

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Anvildis Duo 50 mg/850 mg filmom obalené tablety
Anvildis Duo 50 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Anvildis Duo 50 mg/850 mg filmom obalené tablety

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

Anvildis Duo 50 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

Každá 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

Anvildis Duo 50 mg/850 mg filmom obalené tablety

Žlté, oválne, filmom obalené tablety s nominálnou dĺžkou 20,1 mm a nominálnou šírkou 8,1 mm, s vyrazeným „MLV“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

Anvildis Duo 50 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

Tmavožlté, oválne, filmom obalené tablety s nominálnou dĺžkou 21,1 mm a nominálnou šírkou 9,1 mm, s vyrazeným „MHV“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Anvildis Duo je indikovaný ako podporná liečba k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u dospelých s *diabetom mellitus 2.* typu:

- u pacientov, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní samotným metformínium-chloridom;
- u pacientov, ktorí sú už liečení kombináciou vildagliptínu a metformínium-chloridu v samostatných tabletách;
- v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetu, vrátane inzulínu, ak tieto lieky neposkytujú dostatočnú kontrolu glykémie (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1 pre dostupné údaje o rôznych kombináciách).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Dávka antihyperglykemickej liečby Anvildisom Duo má byť u pacienta stanovená individuálne na základe súčasného režimu liečby, účinnosti a znášanlivosti a zároveň nemá prekročiť maximálnu odporúčanú dennú dávku 100 mg vildagliptínu. Liečba Anvildisom Duo sa môže začať tabletou so silou buď 50 mg/850 mg alebo 50 mg/1 000 mg dvakrát denne, jednou tabletou ráno a druhou večer.

- Pacienti, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní maximálnou dávkou metformínu v monoterapii:
Začiatková dávka Anvildisu Duo má obsahovať 50 mg vildagliptínu dvakrát denne (celková denná dávka 100 mg) spolu s už podávanou dávkou metformínu.
- Pacienti, ktorí prechádzajú zo súbežného podávania vildagliptínu a metformínu v samostatných tabletách:
Liečba Anvildisom Duo sa má začať s už podávanou dávkou vildagliptínu a metformínu.
- Pacienti nedostatočne kontrolovaní dvojkombináciou metformínu a derivátov sulfonylmočoviny:
Dávky Anvildisu Duo majú obsahovať 50 mg vildagliptínu dvakrát denne (celková denná dávka 100 mg) a dávku metformínu podobnú už užíwanej dávke. Pri použití Anvildisu Duo v kombinácii s derivátmi sulfonylmočoviny sa má zvážiť nižšia dávka derivátov sulfonylmočoviny, aby sa znížilo riziko hypoglykémie.
- Pacienti nedostatočne kontrolovaní dvojkombináčnou liečbou inzulínom a maximálnou tolerovanou dávkou metformínu:
Dávka Anvildisu Duo má obsahovať 50 mg vildagliptínu dvakrát denne (celková denná dávka 100 mg) a dávku metformínu podobnú už užíwanej dávke.

Bezpečnosť a účinnosť vildagliptínu a metformínu ako perorálnej liečby v trojkombinácii s tiazolidíndiónovým antidiabetikom neboli stanovené.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (\geq 65 rokov)

Keďže sa metformín vylučuje obličkami a starší pacienti majú tendenciu k zníženej funkcii obličiek, u starších pacientov užívajúcich Anvildis Duo 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. každých 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 Anvildisu Duo, namiesto fixnej kombinácie sa majú použiť jednotlivé zložky.

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.	Maximálna denná dávka je 50 mg.

	Začiatková dávka je nanajvyš polovica z maximálnej dávky.	Maximálna denná dávka je 50 mg.
30-44	Maximálna denná dávka je 1 000 mg. Začiatková dávka je nanajvyš polovica z maximálnej dávky.	
< 30	Metformín je kontraindikovaný.	

Porucha funkcie pečene

Anvildis Duo 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) (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.8).

Pediatrická populácia

Anvildis Duo sa neodporúča používať u detí a dospelých (< 18 rokov). Bezpečnosť a účinnosť vildagliptínu a metformínium-chloridu u detí a dospelých (< 18 rokov) neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Užívanie Anvildisu Duo s jedlom alebo hneď po jedle môže zmierniť gastrointestinálne príznaky súvisiace s metformínom (pozri tiež časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá 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 zlyhávanie 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

Anvildis Duo 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, 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 NSAID) sa majú u pacientov liečených metformínom začať podávať s opatrnosťou. Ďalšie rizikové faktory laktátovej acidózy sú nadmerné požívanie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kontrolovaný diabetes, 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 ošetrovanie. Diagnostickými laboratórnymi nálezmi sú znížená hodnota pH krvi ($< 7,35$), zvýšené plazmatické koncentrácie laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšená aniónová medzera a pomer laktátu/pyruvátu.

Podanie jódovaných kontrastných látok

Intravaskulárne podávanie jódovaných 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 sa má pokračovať nie skôr ako po uplynutí minimálne 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú (pozri 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 ochorení, 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, môžu viesť k významným hemodynamickým zmenám alebo inhibovať renálny transport a zvyšovať systémovú expozíciu metformínu, sa majú používať opatrne (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 Anvildisom Duo (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 (liver function tests, LFT) sa po ukončení liečby vrátili na normálne hodnoty. LFT sa majú vykonať pred začatím liečby Anvildisom Duo, aby sa zistila ich východisková hodnota u pacienta. Funkcia pečene sa má kontrolovať počas liečby Anvildisom Duo 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 Anvildisom Duo. Pacienti, u ktorých vznikne žltáčka alebo iné prejavy poukazujúce na dysfunkciu pečene, majú Anvildis Duo vysadiť.

Po ukončení liečby Anvildisom Duo a návratu LFT na normálne hodnoty sa liečba Anvildisom Duo 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 derivátmi sulfonylmočoviny, môže byť riziko hypoglykémie. Preto sa môže zväčšiť nižšia dávka derivátov 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 začať 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

Interakčné štúdie s vildagliptínom a metformíniom-chloridom sa nevykonali. Nasledujúce údaje zahŕňajú dostupné informácie o jednotlivých liečivách.

Vildagliptín

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

Výsledky klinických skúšaní vykonaných s perorálnymi antidiabetikami pioglitazónom, metformínom a glibenklamidom (glyburid) v kombinácii s vildagliptínom nepreukázali žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie v cieľovej populácii.

Štúdie liekových interakcií s digoxínom (substrát glykoproteínu P) a warfarínom (substrát CYP2C9) po súbežnom podaní s vildagliptínom nepreukázali 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 súbežnom podaní s vildagliptínom nepozorovali žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie. Toto sa však nepotvrdilo v cieľovej populácii.

Kombinácia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE)

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

Tak ako pri iných perorálnych antidiabetikách, hypoglykemický 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.

Jódované kontrastné látky

Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa metformín musí vysadiť a nesmie sa opätovne nasadiť, kým neuplynie minimálne 48 hodín, 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. NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy II (COX), inhibítorov ACE, antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretík, obzvlášť kľúčových diuretík. Ak sa začína používať alebo sa používa takýto liek v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladné monitorovanie funkcie obličiek.

Glukokortikoidy, agonisty beta₂-receptorov a diuretiká majú vlastný hyperglykemický účinok. Pacienta je o tom potrebné informovať a častejšie u neho monitorovať hladinu glukózy v krvi, najmä na začiatku liečby. Ak je to potrebné, dávku Anvildisu Duo možno upraviť počas súbežnej liečby a pri jej ukončení.

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

Súbežné užívanie liekov, ktoré ovplyvňujú bežné obličkové tubulárne transportné systémy zapojené do eliminácie metformínu obličkami (napr. inhibítory organického kationového transportéra-2 [organic cationic transporter-2, OCT2] / transportéry mnohopočetnej liekovej a toxínovej extrúzie [multidrug and toxin extrusion, MATE], ako je 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 a metformínium-chloridu u tehotných 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 pri dávkach toxických pre samice (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí. Anvildis Duo 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 Anvildis Duo nemá užívať počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

Štúdie o účinku vildagliptínu a metformínium-chloridu 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 a metformínium-chloridom. Preukázala sa však biologická rovnocennosť kombinácie vildagliptínu/metformínium-chloridu so samostatne podávaným vildagliptínom a metformínom (pozri časť 5.2). Údaje uvedené v tejto časti sa vzťahujú na súbežné 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 nevyžadovala 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 podpornej liečby trvajúcich až 24 týždňov, bola incidencia zvýšenia ALT alebo AST ≥ 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 žltáčkou.

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 z hľadiska závažnosti a zmizla pri pokračujúcej liečbe vildagliptínom.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali vildagliptín v dvojito zaslepených skúšaniach ako monoterapiu a podpornú 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 liekov s obsahom metformínu, ktoré sú dostupné 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 (frekvenciu nemožno odhadnúť 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 podpornú liečbu k metformínu v porovnaní s placebom a metformínom v dvojito zaslepených skúšaniach (n=208)

Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	Hypoglykémia
Poruchy nervového systému	
Časté	Tremor
Časté	Bolesť hlavy
Časté	Závraty
Menej časté	Únava
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Nauzea

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V kontrolovaných klinických skúšaniach 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 skúšaniach 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 s vildagliptínom neboli hlásené žiadne závažné hypoglykemické udalosti.

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

Kombinácia s derivátmi sulfonylmočoviny

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

Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	Hypoglykémia
Poruchy nervového systému	
Časté	Závraty, tremor
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Nadmerné potenie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Asténia

Popis 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 závažná hypoglykemická príhoda bola zaznamenaná v skupine vildagliptínu.

Účinnok 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 skúšaniach (n=371)

Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	Znížená hladina glukózy v krvi
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolesť hlavy, triaška
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Nauzea, gastroezofágová refluxová choroba
Menej časté	Hnačka, flatulencia

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V kontrolovaných klinických skúšaniach, 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 ukončenie v skupine s placebom.

Incidencia hypoglykémie bola podobná v oboch skupinách liečby (14,0 % v skupine s vildagliptínom oproti 16,4 % v skupine s placebom). Dvaja pacienti hlásili závažné hypoglykemické príhody v skupine s vildagliptínom a 6 pacienti v skupine s placebom.

Účinnok na priemernú telesnú hmotnosť na konci štúdie bol neutrálny (zmena +0,6 kg oproti východiskovej hodnote v skupine s vildagliptínom a žiadna zmena hmotnosti v skupine s placebom).

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 skúšaniach (n=1 855)

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

Popis 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 skúšaní 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 placebom, pričom sa nezaznamenali žiadne závažné alebo ťažké udalosti.

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

Metformín

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie vyvolané metformínovou zložkou

Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi zriedkavé	Znížená absorpcia vitamínu B ₁₂ a laktátová acidóza*
Poruchy nervového systému	
Časté	Kovová chuť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Veľmi zriedkavé	Testy funkcie pečene mimo normy 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 B ₁₂ s poklesom hladiny v sére. Odporúča sa vziať do úvahy túto etiológiu, ak sa u pacienta zistí megaloblastická anémia.	
** Boli hlásené ojedinelé prípady testov funkcie pečene mimo normy alebo hepatitídy, ktoré vymizli po vysadení metformínu.	

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

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

Tabuľka 6 Nežiaduce reakcie po uvedení lieku na trh

Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Neznáme	Pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Neznáme	Hepatitída (reverzibilná po vysadení lieku)
	Testy 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
	Exfoliatívne a bulózne 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 dostupné žiadne údaje o predávkovaní vildagliptínom a metformíniom-chloridom.

Vildagliptín

Informácie o predávkovaní vildagliptínom sú obmedzené.

Symptómy

Informácie o pravdepodobných symptómoch predávkovania vildagliptínom boli získané 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 (creatine phosphokinase, CPK), AST, C-reaktívneho proteínu (CRP) a myoglobínu. U troch ďalších osôb sa vyskytol edém nôh, z toho v dvoch prípadoch s parestéziou. Všetky symptómy a laboratórne výsledky mimo normy ustúpili bez liečby po vysadení skúšaného lieku.

Metformín

Závažné 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

Najúčinnejšou metódou odstránenia metformínu je hemodialýza. Vildagliptín však nemožno odstrániť hemodialýzou, hoci hlavný metabolit hydrolýzy (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

Anvildis Duo je kombináciou dvoch antidiabetík s komplementárnym mechanizmom účinku na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov s diabetom 2. typu: vildagliptínu, ktorý patrí do triedy stimulátorov buniek Langerhansových ostrovčiekov, a metformíniom-chloridu, ktorý patrí do triedy biguanidov.

Vildagliptín, ktorý patrí do triedy stimulátorov buniek Langerhansových ostrovčiekov, 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 enzýmu DPP-4, ktorý je zodpovedný za rozklad inkretínových hormónov GLP-1 (glukagónu podobný peptid 1) a GIP (glukózo-dependentný 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 inkretínových hormónov, vildagliptín zvyšuje citlivosť betabuniiek 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 betabuniiek, vrátane HOMA- β (hodnotenie podľa modelu homeostázy $-\beta$), pomeru proinzulínu k inzulínu a mieru schopnosti betabuniiek 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 alfabuniiek na glukózu, čo vedie k sekrécii glukagónu, ktorá viac zodpovedá hladine glukózy.

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 plazmatickú koncentráciu glukózy. Nestimuluje sekréciu inzulínu, a preto nevyvoláva hypoglykémiu 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 glykémiu, priaznivé účinky na metabolizmus lipidov. Ukázalo sa to v terapeutických dávkach v kontrolovaných strednodobých alebo dlhodobých klinických skúšaniach: 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 glykemickkej kompenzácie u pacientov s diabetom 2. typu. Analýza výsledkov u pacientov s nadváhou, liečených metformínom po zlyhaní samotnej diéty preukázala:

- významné zníženie absolútneho rizika akýchkoľvek komplikácií spojených s diabetom v skupine liečenej metformínom (29,8 udalostí/1 000 pacientorokov) oproti skupine samotnej diéty (43,3 udalostí/1 000 pacientorokov), $p=0,0023$, a oproti kombinovaným skupinám monoterapie derivátmi sulfonylmočoviny a inzulínom (40,1 udalostí/1 000 pacientorokov), $p=0,0034$;
- významné zníženie absolútneho rizika mortality spojenej 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 derivátmi 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 kontrola glykémie 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} ≥ 0,7 % oproti východiskovej hodnote, bol štatisticky významne vyšší v oboch skupinách s vildagliptínom a metformínom (46 % a 60 %) oproti skupine s metformínom a 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: 2 020 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: 1 894 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 s vildagliptínom (1,7 %), ako v skupine s glimepiridom (16,2 %). V dobe hodnotenia skúšania (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) u pacientov nedostatočne kompenzovaných metformínom (východisková dávka metformínu 1 928 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 vildagliptínu a metformínu (postupne titrovanej na dávku 50 mg/500 mg dvakrát denne alebo 50 mg/1 000 mg dvakrát denne) ako začiatkovej liečby u pacientov, ktorí dovtedy nedostávali žiadne lieky. Vildagliptín/metformín 50 mg/1 000 mg dvakrát denne znížil HbA_{1c} o -1,82 %, vildagliptín/metformín 50 mg/500 mg dvakrát denne o -1,61 %, metformín 1 000 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 ≥10,0 % bol väčší.

Randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie trvajúce 24 týždňov, sa vykonalo 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 %.

U pacientov s diabetom 2. typu, sa uskutočnilo päťročné multicentrové, randomizované, dvojito zaslepené skúšanie (VERIFY) s cieľom vyhodnotiť účinok včasnej kombinovanej liečby vildagliptínom s metformínom (n = 998) oproti štandardnej začiatkovej monoterapii metformínom, po ktorej nasledovala kombinácia s vildagliptínom (skupina so sekvenčnou liečbou) (n = 1 003) u novodiagnostikovaných pacientov s diabetom 2. typu. Režim kombinácie vildagliptínu 50 mg dvakrát denne s metformínom viedol k štatisticky a klinicky významnému relatívnemu zníženiu rizika „času

do potvrdeného zlyhania začiatkovej liečby“ (hodnota $HbA_{1c} \geq 7\%$) oproti monoterapii metformínom, u predtým neliečených pacientov s diabetom 2. typu počas 5-ročného trvania skúšania (HR [95 % IS]: 0,51 [0,45; 0,58]; $p < 0,001$). Výskyt zlyhania začiatkovej liečby (hodnota $HbA_{1c} \geq 7\%$) bol 429 (43,6 %) pacientov v skupine s kombinovanou liečbou a 614 (62,1 %) pacientov v skupine so sekvenčnou liečbou.

Randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšanie trvajúce 24 týždňov, sa vykonalo 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 placebo. Priemerné zníženie korigované placebo 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 placebo -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 skúšaní trvajúcom 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 s vildagliptínom ako v skupine s placebo (22,9 % oproti 29,6 %).

Kardiovaskulárne riziko

Uskutočnila sa metaanalýza nezávisle a prospektívne potvrdených kardiovaskulárnych udalostí z 37 klinických skúšaní fázy III a IV monoterapie a kombinovanej liečby, trvajúcich viac ako 2 roky (priemerná expozícia vildagliptínu bola 50 týždňov a komparátorom 49 týždňov), ktorá preukázala, že liečba vildagliptínom sa v porovnaní s komparátormi nespájala so zvýšením kardiovaskulárneho rizika. Zložený cieľový ukazovateľ potvrdených závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (major adverse cardiovascular events, MACE), vrátane akútneho infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody alebo smrti z kardiovaskulárnej príčiny, bol podobný pri vildagliptíne v porovnaní s kombinovanými účinnými komparátormi a placebo (pomer rizík 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 vildagliptínom 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/metformínium-chlorid

Absorpcia

Biologická rovnocennosť sa preukázala medzi tromi silami fixnej kombinácie vildagliptínu/metformínium-chloridu (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg a 50 mg/1 000 mg) a kombináciou samostatných tabliet vildagliptínu a metformínium-chloridu v zodpovedajúcich

dávkach.

Jedlo nemá vplyv na rozsah a rýchlosť absorpcie vildagliptínu. Rýchlosť a rozsah absorpcie metformínu z vildagliptínu/metformínium-chloridu 50 mg/1 000 mg sa znížili po podaní s jedlom, čo sa prejavilo ako pokles c_{max} o 26 %, AUC o 7 % a oneskorenie t_{max} (2,0 až 4,0 h).

Nasledujúce údaje sa týkajú farmakokinetických vlastností jednotlivých liečiv.

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 plazmatické bielkoviny 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. Hlavný metabolit (LAY 151) je farmakologicky inaktívny produkt hydrolýzy kyanoskupiny molekuly, na ktorý pripadá 57 % dávky, s následnou amidovou hydrolýzou produktu (4 % dávky). K hydrolýze vildagliptínu čiastočne prispieva DPP-4 podľa štúdie *in vivo* na potkanoch s deficitom DPP-4. Vildagliptín sa v merateľnom rozsahu nemetabolizuje prostredníctvom enzýmov CYP 450 a preto sa nepredpokladá, že by metabolický klírens vildagliptínu ovplyvňovali súbežne podávané liečivá, ktoré sú inhibítormi a/alebo indukormi CYP 450. Štúdie *in vitro* preukázali, že vildagliptín neinhibuje/neindukuje enzýmy CYP 450. Preto nie je pravdepodobné, že by vildagliptín ovplyvňoval metabolický klírens súbežne 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/h a obličkový klírens 13 l/h. Priemerný eliminačný polčas po intravenóznom podaní je približne 2 hodiny. Eliminačný polčas 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 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 miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A-C podľa Childa-Pugha), nedošlo ku klinicky významným zmenám (maximálne ~30 %) expozície vildagliptínu.

Porucha funkcie obličiek: U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek, sa systémová expozícia vildagliptínu zvýšila (c_{max} 8-66 %; AUC 32-134 %) a celkový telesný klírens sa 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 plazmatická koncentrácia (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 µg/ml. V kontrolovaných klinických skúšaní, maximálna plazmatická koncentrácia metformínu (c_{max}) neprekročila 4 µg/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 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 plazmatickej koncentrácie metformínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

S kombináciou liečiv vildagliptín/metformínium-chlorid 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 myší. Dávka bez pozorovaného účinku bola u potkanov 25 mg/kg (5-násobok expozície u ľudí na základe AUC) a u myší 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 pozorovaného 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. Embryofetálna toxicita sa hodnotila u potkanov a králikov. U potkanov sa pozorovala zvýšená incidencia zvlnených rebier spolu so zníženými parametrami telesnej hmotnosti samíc, pričom dávka bez pozorovaného 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 prenatalného a postnatalného vývinu sa vykonala na potkanoch. 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.

Dvojočná 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 dvojočná štúdia karcinogenity sa uskutočnila na myšiach pri perorálnych dávkach do 1 000 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 myší 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 dlhochvostých, 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 pľuzgieri. 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 dávke ≥ 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

Obal tablety

mikrokryštalická celulóza
hydroxypropylcelulóza
krospovidón

stearát horečnatý

Filmový obal

hypromelóza

oxid titaničitý (E 171)

makrogol/polyetylén glykol (E 1521)

mastenec (E 553b)

žltý oxid železitý (E 172).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Alu/PVC//Alu blister

Dostupný v baleniach obsahujúcich 10, 30, 60 filmom obalených tabliet.

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 REGISTRÁCI

Vipharm S.A.

ul. A. i F. Radziwiłłow 9

05-850 Ożarów Mazowiecki

Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Anvildis Duo 50 mg/850 mg filmom obalené tablety: 18/0283/22-S

Anvildis Duo 50 mg/1 000 mg filmom obalené tablety: 18/0284/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2022