin

Neklinické údaje 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*

Mikrokryсталická celulóza

Kopovidon (K 25)

Krospovidon typ B

Hyprolosa

Magnesium-stearát

*Potahová vrstva*

Hypromelosa (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Makrogol 8000 (E 1521)

Mastek (E 553b)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al-Al (OPA/Al/PVC) blistr

Velikosti balení: 10, 30, 60, 120, 180 nebo 360 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

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

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kypr

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

DALTEX 50 mg/850 mg potahované tablety :18/715/16-C

DALTEX 50 mg/1000 mg potahované tablety:18/716/16-C

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

Datum první registrace: 14. 2. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 27. 10. 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

27. 11. 2023