

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tutecvi Combi 50 mg/850 mg
Tutecvi Combi 50 mg/1000 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 50 mg vildagliptínu a 850 mg metformínium-chloridu (čo zodpovedá 660 mg metformínu).

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 50 mg vildagliptínu a 1 000 mg metformínium-chloridu (čo zodpovedá 780 mg metformínu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Tutecvi Combi 50 mg/850 mg filmom obalené tablety sú žlté, oválne filmom obalené tablety so skosenými hranami, s hladkým povrchom na oboch stranách a s rozmermi približne 20,7 x 8,8 mm.

Tutecvi Combi 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety sú tmavožlté, oválne filmom obalené tablety so skosenými hranami, s hladkým povrchom na oboch stranách a s rozmermi približne 21,3 x 10,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tutecvi Combi je indikovaný ako prídavná liečba k diéte a telesnej aktivite na zlepšenie kontroly glykémie u dospelých s diabetes mellitus 2. typu:

- u pacientov, ktorí sú nedostatočne kontrolovaní samotným metformínium-chloridom.
- u pacientov, ktorí sú už liečení kombináciou samostatne podávaných tabliet vildagliptínu a metformínium-chloridu.
- v kombinácii s inými liekmi, určenými na liečbu diabetu, vrátane inzulínu, ak tieto lieky neposkytujú dostatočnú kontrolu glykémie (dostupné údaje o rôznych kombináciách nájdete v častiach 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí s normálnou funkciou obličiek (GFR \geq 90 ml/min)

Dávka antihyperglykemickej liečby Tutecvi Combi sa má u pacienta určiť individuálne na základe súčasného režimu liečby, účinnosti a znášanlivosti a zároveň nemá prekročiť maximálnu odporúčanú dennú dávku 100 mg vildagliptínu. Liečba Tutecvi Combi sa môže začať tabletou s liekovou silou buď 50 mg/850 mg, alebo 50 mg/1000 mg dvakrát denne, jednou tabletou ráno a druhou večer.

- U pacientov s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou pri maximálnej tolerovanej dávke metformínu monoterapii: Začiatková dávka Tutecvi Combi má dodať vildagliptín 50 mg dvakrát denne (celkovú dennú dávku 100 mg) spolu s už podávanou dávkou metformínu.
- U pacientov, ktorí prechádzajú zo súbežného podávania vildagliptínu a metformínu v samostatných tabletách: Liečba Tutecvi Combi sa má začať s už podávanou dávkou vildagliptínu a metformínu.
- U pacientov s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou pri dvojkombinácii metformínu a derivátu sulfonylmočoviny: Dávky Tutecvi Combi majú dodať vildagliptín 50 mg dvakrát denne (celkovú dennú dávku 100 mg) a dávku metformínu podobnú už užíwanej dávke. Pri použití Tutecvi Combi v kombinácii s derivátom sulfonylmočoviny sa má zvážiť nižšia dávka derivátu sulfonylmočoviny, aby sa znížilo riziko hypoglykémie.
- U pacientov s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou pri liečbe dvojkombináciou inzulínom a maximálnou tolerovanou dávkou metformínu: Dávka Tutecvi Combi má dodať vildagliptín 50 mg dvakrát denne (celkovú dennú dávku 100 mg) a dávku metformínu podobnú už užíwanej dávke.

Bezpečnosť a účinnosť vildagliptínu a metformínu ako perorálnej liečby v trojkombinácii s tiazolidíndiónovým antidiabetikom sa nestanovili.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia (≥ 65 rokov)

Keďže sa metformín vylučuje obličkami a starší pacienti majú tendenciu k zníženej funkcii obličiek, u starších pacientov užívajúcich Tutecvi Combi sa má pravidelne monitorovať funkcia obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Pred začatím liečby metformínom a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť GFR. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších osôb je potrebné funkciu obličiek hodnotiť častejšie, napr. každé 3-6 mesiacov.

Maximálnu dennú dávku metformínu je optimálne potrebné rozdeliť na 2-3 denné dávky. Pred zvážením začiatku liečby metformínom u pacientov s GFR < 60 ml/min je potrebné posúdiť faktory, ktoré by mohli zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4).

Ak nie je dostupná príslušná sila Tutecvi Combi, namiesto kombinácie fixnej dávky použite jednotlivé monozložky.

GFR ml/min	Metformín	Vildagliptín
60 - 89	Maximálna denná dávka je 3 000 mg. Je možné zvážiť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek.	Žiadna úprava dávky.
45 – 59	Maximálna denná dávka je 2 000 mg. Úvodná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.	Maximálna denná dávka je 50 mg.
30 – 44	Maximálna denná dávka je 1 000 mg. Úvodná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.	
< 30	Metformín je kontraindikovaný.	

Porucha funkcie pečene

Tutecvi Combi sa nemá používať u pacientov s poruchou funkcie pečene vrátane pacientov, ktorých hodnoty alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) pred

liečbou sú > 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (ULN, z angl upper limit of normal) (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.8).

Pediatrická populácia

Tutecvi Combi sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich (< 18 rokov). Bezpečnosť a účinnosť Tutecvi Combi u detí a dospievajúcich (< 18 rokov) nebol istanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Užívanie Tutecvi Combi spolu s jedlom alebo hneď po ňom môže zmierniť gastrointestinálne príznaky súvisiace s metformínom (pozri tiež časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Akýkoľvek typ akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)
- Diabetická prekóma
- Závažné zlyhanie obličiek (GFR < 30 ml/min) (pozri časť 4.4)
- Akútne stavy, ktoré môžu viesť k zmene funkcie obličiek, napr.:
 - dehydratácia,
 - ťažká infekcia,
 - šok,
 - intravaskulárne podanie jódovaných kontrastných látok (pozri časť 4.4).
- Akútne alebo chronické ochorenie, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkanív, napr.:
 - zlyhávanie srdca alebo dýchania,
 - nedávny infarkt myokardu,
 - šok.
- Porucha funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8)
- Akútna intoxikácia alkoholom, alkoholizmus
- Dojčenie (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Tutecvi Combi nie je náhrada inzulínu u pacientov, ktorí potrebujú inzulín a nemá sa používať u pacientov s diabetom mellitus 1. typu.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, ktorá sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek alebo pri kardiorespiračnom ochorení či sepse. Akumulácia metformínu sa objavuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek a zvyšuje riziko laktátovej acidózy.

V prípade dehydratácie (závažná hnačka alebo vracanie, horúčka alebo znížený príjem tekutín) je potrebné dočasne prerušiť podávanie metformínu a odporúča sa kontaktovať zdravotníckeho pracovníka.

Lieky, ktoré môžu akútne narušiť funkciu obličiek (ako napríklad antihypertenzíva, diuretiká a NSA) sa majú u pacientov liečených metformínom začať podávať s opatrnosťou. Ďalšie rizikové faktory laktátovej acidózy sú nadmerné požívanie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné používanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pacienti a/alebo ošetrovatelia musia byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickým dyspnoe, bolesťou brucha, svalovými kŕčmi, asténiou

a hypotermiou, po ktorých nasleduje kóma. V prípade podozrenia na výskyt príznakov musí pacient prestať užívať metformín a vyhľadať okamžité lekárske ošetrenie. Diagnostickými laboratórnymi nálezmi sú znížená hodnota pH krvi ($< 7,35$), zvýšené plazmatické hladiny laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšená aniónová medzera a pomer laktátu/pyruvátu.

Podanie jódovej kontrastnej látky

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobuje akumuláciu metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy. Pred alebo v čase postupu zobrazovania je potrebné prerušiť podávanie metformínu a v podávaní pokračujte nie skôr ako po uplynutí minimálne 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú (pozrite časti 4.2 a 4.5).

Funkcia obličiek

GFR je potrebné vyhodnotiť pred začiatkom liečby a pravidelne po ňom (pozri časť 4.2). Metformín je kontraindikovaný u pacientov s GFR < 30 ml/min a v prípade výskytu stavov, pri ktorých dochádza k zmene funkcie obličiek, je potrebné ho dočasne prestať podávať (pozri časť 4.3).

Súbežne podávané lieky, ktoré môžu ovplyvniť funkciu obličiek, vedú k významným hemodynamickým zmenám alebo inhibujú renálny transport a zvyšujú systémovú expozíciu metformínu, sa majú používať s opatrnosťou (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie pečene

Pacienti s poruchou funkcie pečene vrátane pacientov, ktorých hodnoty ALT alebo AST pred liečbou sú > 3 -násobok ULN, sa nemajú liečiť vildagliptínom/metformínom (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.8).

Monitorovanie pečenných enzýmov

Pri vildagliptíne sa zaznamenali zriedkavé prípady dysfunkcie pečene (vrátane hepatitídy). Pacienti v týchto prípadoch boli spravidla asymptomatickí bez klinických následkov a výsledky testov funkcie pečene (LFT, liver function test) sa po ukončení liečby vrátili na normálne hodnoty. LFT sa majú vykonať pred začatím liečby vildagliptínom/metformínom, aby sa zistila ich východisková hodnota u pacienta. Funkcia pečene sa má kontrolovať počas liečby vildagliptínom/metformínom v trojmesačných intervaloch počas prvého roka a následne v pravidelných intervaloch. Pacientov, u ktorých sa zvýšia hladiny aminotransferáz, je na potvrdenie nálezu potrebné monitorovať ďalším hodnotením funkcie pečene, po ktorom majú nasledovať časté LFT až do návratu abnormality/abnormalít na normálnu hodnotu. Ak pretrváva zvýšenie AST alebo ALT na 3-násobok ULN alebo viac, odporúča sa ukončiť liečbu vildagliptínom/metformínom. Pacienti, u ktorých vznikne žltacka alebo iné prejavy poukazujúce na dysfunkciu pečene, majú vildagliptín/metformín vysadiť.

Po ukončení liečby vildagliptínom/metformínom a návratu LFT na normálne hodnoty sa liečba vildagliptínom/metformínom nemá znovu začať.

Ochorenia kože

Kožné lézie vrátane pľuzgierov a ulcerácie sa zaznamenali pri vildagliptíne na končatinách opíc v predklinických toxikologických štúdiách (pozri časť 5.3). Hoci sa zvýšená incidencia kožných lézií nepozorovala v klinických skúšaníach, skúsenosti u pacientov s diabetickými kožnými komplikáciami boli obmedzené. Okrem toho boli po uvedení na trh hlásené bulózne a exfoliatívne kožné lézie. Preto sa v súlade s rutinnou starostlivosťou o diabetického pacienta odporúča sledovať ochorenia kože, ako je tvorba pľuzgierov alebo ulcerácia.

Akútna pankreatitída

Použitie vildagliptínu sa dávalo do súvislosti s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. Pacientov je potrebné informovať o charakteristických príznakoch akútnej pankreatitídy.

Pri podozrení na pankreatitídu sa má vildagliptín vysadiť; ak sa akútna pankreatitída

potvrdí, vildagliptín sa nemá znova podávať. Opatrnosť je potrebná u pacientov s akútnou pankreatitídou v anamnéze.

Hypoglykémia

Je známe, že deriváty sulfonylmočoviny vyvolávajú hypoglykémiu. U pacientov, ktorí dostávajú vildagliptín v kombinácii s derivátom sulfonylmočoviny antidiabetikom, môže byť riziko hypoglykémie. Preto sa môže zväziť nižšia dávka derivátu sulfonylmočoviny, aby sa znížilo riziko hypoglykémie.

Chirurgický zákrok

Metformín sa musí vysadiť v čase chirurgického zákroku s celkovou, spinálnou alebo epidurálnou anestéziou. Liečba sa nesmie opätovne nasadiť skôr ako 48 hodín po chirurgickom zákroku alebo po obnovení perorálnej výživy a za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a pri zistení, že je stabilná.

4.5 Liekové a iné interakcie

Formálne štúdie interakcií s vildagliptínom/metformínom sa nevykonali. Nasledujúce údaje zhrňajú dostupné informácie o jednotlivých liečivách.

Vildagliptín

Vildagliptín má nízky potenciál pre interakcie so súčasne podávanými liekmi. Keďže vildagliptín nie je substrát enzýmov cytochrómu P (CYP) 450 a neinhibuje ani neindukuje enzýmy CYP 450, nie je pravdepodobné, že bude interagovať s látkami, ktoré sú substrátmi, inhibítormi alebo induktormi týchto enzýmov.

Výsledky klinických skúšaní vykonaných s perorálnymi antidiabetikami pioglitazónom, metformínom a glyburidom v kombinácii s vildagliptínom neukázali žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie u cieľovej populácie.

Štúdie liekových interakcií s digoxínom (substrát glykoproteínu P) a warfarínom (substrát CYP2C9) po súčasnom podaní s vildagliptínom neukázali u zdravých osôb žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie.

Štúdie liekových interakcií u zdravých osôb sa vykonali s amlodipínom, ramiprilom, valsartanom a simvastatínom. V týchto štúdiách sa po súčasnom podaní s vildagliptínom nepozorovali žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie. Toto sa však nestanovilo u cieľovej populácie.

Kombinácia s inhibítormi ACE

U pacientov súbežne užívajúcich inhibítory ACE môže byť zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.8).

Tak ako pri iných perorálnych antidiabetikách, hypoglykemizujúci účinok vildagliptínu môžu oslabiť niektoré liečivá vrátane tiazidov, kortikosteroidov, hormónov štítnej žľazy a sympatomimetík.

Metformín

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

Alkohol

Intoxikácia alkoholom je spojená so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy najmä v prípadoch hladovania, nedostatočnej výživy alebo poškodenia pečene.

Jódové kontrastné látky

Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa metformín musí vysadiť a nesmie sa opätovne nasadiť, kým neuplynie minimálne 48 hodín potom, za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a zistilo sa, že je

stabilná (pozri časti 4.2 a 4.4).

Kombinácie, pri ktorých sa vyžaduje opatrnosť pri používaní

Niektoré lieky môžu nežiaduco ovplyvňovať funkciu obličiek, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, napr. NSA vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy II (COX), inhibítorov ACE, antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretík, obzvlášť kľúčkových diuretík. Ak sa začína používať alebo sa používa takýto liek v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladné monitorovanie funkcie obličiek.

Glukokortikoidy, beta-2-agonisty a diuretiká majú vlastný hyperglykemizujúci účinok. Pacienta je o tom potrebné informovať a častejšie ňho monitorovať hladinu glukózy v krvi, najmä na začiatku liečby. Ak je to potrebné, dávkovanie vildagliptínu/metformínu možno upraviť počas súbežnej liečby pri jej skončení.

Inhibitory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) môžu znižovať hladinu glukózy v krvi. Ak je to potrebné, dávkovanie antidiabetika sa má upraviť počas a pri skončení liečby iným liekom.

Súbežné užívanie liekov, ktoré interferujú so spoločnými renálnymi tubulárnymi transportnými systémami, zahrnutými do renálnej eliminácie metformínu (napríklad inhibitory transportérov organických kationov-2 [OCT2] / transportérov viacerých liekov a toxínovej extrúzy [MATE], ako sú ranolazín, vandetanib, dolutegravir a cimetidín), môže zvýšiť systémovú expozíciu metformínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití vildagliptínu/metformínu u gravidných žien. Štúdie s vildagliptínom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach. Štúdie s metformínom na zvieratách nepreukázali reprodukčnú toxicitu. Štúdie s vildagliptínom a metformínom na zvieratách nepriniesli dôkaz teratogenity, ale preukázali fetotoxické účinky pridávkach toxických pre samice (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Tutevci Combi sa nemá užívať počas gravidity.

Dojčenie

Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie metformínu aj vildagliptínu do mlieka. Nie je známe, či sa vildagliptín vylučuje do ľudského mlieka, ale metformín sa v malých množstvách vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na potenciálne riziko hypoglykémie u novorodenca spôsobenej metformínom, ako aj chýbajúce údaje o vildagliptíne u ľudí sa Tutevci Combi nemá užívať počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

Štúdie o účinku vildagliptínu/metformínu na fertilitu ľudí sa nevykonali (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, u ktorých sa ako nežiaduca reakcia vyskytnú závraty, nemajú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Neuskutočnili sa žiadne terapeutické klinické skúšania s vildagliptínom/metformínom. Preukázala sa však bioekvivalencia vildagliptínu/metformínu so súbežne podávaným vildagliptínom a metformínom (pozri časť 5.2). Tu uvedené údaje sa vzťahujú na súčasné podávanie vildagliptínu a metformínu, keď sa vildagliptín pridal k metformínu. Nevykonali sa klinické skúšania s metformínom pridaným k vildagliptínu.

Súhrn profilu bezpečnosti

Väčšina nežiaducich reakcií bola mierna a prechodná a nevyžiadala si ukončenie liečby. Nezistila sa žiadna súvislosť medzi nežiaducimi reakciami a vekom, etnickou príslušnosťou, trvaním expozície alebo dennou dávkou.

Pri vildagliptíne sa zaznamenali zriedkavé prípady dysfunkcie pečene (vrátane hepatitídy). Pacienti v týchto prípadoch boli spravidla asymptomatickí bez klinických následkov a výsledky testov funkcie pečene sa po ukončení liečby vrátili na normálne hodnoty. Podľa údajov z kontrolovaných klinických skúšaní monoterapie a prídavnej terapie trvajúcich až 24 týždňov bola incidencia zvýšenia ALT alebo AST \geq 3-násobok ULN (hodnotené ako prítomné pri najmenej 2 po sebe nasledujúcich meraniach alebo pri záverečnej návšteve počas liečby) 0,2 % pri 50 mg vildagliptínu raz denne, 0,3 % pri 50 mg vildagliptínu dvakrát denne a 0,2 % pri všetkých komparátoroch. Tieto zvýšenia aminotransferáz boli spravidla asymptomatické, neprogredujúce a nespájali sa s cholestázou alebo žltackou.

Pri vildagliptíne boli hlásené zriedkavé prípady angioedému s výskytom podobným ako v kontrolných skupinách. Vyšší podiel prípadov bol hlásený, keď sa vildagliptín podával v kombinácii s inhibítorom ACE. Väčšina udalostí bola mierna čo do závažnosti a zmizla pri pokračujúcej liečbe vildagliptínom.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali vildagliptín v dvojito zaslepených klinických skúšaní ako monoterapiu a prídavnú liečbu, sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a absolútnej frekvencie. Nežiaduce reakcie zhrnuté v Tabuľke 5 vychádzajú z informácií dostupných v súhrne charakteristických vlastností metformínu, ktorý je dostupný v EÚ. Frekvencie sú definované ako veľmi časté (\geq 1/10); časté (\geq 1/100 až $<$ 1/10); menej časté (\geq 1/1 000 až $<$ 1/100); zriedkavé (\geq 1/10 000 až $<$ 1/1 000); veľmi zriedkavé ($<$ 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali 100 mg vildagliptínu denne ako prídavnú liečbu k metformínu v porovnaní s placebom a metformínom v dvojito zaslepených klinických skúšaní (N=208)

Triedy orgánových systémov (TOS)	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Hypoglykémia
Poruchy nervového systému	Časté	Tremor
	Časté	Bolesť hlavy
	Časté	Závraty
	Menej časté	Únava
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Nauzea

Opis vybraných nežiaducich reakcií

V kontrolovaných klinických skúšaní kombinácie 100 mg vildagliptínu denne s metformínom nebolo hlásené žiadne ukončenie účasti pre nežiaduce reakcie v skupinách liečby 100 mg vildagliptínu denne s metformínom, ani placebo s metformínom.

V klinických skúšaní bola incidencia hypoglykémie častá u pacientov, ktorí dostávali vildagliptín v kombinácii s metformínom (1 %), a menej častá u pacientov, ktorí dostávali placebo s metformínom (0,4 %). V skupinách vildagliptínu neboli hlásené žiadne ťažké hypoglykemické udalosti.

V klinických skúšaní sa telesná hmotnosť nezmenila oproti východiskovej hodnote, keď sa 100 mg vildagliptínu denne pridalo k metformínu (+0,2 kg pri vildagliptíne a -1,0 kg pri placebe).

V klinických skúšaníach trvajúcich viac ako 2 roky sa neukázali žiadne ďalšie signály týkajúce sa bezpečnosti alebo nepredvídané riziká, keď sa vildagliptín pridal k metformínu.

Kombinácia s derivátom sulfonylmočoviny

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali 50 mg vildagliptínu dvakrát denne v kombinácii s metformínom a derivátom sulfonylmočoviny (N=157)

Triedy orgánových systémov (TOS)	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Hypoglykémia
Poruchy nervového systému	Časté	Tremor
	Časté	Závraty
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Nadmerné potenie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Asténia

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Ukončenia liečby pre nežiaduce reakcie neboli hlásené v skupine liečby vildagliptínu s metformínom a glimepiridom oproti 0,6 % v skupine liečby placebo s metformínom a glimepiridom.

Incidencia hypoglykémie bola častá v oboch skupinách liečby (5,1 % v skupine vildagliptínu s metformínom a glimepiridom oproti 1,9 % v skupine placebo s metformínom a glimepiridom). Jedna ťažká hypoglykemická príhoda sa zaznamenala v skupine vildagliptínu.

Účinok na priemernú telesnú hmotnosť na konci klinického skúšania bol neutrálny (+0,6 kg v skupine vildagliptínu a -0,1 kg v skupine placebo).

Kombinácia s inzulínom

Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali 100 mg vildagliptínu denne v kombinácii s inzulínom (s metformínom alebo bez neho) v dvojito zaslepených klinických skúšaníach (N=371)

Triedy orgánových systémov (TOS)	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Znížená glukóza v krvi
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy
	Časté	Triaška
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Nauzea
	Časté	Gastroezofágová refluxná choroba
	Menej časté	Hnačka
	Menej časté	Flatulencia

Opis vybraných nežiaducich reakcií

V kontrolovaných klinických skúšaníach, v ktorých sa podávalo 50 mg vildagliptínu dvakrát denne v kombinácii s inzulínom, súbežne s metformínom alebo bez neho, bola celková incidencia ukončenia liečby pre nežiaduce reakcie 0,3 % v skupine liečby vildagliptínom a žiadne ukočenie v skupine placebo.

Incidencia hypoglykémie bola podobná v oboch skupinách liečby (14,0 % v skupine vildagliptínu oproti 16,4 % v skupine placebo). Dvaja pacienti hlásili ťažké hypoglykemické príhody v skupine vildagliptínu a 6 pacienti v skupine placebo.

Účinok na priemernú telesnú hmotnosť na konci klinického skúšania bol neutrálny (zmena + 0,6 kg oproti východiskovej hodnote v skupine vildagliptínu a žiadna zmena hmotnosti v skupine placebo).

Ďalšie informácie o jednotlivých liečivách fixnej kombinácie

Vildagliptín

Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali 100 mg vildagliptínu denne ako monoterapiu v dvojito zaslepených klinických skúšaniach (N=1 855)

Triedy orgánových systémov (TOS)	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Veľmi zriedkavé	Infekcia horných dýchacích ciest
	Veľmi zriedkavé	Nazofaryngitída
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	Hypoglykémia
Poruchy nervového systému	Časté	Závraty
	Menej časté	Bolesť hlavy
Poruchy ciev	Menej časté	Periférny edém
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Menej časté	Zápcha
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	Artralgia

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Celková incidencia ukončenia účasti pre nežiaduce reakcie v kontrolovaných klinických skúšaniach monoterapie nebola vyššia u pacientov liečených vildagliptínom v dávke 100 mg denne (0,3 %) ako pri placebe (0,6 %) alebo komparátoroch (0,5 %).

V porovnávacích kontrolovaných klinických skúšaniach monoterapie bola hypoglykémia menej častá, hlásená u 0,4 % (7 z 1 855) pacientov liečených 100 mg vildagliptínu denne v porovnaní s 0,2 % (2 z 1 082) pacientov v skupinách liečených účinným komparátorom alebo placebo, pričom sa nezaznamenali žiadne vážne alebo ťažké udalosti.

V klinických skúšaniach sa telesná hmotnosť nezmenila oproti východiskovej hodnote, keď sa 100 mg vildagliptínu denne podávalo ako monoterapia (-0,3 kg pri vildagliptíne a -1,3 kg pri placebe).

V klinických skúšaniach trvajúcich až 2 roky sa pri monoterapii vildagliptínom neukázali žiadne ďalšie signály týkajúce sa bezpečnosti alebo nepredvídané riziká.

Metformín

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie vyvolané metformínovou zložkou

Triedy orgánových systémov (TOS)	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi zriedkavé	Znížená absorpcia vitamínu B12 a laktátová acidóza*
Poruchy nervového systému	Časté	Kovová chuť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Velmi časté	Nauzea
	Velmi časté	Vracanie
	Velmi časté	Hnačka
	Velmi časté	Bolesť brucha
	Velmi časté	Strata chuti do jedla

Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Abnormality v testoch funkcie pečene alebo hepatitída**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi zriedkavé	Kožné reakcie ako erytém, pruritus a urtikária

* U pacientov dlhodobo liečených metformínom sa veľmi zriedkavo pozorovala znížená absorpcia vitamínu B12 s poklesom hladiny v sére. Odporúča sa zvážiť túto etiológiu, ak sa u pacienta zistí megaloblastická anémia.

** Boli hlásené ojedinelé prípady abnormalít v testoch funkcie pečene alebo hepatitídy, ktoré ustúpili po vysadení metformínu.

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie sa vyskytujú najčastejšie na začiatku liečby a vo väčšine prípadov spontánne zmiznú. Aby sa im zabránilo, odporúča sa užívať metformín v 2 denných dávkach počas alebo po jedle. Gastrointestinálnu znášanlivosť môže zlepšiť aj pomalé zvyšovanie dávky.

Skúsenosti po uvedení na trh

Tabuľka 6 Nežiaduce reakcie po uvedení na trh

Triedy orgánových systémov (TOS)	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Neznáme	Pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Neznáme	Hepatitída (reverzibilná po vysadení lieku)
	Neznáme	Výsledky testov funkcie pečene mimo normy (reverzibilné po vysadení lieku)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Neznáme	Myalgia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Neznáme	Urtikária
	Neznáme	Exfoliatívne a bulózne kožné lézie vrátane bulózneho pemfigoidu

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie **na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii údaje o predávkovaní vildagliptínom/metformínom.

Vildagliptín

Informácie o predávkovaní vildagliptínom sú obmedzené.

Príznaky

Informácie o pravdepodobných príznakoch predávkovania vildagliptínom sa získali v štúdiu tolerability pri zvyšujúcich sa dávkach u zdravých osôb, ktorým sa podával vildagliptín počas 10 dní. Pri 400 mg sa vyskytli tri prípady svalovej bolesti a jednotlivé prípady miernej a prechodnej parestézie, horúčky, edému a prechodného zvýšenia hladiny lipázy. Pri 600 mg sa u jednej osoby vyskytol edém nôh a rúk, ako aj zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy (CPK), AST, C-reaktívneho proteínu (CRP) a myoglobínu. U troch ďalších osôb sa vyskytol edém nôh, z toho v dvoch prípadoch s parestéziou. Všetky príznaky a laboratórne abnormality ustúpili bez liečby po vysadení skúšaného lieku.

Metformín

Veľké predávkovanie metformínom (alebo sprievodné riziko laktátovej acidózy) môže viesť k laktátovej acidóze, čo je z medicínskeho hľadiska naliehavý prípad a musí sa liečiť v nemocnici.

Liečba

Najúčinnnejšou metódou odstránenia metformínu je hemodialýza. Vildagliptín však nemožno odstrániť hemodialýzou, hoci hlavný metabolit hydrolyzy (LAY 151) sa dá odstrániť hemodialýzou. Odporúča sa podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiabetiká, kombinácie perorálnych antidiabetík,
ATC kód: A10BD08

Mechanizmus účinku

Tutecvi Combi je kombinácia dvoch antidiabetík s komplementárnym mechanizmom účinku na zlepšenie glykemickej kompenzácie u pacientov s diabetom 2. typu: vildagliptínu, ktorý patrí do triedy stimulátorov buniek Langerhansových ostrovčekov, a metformínium-chloridu, ktorý patrí do triedy biguanidov.

Vildagliptín, ktorý patrí do triedy stimulátorov buniek Langerhansových ostrovčekov, je účinný a selektívny inhibítor dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4). Metformín pôsobí prevažne prostredníctvom zníženia endogénnej tvorby glukózy v pečeni.

Farmakodynamické účinky

Vildagliptín

Vildagliptín pôsobí prevažne inhibíciou DPP-4, enzýmu, ktorý je zodpovedný za rozklad inkretínových hormónov GLP-1 (glukagónu podobný peptid 1) a GIP (glukózodependentný inzulínotropný polypeptid).

Podávanie vildagliptínu má za následok rýchlu a úplnú inhibíciu aktivity DPP-4, čo spôsobuje nalačno aj postprandiálne zvýšenie endogénnej hladiny inkretínových hormónov GLP-1 a GIP.

Zvyšovaním endogénnej hladiny týchto inkretínových hormónov vildagliptín zvyšuje citlivosť betabuniek na glukózu, čo vedie k lepšej sekrécii inzulínu závislej od glukózy. Liečba 50-100 mg vildagliptínu denne u pacientov s diabetom 2. typu významne zlepšila markery funkcie betabuniek, vrátane HOMA- β (hodnotenie podľa modelu homeostázy - β), pomeru proinzulínu k inzulínu a mieruschopnosti betabuniek reagovať pri teste tolerancie jedla s častými odbermi. U osôb bez diabetu (s normálnou glykémiou) vildagliptín nestimuluje sekréciu inzulínu, ani neznižuje hladinu glukózy.

Zvyšovaním hladiny endogénneho GLP-1 vildagliptín zvyšuje aj citlivosť alfabuniek na glukózu, čo vedie k sekrécii glukagónu, ktorá viac zodpovedá glukóze.

Výraznejšie zvýšenie pomeru inzulín/glukagón pri hyperglykémii spôsobené vyššou hladinou inkretínových hormónov má za následok pokles tvorby glukózy v pečeni nalačno a postprandiálne, čo vedie k zníženiu glykémie.

Známy účinok zvýšenej hladiny GLP-1 spôsobujúci spomalené vyprázdňovanie žalúdka sa pri liečbe vildagliptínom nepozoruje.

Metformín

Metformín je biguanid s antidiabetickými účinkami, ktorý znižuje bazálnu aj postprandiálnu hladinuglukózy v plazme. Nestimuluje sekréciu inzulínu a preto nevyvoláva hypoglykémiiu alebo zvýšenie telesnej hmotnosti.

Hypoglykemizujúci účinok metformínu môže mať tri mechanizmy:

- zníženie tvorby glukózy v pečeni inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy;
- mierne zvyšovanie citlivosti na inzulín vo svaloch, zlepšovanie periférneho vychytávania a využitia glukózy;
- spomalenie intestinálnej absorpcie glukózy.

Metformín stimuluje intracelulárnu syntézu glykogénu účinkom na glykogénsyntázu a zvyšuje transportnú kapacitu špecifických typov prenášačov glukózy cez membrány (GLUT-1 a GLUT-4).

U ľudí má metformín, nezávisle od jeho pôsobenia na glykémiiu, priaznivé účinky na metabolizmus lipidov. Ukázalo sa to v terapeutických dávkach v kontrolovaných strednodobých alebo dlhodobých klinických skúšaních: metformín znižuje sérové hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triacylglycerolov.

V prospektívnom randomizovanom klinickom skúšaní UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) sa zistil dlhodobý prínos intenzívnej glykemickej kompenzácie u pacientov s diabetom 2. typu. Analýzavýsledkov u pacientov s nadváhou liečených metformínom po zlyhaní samotnej diéty ukázala:

- významné zníženie absolútneho rizika akýchkoľvek komplikácií spojených s diabetom v skupine liečenej metformínom (29,8 udalostí/1 000 pacientorokov) oproti skupine samotnejdiéty (43,3 udalostí/1 000 pacientorokov), $p=0,0023$, a oproti kombinovaným skupinám monoterapie derivátom sulfonylmočoviny a inzulínom (40,1 udalostí/1 000 pacientorokov), $p=0,0034$;
- významné zníženie absolútneho rizika mortality sporejnej s diabetom: metformín 7,5 udalostí/1 000 pacientorokov, samotná diéta 12,7 udalostí/1 000 pacientorokov, $p=0,017$;
- významné zníženie absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 udalostí/1 000 pacientorokov oproti samotnej diéte 20,6 udalostí/1 000 pacientorokov ($p=0,011$), a oproti kombinovaným skupinám monoterapie derivátom sulfonylmočoviny a inzulínom 18,9 udalostí/1 000 pacientorokov ($p=0,021$);
- významné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 udalostí/1 000 pacientorokov, samotná diéta 18 udalostí/1 000 pacientorokov ($p=0,01$).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pridanie vildagliptínu k liečbe pacientov, u ktorých glykemická kompenzácia nebola dostatočná napriek podávaniu metformínu v monoterapii, spôsobilo po 6 mesiacoch liečby ďalší štatisticky významný priemerný pokles HbA_{1c} v porovnaní s placebom (rozdiel medzi skupinami bol pri 50 mg vildagliptínu -0,7 % a pri 100 mg vildagliptínu -1,1 %). Podiel pacientov, u ktorých sa dosiahol pokles HbA_{1c} $\geq 0,7$ % oproti východiskovej hodnote, bol štatisticky významne vyšší v oboch skupinách vildagliptínu s metformínom (46 % a 60 %) oproti skupine metformínu s placebom (20 %).

V klinickom skúšaní trvajúcom 24 týždňov sa vildagliptín (50 mg dvakrát denne) porovnával s pioglitazónom (30 mg raz denne) u pacientov nedostatočne kompenzovaných metformínom (priemerná denná dávka: 2020 mg). Priemerné zníženie HbA_{1c} oproti východiskovej hodnote 8,4 % bolo -0,9 % pri vildagliptíne pridanom k metformínu a -1,0 % pri pioglitazóne pridanom k metformínu. Priemerné zvýšenie telesnej hmotnosti +1,9 kg sa pozorovalo u pacientov, ktorí dostávali pioglitazón pridaný k metformínu, v porovnaní s +0,3 kg u pacientov, ktorí dostávali vildagliptín pridaný k metformínu.

V klinickom skúšaní trvajúcom 2 roky sa vildagliptín (50 mg dvakrát denne) porovnával

s glimepiridom (do 6 mg/deň – priemerná dávka po 2 rokoch: 4,6 mg) u pacientov liečených metformínom (priemerná denná dávka: 1894 mg). Po 1 roku bolo priemerné zníženie HbA_{1c} pri vildagliptíne pridanom k metformínu -0,4 % a pri glimepiride pridanom k metformínu -0,5 % oproti priemernej východiskovej hodnote HbA_{1c} 7,3 %. Zmena telesnej hmotnosti bola pri vildagliptíne -0,2 kg oproti +1,6 kg pri glimepiride. Incidencia hypoglykémie bola významne nižšia v skupine vildagliptínu (1,7 %) ako v skupine glimepiridu (16,2 %). V koncovom bode štúdie (2 roky) bol HbA_{1c} podobný ako východiskové hodnoty v oboch skupinách liečby a pretrvávali zmeny telesnej hmotnosti a rozdiely v hypoglykémii.

V klinickom skúšaní trvajúcom 52 týždňov sa vildagliptín (50 mg dvakrát denne) porovnával s gliklazidom (priemerná denná dávka: 229,5 mg/deň) u pacientov nedostatočne kompenzovaných metformínom (východisková dávka metformínu 1928 mg/deň). Po 1 roku priemerné zníženie HbA_{1c} bolo -0,81 % pri vildagliptíne pridanom k metformínu (priemerná východisková hodnota HbA_{1c} 8,4 %) a -0,85 % pri gliklazide pridanom k metformínu (priemerná východisková hodnota HbA_{1c} 8,5 %); dosiahla sa štatistická noninferiorita (95 % IS -0,11 – 0,20). Zmena telesnej hmotnosti bola pri vildagliptíne +0,1 kg v porovnaní so zvýšením hmotnosti +1,4 kg pri gliklazide.

V klinickom skúšaní trvajúcom 24 týždňov sa vyhodnotila účinnosť fixnej kombinácie dávok vildagliptínu a metformínu (postupne titrovanej na dávku 50 mg/500 mg dvakrát denne alebo 50 mg/1000 mg dvakrát denne) ako začiatkovej liečby u pacientov, ktorí dovtedy nedostávali žiadne lieky. Vildagliptín/metformín 50 mg/1000 mg dvakrát denne znížil HbA_{1c} o -1,82 %, vildagliptín/metformín 50 mg/500 mg dvakrát denne o -1,61 %, metformín 1000 mg dvakrát denne o -1,36 % a vildagliptín 50 mg dvakrát denne o -1,09 % oproti priemernej východiskovej hodnote HbA_{1c} 8,6 %. Pokles HbA_{1c} pozorovaný u pacientov s východiskovou hodnotou $\geq 10,0$ % bol väčší.

Randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie trvajúce 24 týždňov savykonalo s 318 pacientmi na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti vildagliptínu (50 mg dvakrát denne) v kombinácii s metformínom (≥ 1500 mg denne) a glimepiridom (≥ 4 mg denne). Vildagliptín v kombinácii s metformínom a glimepiridom významne znížil HbA_{1c} v porovnaní s placebom. Priemerné zníženie korigované placebom oproti priemernej východiskovej hodnote HbA_{1c} 8,8 % bolo -0,76 %.

Päťročná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia (VERIFY) sa uskutočnila u pacientov s diabetom typu 2, s cieľom zhodnotiť účinok včasnej kombinovanej liečby vildagliptínom a metformínom (N=998) oproti počiatkovej monoterapii s metformínom v štandardnom režime podávania, po ktorej nasledovala kombinácia s vildagliptínom (následná liečebná skupina) (N=1 003) u novo diagnostikovaných pacientov s diabetom typu 2. Kombinovaný režim vildagliptínu 50 mg dvakrát denne plus metformín viedol k štatisticky a klinicky významnému relatívnemu zníženiu rizika pre „dobu do potvrdenia zlyhania počiatkovej liečby“ (hodnota HbA_{1c} $\geq 7\%$) v porovnaní s monoterapiou metformínom v liečbe naivných pacientov s diabetom typu 2 po dobu 5-ročného trvania štúdie (HR [95% CI]: 0,51 [0,45, 0,58]; $p < 0,001$). Incidencia zlyhania počiatkovej liečby (hodnota HbA_{1c} $\geq 7\%$) bola 429 pacientov (43,6 %) v kombinovanej liečebnej skupine a 614 pacientov (62,1 %) v následnej liečebnej skupine.

Randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie trvajúce 24 týždňov savykonalo so 449 pacientmi na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti vildagliptínu (50 mg dvakrát denne) v kombinácii so stabilnou dávkou bazálneho alebo predmiešaného inzulínu (priemerná denná dávka 41 jednotiek) so súbežne používaným metformínom (N=276), alebo bez neho (N=173). Vildagliptín v kombinácii s inzulínom významne znížil HbA_{1c} v porovnaní s placebom. Priemerné zníženie korigované placebom oproti priemernej východiskovej hodnote HbA_{1c} 8,8 % v celkovej populácii bolo -0,72 %. V podskupinách liečených inzulínom so súbežne

podávaným metformínom bolo priemerné zníženie HbA_{1c} korigované placebom -0,63 % a bez súbežne podávaného metformínu -0,84 %. Incidencia hypoglykémie v celkovej populácii bola 8,4 % v skupine vildagliptínu a 7,2 % v skupine placebo. U pacientov, ktorí dostávali vildagliptín, nedošlo k zvýšeniu telesnej hmotnosti(+0,2 kg), zatiaľ čo u pacientov, ktorí dostávali placebo, sa znížila telesná hmotnosť (-0,7 kg).

V ďalšom klinickom skúšaní trvajúcim 24 týždňov s pacientmi s pokročilejším diabetom 2. typu, ktorí neboli dostatočne kompenzovaní inzulínom (s krátkym a dlhým účinkom, priemerná dávka inzulínu 80 IU/deň), bolo priemerné zníženie HbA_{1c}, keď sa vildagliptín (50 mg dvakrát denne) pridal k inzulínu, štatisticky významne väčšie ako pri placebe s inzulínom (0,5 % oproti 0,2 %). Incidencia hypoglykémie bola nižšia v skupine vildagliptínu ako v skupine placebo (22,9 % oproti 29,6 %).

Kardiovaskulárne riziko

Uskutočnila sa metaanalýza nezávisle a prospektívne potvrdených kardiovaskulárnych udalostí z 37 klinických štúdií fázy III a IV monoterapie a kombinovanej liečby trvajúcich viac ako 2 roky (priemerná expozícia vildagliptínu bola 50 týždňov a komparátorom 49 týždňov), ktorá ukázala, že liečba vildagliptínom sa v porovnaní s komparátormi nespájala so zvýšením kardiovaskulárneho rizika. Zložený ukazovateľ potvrdených závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (MACE) vrátane akútneho infarktu myokardu, cievej mozgovej príhody alebo smrti z kardiovaskulárnej príčiny bol podobný pri vildagliptíne v porovnaní s kombinovanými účinnými komparátormi a placebom [pomer rizika podľa Mantela–Haenszela (M-H RR) 0,82 (95 % IS 0,61-1,11)]. MACE sa vyskytla u 83 z 9 599 (0,86 %) pacientov liečených vildagliptínom a u 85 zo 7 102 (1,20 %) pacientov liečených komparátorom. Vyhodnotenie každej jednotlivéj zložky MACE nepreukázalo zvýšené riziko (podobný M-H RR). Potvrdené udalosti srdcového zlyhávania (SZ) definované ako SZ vyžadujúce hospitalizáciu alebo nový výskyt SZ boli hlásené u 41 (0,43 %) pacientov liečených vildagliptínom a u 32 (0,45 %) pacientov liečených komparátorom, s M-H RR 1,08 (95% IS 0,68–1,70).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom s obsahom vildagliptínu v kombinácii s metformínom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre diabetes mellitus 2. typu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vildagliptín/metformín

Absorpcia

Bioekvivalencia sa preukázala medzi tromi liekovými silami fixnej kombinácie vildagliptínu a metformínium-chloridu (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg a 50 mg/1000 mg) a voľnou kombináciou tabliet vildagliptínu a metformínium-chloridu v zodpovedajúcich dávkach.

Jedlo nemá vplyv na rozsah a rýchlosť absorpcie vildagliptínu z vildagliptínu/metformínu. Rýchlosť a rozsah absorpcie metformínu z vildagliptínu/metformínu 50 mg/1000 mg sa znížili pri podaní s jedlom, čo sa prejavilo ako pokles C_{max} o 26 %, AUC o 7 % a oddialenie T_{max} (2,0 až 4,0 h).

Nasledujúce údaje sa týkajú farmakokinetických vlastností jednotlivých účinných látok Tutecvi Combi.

Vildagliptín

Absorpcia

Po perorálnom podaní nalačno sa vildagliptín rýchlo absorbuje a maximálna plazmatická koncentrácia sa pozoruje po 1,7 hodine. Jedlo mierne predlžuje čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie na 2,5 hodiny, ale nemení celkovú expozíciu (AUC). Podanie vildagliptínu s jedlom viedlo k poklesu C_{max} (19 %) v porovnaní s podaním nalačno. Rozsah zmeny však nie je klinicky významný, takže vildagliptín možno užívať s jedlom alebo bez neho. Absolútna biologická dostupnosť je 85 %.

Distribúcia

Väzba vildagliptínu na bielkoviny plazmy je nízka (9,3 %) a vildagliptín sa rovnako distribuuje do plazmy a erytrocytov. Priemerný distribučný objem vildagliptínu v rovnovážnom stave po intravenóznom podaní (V_{ss}) je 71 litrov, čo poukazuje na extravaskulárnu distribúciu.

Biotransformácia

Metabolizmus je hlavnou dráhou eliminácie vildagliptínu u ľudí, pripadá naň 69 % dávky. Hlavným metabolitom (LAY 151) je farmakologicky inaktívny produkt hydrolyzy kyanoskupiny molekuly, na ktorý pripadá 57 % dávky, po ňom nasleduje produkt hydrolyzy amidu (4 % dávky). K hydrolyze vildagliptínu čiastočne prispieva DPP-4 podľa štúdie *in vivo* na potkanoch s deficitom DPP-4. Vildagliptín sa v kvantifikovateľnom rozsahu nemetabolizuje prostredníctvom enzýmov CYP 450 a preto sa nepredpokladá, že by metabolický klírens vildagliptínu ovplyvňovali súčasne podávané liečivá, ktoré sú inhibítormi a/alebo induktoormi CYP 450. Štúdie *in vitro* ukázali, že vildagliptín neinhibuje/neindukuje enzýmy CYP 450. Preto nie je pravdepodobné, že by vildagliptín ovplyvňoval metabolický klírens súčasne podávaných liečiv, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 alebo CYP 3A4/5.

Eliminácia

Po perorálnom podaní vildagliptínu značeného [^{14}C] sa približne 85 % dávky vylúčilo do moču a 15 % dávky sa našlo v stolici. Na vylučovanie nezmeneného vildagliptínu obličkami po perorálnom podaní pripadá 23 % dávky. Po intravenóznom podaní vildagliptínu zdravým osobám bol celkový plazmatický klírens 41 l/hod a obličkový klírens 13 l/hod. Priemerný polčas eliminácie po intravenóznom podaní je približne 2 hodiny. Polčas eliminácie po perorálnom podaní je približne 3 hodiny.

Linearita/nelinearita

C_{max} vildagliptínu a plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie v závislosti od času (AUC) sa v rozmedzí terapeutických dávok zväčšili približne úmerne veľkosti dávky.

Charakteristika u skupín pacientov

Pohlavie: Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike vildagliptínu medzi zdravými mužmi a ženami v rámci širokého rozmedzia veku a indexu telesnej hmotnosti (BMI). Pohlavie nemá vplyv na inhibíciu DPP-4 vildagliptínom.

Vek: U zdravých starších ľudí (≥ 70 rokov) sa celková expozícia vildagliptínu (100 mg raz denne) zvýšila o 32 % a maximálna plazmatická koncentrácia o 18 % v porovnaní s mladými zdravými osobami (18-40 rokov). Tieto zmeny sa však nepovažujú za klinicky významné. Vek nemá vplyv na inhibíciu DPP-4 vildagliptínom.

Porucha funkcie pečene: U osôb s ľahkou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (A-C podľa Childa-Pugha) nedošlo ku klinicky významným zmenám (maximálne ~30 %) expozície vildagliptínu.

Porucha funkcie obličiek: U pacientov s ľahkou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa systémová expozícia vildagliptínu zvýšila (C_{max} 8-66 %; AUC 32-134 %) a celkový telesný klírens znížil v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek.

Etnická príslušnosť: Obmedzené údaje naznačujú, že rasa nemá významný vplyv na farmakokinetiku vildagliptínu.

Metformín

Absorpcia

Po perorálnom podaní metformínu sa maximálna koncentrácia v plazme (C_{max}) dosiahne asi za 2,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť 500 mg tabliet metformínu je približne 50-60 % u zdravých osôb. Neabsorbovaná frakcia nájdená po perorálnom podaní v stolici bola 20-30 %.

Po perorálnom podaní je absorpcia metformínu saturateľná a neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu nie je lineárna. Pri zvyčajných dávkach a dávkovacej schéme metformínu sa dosiahne rovnovážna koncentrácia v plazme počas 24-48 hodín a všeobecne je nižšia než 1 $\mu\text{g/ml}$. V kontrolovaných klinických skúšaniach maximálna hladina metformínu v plazme (C_{max}) neprekročila 4 $\mu\text{g/ml}$ ani pri maximálnych dávkach.

Jedlo mierne spomaľuje a znižuje rozsah absorpcie metformínu. Po podaní dávky 850 mg bola maximálna plazmatická koncentrácia o 40 % nižšia, AUC sa zmenšila o 25 % a čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie sa predĺžil o 35 minút. Klinický význam tohto poklesu nie je známy.

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín sa distribuuje do erytrocytov. Stredný distribučný objem (V_d) bol v rozmedzí 63-276 litrov.

Biotransformácia

Metformín sa vylučuje nezmenený močom. U ľudí sa nezistili žiadne metabolity.

Eliminácia

Metformín sa eliminuje vylučovaním obličkami. Obličkový klírens metformínu je $> 400 \text{ ml/min}$, čo naznačuje, že metformín sa eliminuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnom podaní je zdanlivý terminálny eliminačný polčas približne 6,5 hodiny. Pri poruche funkcie obličiek sa znižuje obličkový klírens proporcionálne s klírensom kreatinínu a predlžuje sa tak eliminačný polčas, čo vedie k zvýšeniu hladiny metformínu v plazme.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

S kombináciou liečiv obsiahnutých v lieku Tutecvi Combi sa uskutočnili štúdie na zvieratách trvajúce do 13 týždňov. Nezistili sa žiadne nové toxické účinky súvisiace s kombináciou. Nasledujúce údaje predstavujú nálezy zo štúdií vykonaných osobitne s vildagliptínom alebo metformínom.

Vildagliptín

Spomalenie intrakardiálneho prevodu vzruchu sa pozorovalo u psov, s dávkou bez účinku 15 mg/kg (7-násobok expozície u ľudí na základe C_{max}).

Hromadenie penových alveolárnych makrofágov v pľúcach sa pozorovalo u potkanov a myši. Dávkabez účinku bola u potkanov 25 mg/kg (5-násobok expozície u ľudí na základe AUC) a u myši 750 mg/kg (142-násobok expozície u ľudí).

Gastrointestinálne príznaky, najmä mäkká stolica, hlienovitá stolica, hnačka a pri vyšších dávkach krv v stolici sa pozorovali u psov. Hladina dávky bez účinku sa nestanovila.

Vildagliptín nebol mutagénny v bežných testoch genotoxicity *in vitro* a *in vivo*.

Štúdia fertility a včasného embryonálneho vývinu u potkanov nepriniesla dôkaz o zhoršení fertility, reprodukčných schopností alebo včasného embryonálneho vývinu účinkom vildagliptínu.

Embryonálna a fetálna toxicita sa hodnotila u potkanov a králikov. U potkanov sa pozorovala zvýšená incidencia zvltných rebier spolu so zníženými parametrami telesnej hmotnosti samíc, pričom dávka bez účinku bola 75 mg/kg (10-násobok expozície u ľudí). U králikov sa zaznamenala znížená hmotnosť plodu a odchýlky skeletu poukazujúce na spomalenie vývinu iba pri závažných toxických príznakoch u samíc, s dávkou bez účinku 50 mg/kg (9-násobok expozície u ľudí). Štúdia pre- a postnatálneho vývoja sa vykonala u potkanov. Nálezy sa pozorovali iba v súvislosti s toxicitou u samíc pri ≥ 150 mg/kg a zahŕňali prechodný pokles telesnej hmotnosti a zníženú motorickú aktivitu generácie F1.

Dvojročná štúdia karcinogenity sa uskutočnila na potkanoch pri perorálnych dávkach do 900 mg/kg (približne 200-násobok expozície u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke). Nepozorovala sa zvýšená incidencia nádorov, ktorú by bolo možné pripísať vildagliptínu. Ďalšia dvojročná štúdia karcinogenity sa uskutočnila na myšiach pri perorálnych dávkach do 1000 mg/kg. Pozorovala sa zvýšená incidencia adenokarcinómov mliečnej žľazy s dávkou bez účinku 500 mg/kg (59-násobok expozície u ľudí) a hemangiosarkómov s dávkou bez účinku 100 mg/kg (16-násobok expozície u ľudí). Nepredpokladá sa, že zvýšená incidencia týchto nádorov u myši predstavuje významné riziko pre ľudí vzhľadom na to, že vildagliptín a jeho hlavný metabolit nie sú genotoxické, nádory sa vyskytujú len u jedného živočíšneho druhu a pomer systémovej expozície, pri ktorom sa nádory pozorovali, je vysoký.

V toxikologickej štúdii trvajúcej 13 týždňov na makakoch krabožravých sa zaznamenali kožné lézie pri dávkach ≥ 5 mg/kg/deň. Pravidelne sa nachádzali na akrálnych častiach tela (ruky, nohy, uši a chvost). Pri 5 mg/kg/deň (rovná sa približne expozícii AUC u ľudí pri dávke 100 mg) sa pozorovali iba pľuzgiere. Boli reverzibilné napriek pokračujúcemu podávaniu a nespájali sa s histopatologickými abnormalitami. Vločkovitá a odlupujúca sa koža, chrasty a bolestivé miesta na chvoste so zodpovedajúcimi histopatologickými zmenami sa zistili pri dávkach ≥ 20 mg/kg/deň (približne 3-násobok expozície AUC u ľudí pri dávke 100 mg). Nekrotické lézie na chvoste sa pozorovali pri ≥ 80 mg/kg/deň. Kožné lézie neboli reverzibilné u opíc, ktoré dostávali 160 mg/kg/deň počas 4-týždňového obdobia rekonvalescencie.

Metformín

Predklinické údaje o metformíne získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Mikrokryštalická celulóza
Kopovidón K 25
Krospovidón (Type B)
Hydroxypropylcelulóza
Stearát horečnatý

Filmový obal:

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E 171)

Oxid železitý, žltý (E 172)
Makrogol/PEG 8000
Mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/Al (OPA/Al/PVC) blister
Balenia obsahujú 10, 30, 56, 60, 120, 180 alebo 360 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublín 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Tutevci Combi 50 mg/850 mg: 18/0070/22-S
Tutevci Combi 50 mg/1000 mg: 18/0071/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2022