

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Melkart Duo 50 mg/850 mg potahované tablety
Melkart Duo 50 mg/1000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Melkart Duo 50 mg/850 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg vildagliptinu a 850 mg metformin-hydrochloridu (odpovídá 662,88 mg metforminu).

Jedna potahovaná tableta obsahuje 93,5 mg laktózy.

Melkart Duo 50 mg/1000 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg vildagliptinu a 1000 mg metformin-hydrochloridu (odpovídá 779,86 mg metforminu).

Jedna potahovaná tableta obsahuje 110 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Melkart Duo 50 mg/850 mg potahované tablety

Žluté, podlouhlé oválné potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně a s vyznačeným „VA“ na straně druhé.

Délka tablety: $19,4 \pm 0,5$ mm.

Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

Melkart Duo 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 straně druhé.

Délka tablety: $21,1 \pm 0,5$ mm.

Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Melkart Duo 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 dalšími léčivými přípravky, určenými k léčbě diabetu, včetně inzulínu, pokud tyto léčivé přípravky neposkytují adekvátní kontrolu glykémie (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 ($GFR \geq 90 \text{ ml/min}$)

Dávkování antidiabetické léčby s přípravkem Melkart Duo 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 Melkart Duo 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 Melkart Duo 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 vildagliptinu a metforminu jako samostatných tablet:

Léčba přípravkem Melkart Duo by měla být zahájena již užívanou dávkou vildagliptinu a metforminu.

- U pacientů nedostatečně kontrolovaných dvojkombinační terapií metforminem a derivátem sulfonylurey:

Dávka přípravku Melkart Duo by měla obsahovat dávku vildagliptinu 50 mg dvakrát denně (celková denní dávka 100 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. Pokud se Melkart Duo užívá v kombinaci s derivátem sulfonylurey, měla by být zvážena nižší dávka derivátu sulfonylurey ke snížení rizika hypoglykémie.

- U pacientů nedostatečně kontrolovaných dvojkombinační terapií inzulinem a maximální tolerovanou dávkou metforminu:

Dávka přípravku Melkart Duo 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 (≥ 65 roků)

Protože je metformin vylučován ledvinami a u starších pacientů je tendence ke snížení funkce ledvin, měla by být u starších pacientů užívajících Melkart Duo pravidelně sledována funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

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

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

Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku Melkart Duo, je třeba použít jednotlivé složky namísto fixní kombinace dávky.

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

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Perorální podání

Užívání přípravku Melkart Duo s jídlem nebo hned po jídle může snížit výskyt gastrointestinálních příznaků souvisejících s metforminem (viz také bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)
- Diabetické prekoma
- Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min) (viz bod 4.4)
- Akutní stavy s možností změny 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, 4.3 a 4.8)
- Akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus
- Kojení (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Melkart Duo není substituentem inzulínu u pacientů, u kterých je nutné inzulín podávat a nemá se používat u pacientů s diabetem typu 1.

Laktátová acidóza

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

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

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

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou komatem. 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 ($> 5 \text{ mmol/l}$) 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. Metformin má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní (viz body 4.2 a 4.5).

Renální funkce

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

Souběžné léčivé přípravky, které mohou ovlivnit renální funkci, 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 se zhoršenou funkcí jater by neměli být léčeni přípravkem Melkart Duo včetně pacientů, kteří mají zvýšené hodnoty ALT nebo AST > 3x nad ULN před zahájením léčby (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 by měly být provedeny před zahájením léčby přípravkem Melkart Duo, aby byly známy jejich výchozí hodnoty. Jaterní funkční testy musí být během prvního roku léčby přípravkem Melkart Duo monitorovány v tříměsíčních intervalech, dále pak pravidelně v průběhu léčby. 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 Melkart Duo vysadit. U pacientů, u kterých se objeví žloutenka nebo jiné příznaky naznačující poškození funkce jater, musí být léčba přípravkem Melkart Duo ukončena.

Po vysazení léčby přípravkem Melkart Duo a normalizaci výsledků jaterních funkčních testů nesmí být léčba přípravkem Melkart Duo 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 pozorovány ve zvýšeném výskytu kožní léze, jsou omezené zkušenosti u pacientů s diabetickými kožními komplikacemi. 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 by měli být informováni o typickém příznaku akutní pankreatitidy.

Pokud je podezření na pankreatitidu, vildagliptin je 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 sulfonylurey jsou známy tím, že způsobují hypoglykémii. Pacienti užívající vildagliptin v kombinaci s derivátem sulfonylurey mohou být ohroženi hypoglykemií. Proto by měla být zvážena nižší dávka derivátu sulfonylurey, aby se snížilo riziko hypoglykemie.

Operace

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

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“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné konkrétní studie interakcí pro vildagliptin/metformin. Následující údaje odpovídají informacím dostupným pro jednotlivé účinné látky.

Vildagliptin

Vildagliptin má nízký potenciál pro interakce se společně podávanými léčivými přípravky. Protože vildagliptin není substrátem 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-gp 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, ramiprilem, valsartanem a simvastatinem. V těchto studiích nebyly po podání vildagliptinu pozorovány relevantní klinické farmakokinetické interakce. Avšak toto nebylo provedeno u cílové populace.

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 snížen některými léčivými látkami, např. thiazidy, kortikosteroidy, thyroidálními přípravky a sympatomimetiky.

Metformin

Souběžné použití se nedoporučuje

Alkohol

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

Jódové kontrastní látky

Metformin musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní (viz body 4.2 a 4.4).

Kombinace vyžadující opatrnost při použití

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitorů, antagonistů receptoru pro angiotenzin II a diuretik, zvláště kličkových. 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 účinnost. 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 Melkart Duo.

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

Adekvátní údaje o podávání vildagliptinu/metforminu 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. Melkart Duo 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 mateřského mléka, ale metformin je v malém množství do něj vylučován. Vzhledem k možnému riziku obou látek - hypoglykemie u novorozence související s metforminem a nedostatku dat pro člověka u vildagliptinu, se Melkart Duo během kojení nesmí podávat (viz bod 4.3).

Fertilita

S vildagliptinem/metforminem 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 a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Pacienti, u kterých se jako nežádoucí účinek objeví závrať, by neměli 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 hodnoceních. Z těchto pacientů obdrželo 3 698 vildagliptin/metformin a 2 499 obdrželo placebo/metformin.

S vildagliptinem/metforminem nebyla provedena žádná terapeutická klinická hodnocení. 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 zaslepeném klinickém hodnocení 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 ($\geq 1/1\,000$ 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 hodnoceních a v postmarketingovém sledování

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

Dermatitida	Časté
Erytém	Méně časté
Kopřivka	Méně časté
Exfoliativní a bulózní kožní léze včetně bulózního pemfigoidu	Není známo [†]
Kožní vaskulitida	Není známo [†]
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Artralgie	Časté
Myalgie	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Astenie	Časté
Únava	Méně časté
Třesavka	Méně časté
Periferní edém	Méně časté
Vyšetření	
Abnormální jaterní funkční testy	Méně časté
* Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali metformin v monoterapii, a které nebyly pozorovány u pacientů, kteří dostávali vildagliptin+metformin fixní kombinaci dávek. Další informace viz souhrn údajů o přípravku pro metformin.	
† Na základě postmarketingového sledování.	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vildagliptin

Porucha funkce jater

Při podávání vildagliptinu byly hlášeny vzácné případy 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 hodnocení 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 přídavná 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 inzulínem 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 B₁₂ 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.

4.9 Předávkování

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se předávkování vildagliptinem/metforminem.

Vildagliptin

Informace týkající se předávkování vildagliptinem jsou omezené.

Symptomy

Informace o pravděpodobných symptomech předávkování vildagliptinem 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 individuální případy mírné a transienční parestezie, horečka, otoky a přechodné zvýšení hladin lipázy. Po dávce 600 mg se u jednoho jedince objevily otoky nohou a rukou, zvýšení hladin kreatinfosfokinázy (CPK), AST, C-reaktivního proteinu (CPR) a myoglobinu. U tří dalších jedinců se objevily otoky nohou a ve dvou případech parestezie. Všechny symptomy a laboratorní změny vymizely bez léčby po vysazení studijní medikace.

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 nemůže být odstraněn hemodialýzou, ačkoli hlavní hydrolyzovaný metabolit (LAY151) je možné odstranit. Doporučuje se podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léky užívané při léčbě diabetu, kombinace perorálních léků snižujících hladinu glukózy v krvi, ATC kód: A10BD08

Mechanismus účinku

Přípravek Melkart Duo obsahuje dvě antihyperglykemické látky s doplňujícím se mechanismem účinku, aby došlo ke zlepšení kontroly glykemie 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 dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). Metformin působí primárně snížení 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, nalačno i po příjmu potravy.

Zvýšením endogenních hladin inkretinových hormonů zvyšuje vildagliptin citlivost beta buněk ke glukóze s výsledným zlepšením sekrece glukózo-dependentního inzulinu. Léčba vildagliptinem dávkami 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 odpovědi beta buněk na základě častého provádění zátěžových potravinových testů. 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 nalačno a po jídle produkci glukózy v játrech s následným snížením glykemie.

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

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 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 glykemii. Toto bylo prokázáno v terapeutických dávkách v kontrolovaných, střednědobých a dlouhodobých klinických studiích: metformin snižuje sérové hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridů.

Prospektivní randomizovaná 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 samotné diety 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 léčených derivátem sulfonylurey nebo monoterapií inzulinem (40,1 příhod/1 000 pacientů a rok), $p=0,0034$;
- významné snížení absolutního rizika s diabetem související mortality: metformin 7,5 příhod/1 000 pacientů a rok, dieta samotná 12,7 příhod/1 000 pacientů a rok, $p=0,017$;
- významné snížení absolutního rizika celkové mortality: metformin 13,5 příhod/1 000 pacientů a rok versus samotná dieta 20,6 příhod/1 000 pacientů a rok ($p=0,011$) a oproti skupinám léčených derivátem sulfonylurey nebo monoterapií inzulinem 18,9 příhod/1 000 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 kontrola glykemie nedostatečná během monoterapie metforminem, vedlo po 6měsíční léčbě k dalšímu statisticky významnému snížení průměru HbA_{1c} proti placebo (rozdíl mezi skupinami -0,7% po dávce vildagliptinu 50 mg a 1,1% po dávce 100 mg vildagliptinu). Část pacientů, u kterých bylo dosaženo snížení HbA_{1c} o $\geq 0,7\%$ od 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 vildagliptin (v dávce 50 mg dvakrát denně) srovnáván s pioglitazonem (30 mg jednou denně) u pacientů nedostatečně kompenzovaných na metforminu (průměrná denní dávka: 2020 mg). Průměrné snížení od výchozích hodnot HbA_{1c} 8,4% bylo -0,9% při přidání vildagliptinu k metforminu a -1,0% při přidání pioglitazonu k metforminu. U pacientů užívajících pioglitazon spolu s metforminem byl pozorován průměrný nárůst hmotnosti o 1,9 kg ve srovnání s 0,3 kg u těch 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: 1894 mg). Po jednom roce bylo průměrné snížení HbA_{1c} -0,4% při kombinaci vildagliptinu a metforminu a -0,5% při kombinaci glimepiridu a metforminu, ze střední výchozí hodnoty HbA_{1c} 7,3%. Změna tělesné hmotnosti u vildagliptinu byla -0,2 kg oproti +1,6 kg u glimepiridu. Incidence hypoglykemie byla signifikantně nižší ve skupině vildagliptinu (1,7%) ve srovnání se skupinou glimepiridu (16,2%). V době hodnocení (2 roky) byl HbA_{1c} v obou léčených skupinách podobný výchozím hodnotám a změny tělesné hmotnosti a rozdíly výskytu hypoglykemií trvaly.

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 na metforminu (dávka metforminu na začátku léčby 1928 mg/den). Po jednom roce bylo průměrné snížení HbA_{1c} -0,81% při kombinaci vildagliptinu a metforminu (střední výchozí hodnota HbA_{1c} 8,4%) a -0,85% při kombinaci

gliklazidu a metforminu (střední výchozí hodnota HbA_{1c} 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 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). Vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg dvakrát denně redukoval HbA_{1c} 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% ze střední výchozí hodnoty HbA_{1c} 8,6%. Pokles HbA_{1c} 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 (v dávce 50 mg dvakrát denně) v kombinaci s metforminem (≥ 1500 mg denně) a glimepiridem (≥ 4 mg denně). Vildagliptin v kombinaci s metforminem a glimepiridem výrazně snížil HbA_{1c} v porovnání s placebem. Průměrné placebem korigované snížení HbA_{1c} 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, následovaném 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 HbA_{1c} $\geq 7\%$) vs monoterapie metforminem v léčbě pacientů s diabetem typu 2 po dobu 5letého trvání studie, kteří nepodstoupili žádnou předchozí léčbu (HR [95% CI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p<0,001). Incidence selhání počáteční léčby (hodnota HbA_{1c} $\geq 7\%$) byla 429 pacientů (43,6%) v 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 (v dávce 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 inzulinem významně snížil HbA_{1c} v porovnání s placebem. V celkové populaci bylo placebem korigované průměrné snížení o -0,72% HbA_{1c} z průměrné výchozí hodnoty HbA_{1c} 8,8%. V podskupině léčené inzulinem se současným užíváním metforminu bylo placebem korigované průměrné snížení HbA_{1c} o -0,63% a v podskupině léčené inzulinem bez současného užívání metforminu bylo placebem korigované průměrné snížení HbA_{1c} o -0,84%. Četnost výskytu hypoglykemie v celkové populaci byla 8,4% ve skupině s vildagliptinem a 7,2% v placebo skupině. 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 není odpovídajícím způsobem kompenzován inzulinem (krátkodobým a dlouhodobým, průměrná dávka inzulínu 80 IU/den), bylo průměrné snížení hodnoty HbA_{1c} u vildagliptinu (v dávce 50 mg dvakrát denně) přidaného k inzulinu významně větší než u placeba s inzulinem (0,5% oproti 0,2%). Četnost výskytu hypoglykemie byla nižší u skupiny s vildagliptinem než v placebo skupině (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 (stejně 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 přípravkem vildagliptin v kombinaci s metforminem u všech podskupin pediatrické populace s diabetes mellitus 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 silami dávek (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 vildagliptin/metforminu. Pokud byl přípravek podán s jídlem, byly rychlost a rozsah absorpce metforminu z vildagliptin/metforminu sníženy, což se odrazilo 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 vildagliptin/metforminu.

Vildagliptin

Absorpce

Po perorálním podání nalačno je vildagliptin rychle absorbován a vrchol koncentrace v plazmě byl pozorován za 1,7 hodiny. Potrava mírně prodlužuje dobu dosažení vrcholu 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. Velikost změny však není klinicky významná, 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 ustáleném 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 vitro* 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 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 C_{\max} vildagliptinu a plocha pod křivkou plazmatické koncentrace za čas (AUC) stoupala v závislosti na dávce.

Charakteristika pacientů

Pohlaví: U zdravých jedinců, mužů a žen v širokém rozmezí věkovém a body mass indexu (BMI) nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly farmakokinetiky. DPP-4 inhibice vildagliptinem není pohlavím ovlivněna.

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

Zhoršená funkce jater: U jedinců s mírným, středním nebo závažným zhoršením funkce jater (Child-Pugh A-C) nebyly žádné klinicky významné změny (maximum $\sim 30\%$) v expozici vildagliptinu.

Zhoršená funkce ledvin: U jedinců s mírným, středním nebo závažným zhoršením funkce ledvin byla systémová expozice vildagliptinu zvýšena (C_{\max} 8-66%; AUC 32-134%) a celková tělesná clearance byla, ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin, snížena.

Etnická skupina: Omezené údaje naznačují, že rasa nemá 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 metforminu je u zdravých jedinců 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 ustálených 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 i při maximálních dávkách.

Potrava lehce zpomaluje a snižuje rozsah absorpce metforminu. Po podání dávky 850 mg byl vrchol koncentrace v plazmě o 40% nižší, AUC byla snížena o 25% a čas dosažení vrcholu plazmatické koncentrace byl prodloužen o 35 minut. Klinický význam tohoto snížení 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 nalezeny žádné metabolity.

Eliminace

Metformin je vylučován 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 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 13 týdnů s kombinací léčivých látek obsažených ve vildagliptin/metforminu. Žádné nové toxicity, které by souvisely s kombinací látek nebyly identifikovány. Následující údaje jsou nálezy ze studií provedených individuálně s vildagliptinem nebo metforminem.

Vildagliptin

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

U potkanů a myši byla v plicích pozorována akumulace vakuolizovaných alveolárních makrofágů. U potkanů do dávky 25 mg/kg (5 násobná expozice u lidí dle AUC) a 750 mg/kg u myši (142 násobek 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 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. Embryo-fetální toxicita byla hodnocena u potkanů a králíků. U potkanů byla pozorována zvýšená incidence volných žeber spojená se sníženou hmotností matek, přičemž dávka 75 mg/kg (10 násobek expozice u lidí) byla bez efektu. U králíků snížení hmotnosti plodů a změny na skeletu, indikující opožděný vývoj, byly pozorovány pouze při závažné toxicitě pro matky; dávky do 50 mg/kg (9 násobek expozice u lidí) neměly žádný účinek. Studie pre a postnatálního vývoje byly provedeny u potkanů. Změny byly pozorovány pouze v souvislosti s toxicitou pro matku při dávce ≥ 150 mg/kg a zahrnovaly přechodné snížení tělesné hmotnosti a snížení motorické aktivity u F1 generace.

Dvouletá studie kancerogenity byla provedena u potkanů po perorálních dávkách do 900 mg/kg (přibližně 200 násobek expozice u lidí 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 (59 násobek

expozice u lidí) a 100 mg/kg (16 násobek expozice u lidí) nevyvolaly žádné takové změny. Zvýšená incidence těchto nádorů u myši není považována za reprezentativní a signifikantní riziko pro lidi, založeno na chybění genotoxicity vildagliptinu a jeho základního metabolitu, výskytu nádorů pouze u jednoho druhu a vysokém stupni systémové expozice, při kterém byly nádory pozorovány.

Ve 13týdenní studii toxicity u opic cynomolgus byly při dávce ≥ 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 lidské AUC expozice při dávce 100 mg) byly pozorovány pouze puchýře, které byly reverzibilní i přes pokračování v léčbě a nebyly doprovázeny histopatologickými změnami. Šupinatění kůže, odlupování kůže, strupy a otláčeniny na ocasu s doprovodnými histopatologickými změnami nebyly zaznamenány při dávkách ≥ 20 mg/kg/den (přibližně 3 násobek lidské AUC expozice při dávce 100 mg). Nekrotické změny na ocasu byly pozorovány při dávce ≥ 80 mg/kg/den. Kožní léze nebyly, během 4týdenního období regenerace, reverzibilní u opic léčených dávkou 160 mg/kg/den.

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

Hyprolosa
Laktosa
Mikrokrystalická celulóza 102
Sodná sůl kroskarmelosy
Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva

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

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 blistr.

Balení obsahuje 10, 28, 30, 56, 60, 120, 180 a 360 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku <a pro zacházení s ním>

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G.L.Pharma GmbH
Schosspatz 1
8502 Lannach
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Melkart Duo 50 mg/850 mg potahované tablety: 18/184/19-C

Melkart Duo 50 mg/1000 mg potahované tablety: 18/185/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 6. 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 10. 10. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 5. 2025