

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Melkart Duo 50 mg/850 mg filmom obalené tablety
Melkart Duo 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Melkart 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).

Každá tableta obsahuje 93,5 mg laktózy.

Melkart Duo 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg vildagliptínu a 1000 mg metformínium-chloridu (čo zodpovedá 780 mg metformínu).

Každá tableta obsahuje 110 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Melkart Duo 50 mg/850 mg filmom obalené tablety

Žltá, podlhovastá oválna filmom obalená tableta s deliacou ryhou na jednej strane a „VA“ na druhej strane.

Dĺžka tablety: $19,4 \pm 0,5$ mm

Deliaca ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

Melkart Duo 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety

Tmavožltá, podlhovastá oválna filmom obalená tableta s deliacou ryhou medzi „V“ a „B“ na jednej strane a s deliacou ryhou na druhej strane. Dĺžka tablety: $21,1 \pm 0,5$ mm

Deliaca ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Melkart Duo je indikovaný na liečbu diabetes mellitus 2. typu:

- Melkart Duo je indikovaný na liečbu dospelých pacientov, u ktorých nie je možné dosiahnuť dostatočnú glykemickú kompenzáciu maximálnou tolerovanou perorálnou dávkou samotného metformínu alebo ktorí sú už liečení kombináciou vildagliptínu a metformínu v samostatných tabletách.
- Melkart Duo je indikovaný v kombinácii so sulfonylureovým antidiabetikom (t.j. liečba trojkombináciou) ako prídavná liečba k diéte a telesnej aktivite u dospelých pacientov s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou pri metformíne a sulfonylureovom antidiabetiku.

- Melkart Duo je indikovaný v liečbe trojkombináciou s inzulínom ako prídavná liečba k diéte a telesnej aktivite na zlepšenie glykemickej kompenzácie u dospelých pacientov, u ktorých sa samotným inzulínom v stabilnej dávke a metformínom nedosiahne dostatočná glykemická kompenzácia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Dávka antihyperglykemickej liečby Melkartom Duo 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 Melkartom Duo 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.

- Pacienti s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou pri maximálnej dávke metformínu v monoterapii, ktorú tolerujú:
Začiatková dávka Melkartu Duo má dodať vildagliptín 50 mg dvakrát denne (celkovú dennú dávku 100 mg) spolu s už podávanou dávkou metformínu.
- Pacienti, ktorí prechádzajú zo súbežného podávania vildagliptínu a metformínu v samostatných tabletách:
Liečba Melkartom Duo sa má začať s už podávanou dávkou vildagliptínu a metformínu.
- Pacienti s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou pri dvojkombinácii metformínu a sulfonylureového antidiabetika:
Dávky Melkartu Duo majú dodať vildagliptín 50 mg dvakrát denne (celkovú dennú dávku 100 mg) a dávku metformínu podobnú už užíwanej dávke. Pri použití Melkartu Duo v kombinácii so sulfonylureovým antidiabetikom sa má zvážiť nižšia dávka sulfonylureového antidiabetika, aby sa znížilo riziko hypoglykémie.
- Pacienti s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou pri liečbe dvojkombináciou inzulínom a maximálnou tolerovanou dávkou metformínu:
Dávka Melkartu Duo 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 (\geq 65 rokov)

Keďže sa metformín vylučuje obličkami a starší pacienti majú tendenciu k zníženej funkcii obličiek, u starších pacientov užívajúcich Melkart 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. 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 Melkartu Duo, 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 nanajvyš polovica z maximálnej dávky.	Maximálna denná dávka je 50 mg.
30 – 44	Maximálna denná dávka je 1 000 mg. Úvodná dávka je nanajvyš polovica z maximálnej dávky.	
< 30	Metformín je kontraindikovaný.	

Porucha funkcie pečene

Melkart 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, upper limit of normal) (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.8).

Pediatrická populácia

Melkart Duo sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich (< 18 rokov). Bezpečnosť a účinnosť Melkartu Duo u detí a dospievajúcich (< 18 rokov) neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

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

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť 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 ku 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

Melkart Duo nie je náhrada inzulínu u pacientov, ktorí potrebujú inzulín a nemá sa používať u pacientov s diabetes mellitus 1. typu.

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, ktorá sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek alebo pri kardiorespiračnom ochorení či sepe. 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).

Porucha funkcie pečene

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

Monitorovanie pečenej funkcie

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. Testy funkcie pečene sa majú vykonať pred začatím liečby Melkartom Duo, aby sa zistila ich východisková hodnota u pacienta. Funkcia pečene sa má kontrolovať počas liečby Melkartom 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 testy funkcie pečene až do návratu abnormality/abnormalít na normálnu hodnotu. Ak pretrváva zvýšenie AST alebo ALT na 3-

násobok ULN alebo viac, odporúča sa ukončiť liečbu Melkartom Duo. Pacienti, u ktorých vznikne žltacka alebo iné prejavy poukazujúce na dysfunkciu pečene, majú Melkart Duo vysadiť.

Po ukončení liečby Melkartom Duo a návratu pečňových funkčných testov na normálne hodnoty sa liečba Melkartom Duo nemá znovu začať.

Ochorenia kože

Kožné lézie vrátane pľuzgierov a ulcerácie sa zaznamenali pri vildagliptíne na končatinách opíc v neklinických 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 sulfonylureové antidiabetiká vyvolávajú hypoglykémiu. U pacientov, ktorí dostávajú vildagliptín v kombinácii so sulfonylureovým antidiabetikom, môže byť riziko hypoglykémie. Preto sa môže zväziť nižšia dávka sulfonylureového antidiabetika, 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 fixnou kombináciou vildagliptínu/metformínu 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).

Katiónové liečivá

Pri katiónových liečivách, ktoré sú eliminované obličkovou tubulárnou sekréciou (napr. cimetidín), môže dochádzať k interakcii s metformínom spôsobenej kompetíciou o spoločné obličkové tubulárne transportné systémy a tým k spomaleniu eliminácie metformínu, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy. Štúdia so zdravými dobrovoľníkmi ukázala, že cimetidín podávaný v dávke 400 mg dvakrát denne zvyšoval systémovú expozíciu metformínu (AUC) o 50 %. Preto je potrebné zvážiť starostlivé monitorovanie glykemickej kompenzácie, úpravu dávky v rámci odporúčaného dávkovania a zmeny liečby diabetu, keď sa súčasne podávajú katiónové lieky, ktoré sa eliminujú obličkovou tubulárnou sekréciou (pozri časť 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 (COX) II, 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, 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 Melkartu Duo možno upraviť počas súbežnej liečby a pri jej skončení.

Inhibítory 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.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití fixnej kombinácie 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 pri dávkach toxických pre samice (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Melkart 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 na chýbajúce údaje o vildagliptíne u ľudí sa Melkart Duo nemá užívať počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

Štúdie o účinku fixnej kombinácie 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 fixnou kombináciou vildagliptínu/metformínu. Preukázala sa však bioekvivalencia kombinovaného lieku 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 bezpečnostného profilu

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 ≥ 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 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 skúšaniach 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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$), 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 50 mg vildagliptínu dvakrát denne ako prídavnú liečbu k metformínu v porovnaní s placebom a metformínom v dvojito zaslepených klinických 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 skúšaníach kombinácie 50 mg vildagliptínu dvakrát denne s metformínom nebolo hlásené žiadne ukončenie účasti pre nežiaduce reakcie v skupinách liečby 50 mg vildagliptínu dvakrát denne s metformínom, ani placebo s metformínom.

V klinických skúšaníach 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 skúšaníach sa telesná hmotnosť nezmenila oproti východiskovej hodnote, keď sa 50 mg vildagliptínu dvakrát 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 pridával k metformínu.

*Kombinácia so sulfonylureovým antidiabetikom***Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali 50 mg vildagliptínu dvakrát denne v kombinácii s metformínom a sulfonylureovým antidiabetikom (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 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 50 mg vildagliptínu dvakrát denne v kombinácii s inzulínom (s metformínom alebo bez neho) v dvojito zaslepených klinických skúšaníach (N=371)**

Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	Znížená glukóza v krvi
Poruchy nervového systému	

Časté	Bolesť hlavy, triaška
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Nauzea, gastroezofágová refluxná 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 s vildagliptínom a žiadne ukončenie v skupine placeba.

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

Účinnok 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 placeba).

Ďalšie informácie o jednotlivých liečivách pevnej kombinácieVildagliptín**Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali 50 mg vildagliptínu dvakrát denne ako monoterapiu v dvojito zaslepených klinických 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 klinických skúšaniach monoterapie bola hypoglykémia menej častá, hlásená u 0,4 % (7 z 1 855) pacientov liečených 50 mg vildagliptínu dvakrát denne v porovnaní s 0,2 % (2 z 1 082) pacientov v skupinách liečených účinným komparátorom alebo placebom, pričom sa nezaznamenali žiadne vážne alebo ťažké udalosti.

V klinických skúšaniach sa telesná hmotnosť nezmenila oproti východiskovej hodnote, keď sa 50 mg vildagliptínu dvakrát 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**

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	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 ustúpia. 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**

Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Neznáme	Pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Neznáme	Hepatitída (reverzibilná po vysadení lieku) Abnormálne výsledky testov funkcie pečene (reverzibilné po vysadení lieku)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Neznáme	Myalgia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Neznáme	Urtikária 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 fixnou kombináciou vildagliptínu/metformínu.

Vildagliptín

Informácie o predávkovaní vildagliptínom sú obmedzené.

Príznaky

Informácie o pravdepodobných príznakoch predávkovania vildagliptínom sa získali v štúdiu tolerancie 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

Najúčinnejšou 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

Melkart Duo je kombináciou 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 $-\beta$, Homeostasis Model Assessment $-\beta$), pomeru proinzulínu k inzulínu a mieru schopnosti 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 hladinu glukózy v plazme. 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 skúšaní: 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. Analýza výsledkov 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 samotnej diéty (43,3 udalostí/1 000 pacientorokov), $p=0,0023$, a oproti kombinovaným skupinám monoterapie sulfonylureovým antidiabetikom 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 sulfonylureovým antidiabetikom 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 pioglitazónom 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 pevnej 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 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 %.

Randomizované, dvojito zaslepené, placebom 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 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 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 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, major adverse cardiovascular events) vrátane akútneho infarktu myokardu, cievnej 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

Fixná kombinácia vildagliptín/metformín

Absorpcia

Bioekvivalencia sa preukázala medzi tromi liekovými silami fixnej kombinácie vildagliptínu a metformínu (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 fixnej kombinácie vildagliptín/metformín. Rýchlosť a rozsah absorpcie metformínu z fixnej kombinácie vildagliptín/metformín 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 liečiv Melkartu Duo.

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. Hlavný metabolit (LAY 151) je farmakologicky inaktívny produkt hydrolýzy kyanoskupiny molekuly, na ktorý pripadá 57 % dávky, po ňom nasleduje produkt hydrolýzy amidu (4 % dávky). K hydrolýze 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 induktormi 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 [¹⁴C] 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 ťažkou alebo ťažkou 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 ťažkou alebo ťažkou 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 saturovateľná 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 skúšaníach 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 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 vildagliptínu/metformínu 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 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 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 zvlnených 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 zníženie 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 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 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

hydroxypropylcelulóza

laktóza

mikrokryštalická celulóza 102

kroskarmelóza, sodná soľ

stearyl-fumarát sodný

Filmový obal:

hypromelóza 2910

oxid titaničitý (E 171)

makrogol/PEG MW 4000

mastenec

žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

ALU/OPA-ALU-PVC blistre. Balenia po 10, 28, 30, 56, 60, 120, 180 a 360 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Melkart Duo 50 mg/850 mg: 18/0189/20-S
Melkart Duo 50 mg/1000 mg: 18/0190/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. septembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2023