

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### Vildagliptin/Metformin AUXpharma 50 mg/850 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg vildagliptinu a 850 mg metformin-hydrochloridu (což odpovídá 663 mg metforminu).

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 93,5 mg laktosy.

#### Vildagliptin/Metformin AUXpharma 50 mg/1000 mg potahované tablety

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

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 110,0 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

#### Vildagliptin/Metformin AUXpharma 50 mg/850 mg potahované tablety

Žluté, podlouhlé oválné potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně a "VA" na druhé straně. Délka tablety:  $19,4 \pm 0,5$  mm. Půlicí rýha není určena k dělení tablet.

#### Vildagliptin/Metformin AUXpharma 50 mg/1000 mg potahované tablety

Tmavě žluté, podlouhlé oválné potahované tablety s půlicí rýhou mezi "V" a "B" na jedné straně a půlicí rýhou na druhé straně. Délka tablety:  $21,1 \pm 0,5$  mm. Půlicí rýha není určena k dělení tablet.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vildagliptin/Metformin AUXpharma je indikován jako přídatná léčba k dietě a cvičení ke zlepšení kontroly glykemie u dospělých s diabetem mellitem typu 2:

- U pacientů, jejichž glykemie není dostatečně kontrolována při léčbě samotným metformin-hydrochloridem.
- U pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací samostatně podávaných tablet vildagliptinu a metformin-

hydrochloridu.

- V kombinaci s jinými léčivými přípravky pro léčbu diabetu včetně inzulínu, pokud tyto léky nezajišťují dostatečnou kontrolu hladiny glykémie (viz bod 4.4, 4.5 a 5.1 pro dostupná data k různým kombinacím).

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

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

Dávkování antidiabetické léčby přípravkem Vildagliptin/Metformin AUXpharma by mělo 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 AUXpharma může být zahájena buď tabletou o síle 50 mg/850 mg nebo 50 mg/1000 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 AUXpharma by měla 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 AUXpharma by měla být zahájena již užívanou dávkou vildagliptinu a metforminu.

U pacientů nedostatečně kontrolovaných dvojkombinační terapií metforminem a derivátem sulfonylmočoviny: dávka přípravku Vildagliptin/Metformin AUXpharma by měla obsahovat dávku vildagliptinu 50 mg dvakrát denně (celková denní dávka 100 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. Pokud se přípravek Vildagliptin/Metformin AUXpharma užívá v kombinaci s derivátem sulfonylmočoviny, je nutno zvážit nižší dávku derivátu sulfonylmočoviny, aby se snížilo riziko hypoglykémie.

U pacientů nedostatečně kontrolovaných dvojkombinační terapií inzulinem a maximální tolerovanou dávkou metforminu: dávka přípravku Vildagliptin/Metformin AUXpharma by měla 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 populace

##### *Starší pacienti ( $\geq$ 65 roků)*

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

##### *Porucha funkce ledvin*

Před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu se má vyšetřit rychlost glomerulární filtrace a poté se tak má činit 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 až 6 měsíců.

Maximální denní dávka metforminu má být rozdělena nejlépe do 2 nebo 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 AUXpharma, je místo fixní kombinace dávky nutno použít jednotlivé složky.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Maximální denní dávka je 3000 mg. Ve vztahu ke klesajícím renálním funkcím je možno zvážit snížení dávky.	Dávka se neupravuje.
45-59	Maximální denní dávka je 2000 mg. Zahajovací dávka je nejvýše polovina maximální dávky.	Maximální denní dávka je 50 mg.
30-44	Maximální denní dávka je 1000 mg. Zahajovací dávka je nejvýše polovina maximální dávky.	
<30	Metformin je kontraindikován.	

#### *Porucha funkce jater*

Přípravek Vildagliptin/Metformin AUXpharma by neměl být podáván pacientům se zhoršenou funkcí jater, včetně pacientů, kteří před zahájením léčby mají zvýšené hodnoty alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) > 3x nad horní hranicí normálu (ULN) (viz body 4.3, 4.4 a 4.8).

#### *Pediatrická populace*

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

#### Způsob podání

Perorální podání

Užívání přípravku Vildagliptin/Metformin AUXpharma 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 funkce ledvin jako:
  - dehydratace;
  - závažná infekce;
  - šok;
  - intravaskulární aplikace jodovaných 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, 4.4 a 4.8).
- Akutní intoxikace alkoholem, alkoholismu.
- Kojení (viz bod 4.6).

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

### Obecně

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

### Laktosa

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

### Sodík

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

### Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiopulmonálním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renálních funkcí a tím se zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) je nutno metformin dočasně vysadit, přičemž se doporučuje kontakt se zdravotníkem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a nesteroidní antirevmatika), 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).

Pacienty a/nebo pečovatele je nutno o riziku laktátové acidózy informovat. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestmi břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómou. V případě suspektních příznaků musí pacient užívání metforminu ukončit 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.

*Pacienti se známými nebo suspektními mitochondriálními onemocněními:*

U pacientů se známými mitochondriálními onemocněními, jako je syndrom mitochondriální encefalopatie s laktátovou acidózou a epizodami podobnými cévní mozkové příhodě (MELAS) a maternálně dědičný diabetes a hluchota (MIDD), se metformin nedoporučuje vzhledem k riziku exacerbace laktátové acidózy a neurologických komplikací, jež mohou vést ke zhoršení onemocnění.

Pokud se po užití metforminu objeví známky a příznaky poukazující na syndrom MELAS nebo MIDD, je třeba léčbu metforminem okamžitě ukončit a neprodleně provést diagnostické hodnocení.

### 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. Před provedením zobrazovacího vyšetření nebo v jeho průběhu je nutno metformin vysadit, přičemž jeho podávání smí být znovu zahájeno nejdříve 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byly znovu vyhodnoceny renální funkce a bylo zjištěno, že jsou stabilní (viz body 4.2 a 4.5).

### Renální funkce

Před zahájením léčby se má vyšetřit rychlost glomerulární filtrace a poté se tak má činit pravidelně (viz

bod 4.2). U pacientů s GFR <30 ml/min je metformin kontraindikován a při výskytu stavů, které mění renální funkci, má být dočasně vysazen (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 AUXpharma 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 jaterních funkčních testů se po vysazení léčby vrátily k normálním hodnotám. Před zahájením léčby přípravkem Vildagliptin/Metformin AUXpharma je nutno provést funkční testy jater, aby byly známy jejich výchozí hodnoty. Jaterní funkce musí být během léčby přípravkem Vildagliptin/Metformin AUXpharma v prvním roce monitorovány v tříměsíčních intervalech, poté pravidelně. Pacientům, u kterých se zjistí zvýšení hladin aminotransferáz, by mělo být pro potvrzení nálezu provedeno další vyšetření funkce jater. U těchto pacientů by mělo být i nadále prováděno vyšetření jaterních funkcí, a to až do doby, než se změna(y) vrátí k normálním hodnotám. Pokud by zvýšení AST nebo ALT bylo 3x vyšší než ULN, nebo zvýšení přetrvávalo, doporučuje se léčbu přípravkem Vildagliptin/Metformin AUXpharma vysadit. U pacientů, u kterých se objeví žloutenka nebo jiné příznaky naznačující poškození funkce jater, musí být léčba přípravkem Vildagliptin/Metformin AUXpharma ukončena.

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

#### Poruchy kůže

V předklinických studiích toxicity byly u opic zaznamenány 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 pravidelná kontrola a sledování kožních obtíží, jako je tvorba puchýřů nebo vředů.

#### Akutní pankreatitida

Užívání vildagliptinu bylo spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Pacienty je nutno informovat o typickém příznaku akutní pankreatitidy.

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

#### Hypoglykémie

Deriváty sulfonylmočoviny jsou známé tím, že způsobují hypoglykémii. Pacienti užívající vildagliptin v kombinaci s derivátem sulfonylmočoviny mohou být hypoglykémii ohroženi. Proto je nutno zvážit nižší dávku derivátu sulfonylmočoviny, aby se riziko hypoglykémie snížilo.

#### Operace

Metformin je nutno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii vysadit. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že byly

znovu vyšetřeny renální funkce a bylo zjištěno, že jsou stabilní.

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

Konkrétní studie interakcí přípravku Vildagliptin/Metformin AUXpharma 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, ramiprilem, valsartanem a simvastatinem. V těchto studiích nebyly po podání vildagliptinu relevantní klinické 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

##### Nedoporučené kombinace

##### *Alkohol*

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

##### *Jódové kontrastní látky*

Před provedením zobrazovacího vyšetření nebo v jeho průběhu je nutno metformin vysadit, přičemž jeho podávání smí být znovu zahájeno nejdříve 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byly znovu vyhodnoceny renální funkce a bylo zjištěno, že jsou stabilní (viz body 4.2 a 4.4).

##### Kombinace vyžadující opatření při použití

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy, např. nesteroidní antirevmatika, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitory, antagonisté receptoru angiotenzinu II a diuretika, zvláště kličková. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé sledování renální funkce.

Glukokortikoidy, beta-2agonisté a diuretika mají vnitřní hyperglykemickou aktivitu. Pacient by o tom měl

být informován, měla by mu být častěji prováděna vyšetření hladiny glukózy v krvi, a to především na začátku léčby. Pokud je to nutné, mělo by mu být, během kombinované léčby a při jejím ukončení, upraveno dávkování přípravku Vildagliptin/Metformin AUXpharma.

Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) mohou snižovat hladiny glukózy v krvi. Pokud je to nutné, mělo by být během léčby 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 AUXpharma 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 AUXpharma se během těhotenství nemá podávat.

##### Kojení

Studie na zvířatech prokázaly vylučování obou látek, vildagliptinu i metforminu, do mléka. Není známo, zda se vildagliptin vylučuje do lidského mléka, ale metformin se do něj v malém množství vylučuje. Vzhledem k možnému riziku jak hypoglykémie u novorozence související s metforminem, tak k nedostatku dat o vildagliptinu u člověka, se přípravek Vildagliptin/Metformin AUXpharma nesmí v období kojení užívat (viz bod 4.3).

##### Fertilita

S přípravkem Vildagliptin/Metformin AUXpharma 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 točení hlavy, nesmějí řídit dopravní prostředky ani 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 přípravkem Vildagliptin/Metformin AUXpharma nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie. Avšak bioekvivalence přípravku Vildagliptin/Metformin AUXpharma 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 se zhoršenou funkcí ledvin jako základním onemocněním (viz bod 4.4).

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří ve dvojitě zaslepené klinické studii dostávali vildagliptin jako monoterapii a přídatnou terapii, jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a absolutní frekvence. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), 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**

<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
Gastroesofageální refluxní choroba	Časté
Plynatost	Časté
Zácpa	Časté
Bolest břicha, včetně nadbříšku	Časté
Pankreatitida	Méně časté
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Hepatitida	Méně časté
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Hyperhidróza	Časté
Pruritus	Časté
Vyrážka	Časté
Dermatitida	Časté
Erytém	Méně časté
Kopřivka	Méně časté
Exfoliativní a bulózní kožní léze včetně bulózního pemfigoidu	Není známo <sup>†</sup>
Kožní vaskulitida	Není známo <sup>†</sup>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Artralgie	Časté
Myalgie	Méně časté

<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Asténie	Časté
Únava	Méně časté
Zimnice	Méně časté
Periferní edém	Méně časté
<b>Vyšetření</b>	
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.	

### *Vildagliptin*

#### *Porucha funkce jater*

Při podávání vildagliptinu byly hlášeny vzácné případy hepatální dysfunkce (včetně hepatitidy). V těchto případech byli pacienti obvykle asymptomaticí, 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  $\geq 3x$  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 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 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 prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

Údaje týkající se předávkování přípravkem Vildagliptin/Metformin AUXpharma nejsou dostupné.

### 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 parestézie, horečky, otoků a přechodného zvýšení hladin lipázy. Při dávce 600 mg se u jednoho subjektu objevily otoky nohou a rukou, zvýšení hladin kreatinfosfokinázy (CPK), AST, C-reaktivního proteinu (CPR) a myoglobinu. U tří dalších subjektů se objevily otoky nohou a ve dvou případech parestézie. 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 podpurná léčba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: léky užívané při léčbě diabetu, kombinace perorálních antidiabetik, ATC kód: A10BD08

#### Mechanismus účinku

Přípravek Vildagliptin/Metformin AUXpharma obsahuje antihyperglykemické látky s doplňujícím se

mechanismem účinku s cílem zlepšení kontroly glykémie u pacientů s diabetem typu 2: 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 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 (glukanon-like-peptid-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 příjmu potravy.

Zvýšením endogenních hladin 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- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), poměru proinzulínu 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 hyperglykémie, způsobené zvýšením hladin inkretinového hormonu, snižuje tvorbu glukózy v játrech s následným snížením glykémie, 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 glykémii. Nestimuluje sekreci inzulínu, a proto nevyvolává hypoglykémii ani nezvyšuje hmotnost.

Metformin může působit na snížení glykémie třemi mechanismy:

- Snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy.
- Ve svalch, 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 glykémii. Při terapeutických dávkách v kontrolovaných, střednědobých a dlouhodobých klinických studiích bylo prokázáno následující: metformin snižuje sérové hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridů.

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 pacientů a rok) ve srovnání se samotnou dietou (43,3 příhod/1 000 pacientů a rok),  $p=0,0023$  a oproti skupinám léčeným derivátem sulfonylmočoviny nebo inzulinem v monoterapii (40,1 příhod/1 000 pacientů a rok),  $p=0,0034$ .
- Významné snížení absolutního rizika s diabetem související mortality: metformin 7,5 příhod/1000 pacientů a rok, dieta samotná 12,7 příhod/1000 pacientů a rok,  $p=0,017$ .
- Významné 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 skupinám léčeným derivátem sulfonylmočoviny nebo inzulinem v monoterapii 18,9 příhod/1000 pacientů a rok ( $p=0,021$ ).
- Významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 příhod/1 000 pacientů a rok, samotná dieta 18 příhod/1 000 pacientů a rok ( $p=0,01$ ).

### Klinická účinnost a bezpečnost

Přidání vildagliptinu pacientům, u kterých byla při monoterapii metforminem kontrola glykémie nedostatečná, vedlo po 6měsíční léčbě k dalšímu statisticky významnému snížení průměru HbA1c 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 HbA1c o  $\geq 0,7$  % výchozí hodnoty, byla signifikantně 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: 2020 mg) srovnáván vildagliptin (v dávce 50 mg dvakrát denně) s pioglitazonem (30 mg jednou denně). Průměrné snížení od výchozích hodnot HbA1c 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 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: 1894 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 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 hypoglykémie byla významně nižší ve skupině léčené vildagliptinem (1,7 %) ve srovnání se skupinou léčenou glimepiridem (16,2 %). V době hodnocení (2 roky) byla hodnota HbA1c v obou léčených skupinách podobná výchozím hodnotám a změny tělesné hmotnosti, přičemž rozdíly ve výskytu hypoglykémie přetrvávaly.

V klinické studii trvající 52 týdnů byl u pacientů nedostatečně kompenzovaných na metforminu (dávka metforminu na začátku léčby 1928 mg/den) srovnáván vildagliptin (50 mg dvakrát denně) s gliklazidem (průměrná denní dávka: 229,5 mg). Po jednom roce bylo průměrné snížení HbA1c -0,81 % při kombinaci vildagliptinu a metforminu (průměrná výchozí hodnota HbA1c 8,4 %) a -0,85 % při kombinaci gliklazidu a metforminu (průměrná výchozí hodnota HbA1c 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/1000 mg dvakrát denně). Kombinace vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg dvakrát denně redukovala HbA1c o -1,82 %, kombinace 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 %, a to z průměrné výchozí hodnoty HbA1c 8,6 %. Pokles HbA1c 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 ( $\geq 1500$  mg denně) a glimepiridem ( $\geq 4$  mg denně). Vildagliptin v kombinaci s metforminem a glimepiridem v porovnání s placebem snižoval HbA1c významně. Na placebo upravené průměrné snížení HbA1c z průměrné výchozí hodnoty 8,8 % dosáhlo -0,76 %.

Pětiletá, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie (VERIFY) 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 HbA1c  $\geq 7$  %) vs monoterapie metforminem v léčbě naivních 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 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 inzulínem v porovnání s placebem snižoval HbA1c významně. V celkové populaci na placebo upravené průměrné snížení z průměrné výchozí hodnoty HbA1c 8,8 % dosáhlo -0,72 % HbA1c. V podskupině léčené inzulínem se současným užíváním metforminu dosáhlo na placebo upravené průměrné snížení HbA1c -0,63 % a v podskupině léčené inzulínem bez současného užívání metforminu dosáhlo na placebo upravené průměrné snížení HbA1c -0,84 %. Incidence hypoglykémie 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 hmotnosti (+0,2 kg), zatímco u pacientů užívajících placebo byl pozorován úbytek hmotnosti (-0,7 kg).

V další 24týdenní studii u pacientů s pokročilejším diabetem typu 2, který nebyl odpovídajícím způsobem kompenzován inzulínem (krátkodobým a dlouhodobým, průměrná dávka inzulínu 80 IU/den), bylo průměrné snížení hodnoty HbA1c u vildagliptinu (v dávce 50 mg dvakrát denně) přidaného k inzulínu významně větší než u placeba s inzulínem (0,5 % oproti 0,2 %). Incidence hypoglykémie byla u skupiny s vildagliptinem než ve skupině léčené 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 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 versus kombinované aktivní komparátory a placebo [Mantel-Haenszel relativní riziko (M-H RR) 0,82 (95% CI 0,61-1,11)]. MACE se objevila 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).

### 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 a metformin

#### Absorpce

Mezi fixní kombinací vildagliptinu a metforminu a třemi silami dávek (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg a 50 mg/1000 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 AUXpharma neovlivňuje. Pokud se přípravek podá s jídlem, je rychlost a rozsah absorpce metforminu z přípravku Vildagliptin/Metformin AUXpharma snížena, což se projeví 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 AUXpharma.

### Vildagliptin

#### Absorpce

Po perorálním podání nalačno je vildagliptin rychle absorbován a maximálních koncentrací v plasmě se pozoruje za 1,7 hodiny. Potrava dobu do dosažení maximálních koncentrací 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 hydrolýzy kyanové části a odpovídá 57 % podané dávky s následnou amidovou hydrolýzou produktu (4 % dávky). Podle *in vitro* studie u DPP-4 deficientních potkanů k hydrolýze 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 3 hodiny.

### Linearita/nelinearita

V terapeutickém rozmezí dávek stoupala C<sub>max</sub> a plocha pod křivkou plasmatické koncentrace v čase (AUC) vildagliptinu v přibližné závislosti na dávce.

### Zvláštní skupiny 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, střední 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, střední nebo závažnou poruchou funkce ledvin byla systémová expozice vildagliptinu zvýšena (C<sub>max</sub> 8 až 66 %; AUC 32 až 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 významný vliv.

### Metformin

#### Absorpce

Po perorálním podání dávky metforminu se maximální plasmatické koncentrace C<sub>max</sub> dosáhne za asi 2,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost 500 mg metforminu v tabletě je u zdravých jedinců 50- až 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 µg/ml. V kontrolovaných klinických studiích nepřesáhly maximální koncentrace (C<sub>max</sub>) metforminu v plasmě 4 µg/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 koncentrací 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<sub>d</sub>) 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 snížené funkci 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 AUXpharma byly provedeny studie na zvířatech v délce 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<sub>max</sub>), které měly nulové účinky, pozorováno zpomalení přenosu intrakardiálních impulsů.

U potkanů a myši byla v plicích pozorována akumulace vakuolizovaných alveolárních pěnových makrofágů. U potkanů do dávky 25 mg/kg (5násobná expozice u lidí dle AUC) a 750 mg/kg u myši (142násobek expozice u lidí) 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 v konvenčních *in vitro* testech a *in vivo* testech genotoxicity mutagenní.

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 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, indukující 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 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 snížení motorické aktivity u generace F1.

Dvouletá studie karcinogenity byla provedena u potkanů při perorálních dávkách do 900 mg/kg (přibližně 200násobek expozice u lidí při maximální doporučené dávce). Žádné zvýšení incidence nádorů přisuzované vildagliptinu nebylo pozorováno. Jiná dvouletá studie karcinogenity byla provedena na myších při perorálních dávkách až 1000 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 jávkých byly při dávce  $\geq 5$  mg/kg/den zaznamenány kožní léze. Tyto byly shodně lokalizované na koncových částech těla (ruce, nohy, uši, 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  $\geq 20$  mg/kg/den (přibližně 3násobek expozice vyjádřené jako AUC u lidí při dávce 100 mg) bylo pozorováno šupinatění kůže, olupování kůže, strupy a otláčeniny na ocasu s doprovodnými histopatologickými změnami. Nekrotické změny na ocasu byly pozorovány při dávce  $\geq 80$  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 karcinogenního potenciálu a reprodukční toxicity, žádné zvláštní riziko pro člověka neodhalily.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

Hyprolosa

Laktosa

Mikrokrytalická celulóza 102

Sodná sůl kroskarmelosy

Natrium-stearyl-fumarát

#### Potahová vrstva tablety:

Hypromelosa 2910

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol/PEG 4000

Mastek

Žlutý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/OPA-Al-PVC blistry.

Velikost balení: 60 potahovaných tablet.

### **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**

AUXpharma s.r.o.

Dřevná 382/2,

Nové Město,

128 00 Praha 2,

Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Vildagliptin/Metformin AUXpharma 50 mg/850 mg potahované tablety: 18/379/21-C  
Vildagliptin/Metformin AUXpharma 50 mg/1000 mg potahované tablety: 18/380/21-C

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

Datum první registrace: 4. 8. 2022

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

3. 8. 2025