

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

DALTEX 50 mg/850 mg filmom obalené tablety

DALTEX 50 mg/1000 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Žltá, oválna filmom obalená tableta z oboch strán hladká, so skoseným okrajom, s rozmermi približne 20,7 x 8,8 mm.

Tmavožltá, oválna filmom obalená tableta z oboch strán hladká, so skoseným okrajom, s rozmermi približne 21,3 x 10,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

DALTEX je indikovaný ako prídavná liečba k diéte a telesnej aktivite na zlepšenie glykemickej kompenzácie u dospelých s diabetes mellitus 2. typu:

- u pacientov s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou 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 neposkytujú dostatočnú glykemickú kompenzáciu (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 \geq 90 ml/min)

Dávka antihyperglykemickej liečby liekom DALTEX 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 liekom DALTEX sa môže začať s tabletou s liekovou silou 50 mg/850 mg alebo 50 mg/1000 mg dvakrát denne, jednou tabletou ráno a druhou večer.

- Pacienti s nedostatočnou kontrolou pri maximálnej dávke metformínu v monoterapii: Začiatková dávka lieku DALTEX má obsahovať dávku 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 liekom DALTEX sa má začať s už podávanou dávkou vildagliptínu a metformínu.
- Pacienti s nedostatočnou kontrolou pri dvojkombinácii metformínu a sulfonylureového antidiabetika: Dávka lieku DALTEX by mala obsahovať 50 mg vildagliptínu dvakrát denne (celková denná dávka 100 mg) a dávku metformínu podobnú už užíwanej dávke. Pri použití lieku DALTEX v kombinácii so sulfonylureovým antidiabetikom sa má zvážiť nižšia dávka sulfonylureového antidiabetika, aby sa znížilo riziko hypoglykémie.
- Pacienti s nedostatočnou kontrolou pri liečbe dvojkombináciou inzulínom a maximálnou tolerovanou dávkou metformínu: Dávka lieku DALTEX 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

Staršie osoby (≥ 65 rokov)

Keďže metformín sa vylučuje obličkami a u starších pacientov je tendencia k zníženej funkcii obličiek, sa má, u starších pacientov užívajúcich DALTEX, 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 sa má renálna funkcia hodnotiť častejšie, napr. každé 3 – 6 mesiace.

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 lieku DALTEX, namiesto kombinácie fixnej dávky použite jednotlivé monozložky.

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

GFR ml/min	Metformín	Vildagliptín
< 30	Metformín je kontraindikovaný.	

Porucha funkcie pečene

DALTEX 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 (upper limit of normal : ULN) (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.8).

Pediatrická populácia

DALTEX sa neodporúča používať u detí a dospelých (< 18 rokov). Bezpečnosť a účinnosť lieku DALTEX u detí a dospelých (< 18 rokov) neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie

Užívanie lieku DALTEX spolu s jedlom alebo hneď po ňom môže zmierniť gastrointestinálne symptómy súvisiace s metformínom (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť 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 zlyhanie obličiek (GFR < 30 ml/min) (pozri časť 4.4)
- Akútne stavy, ktoré môžu ovplyvniť funkciu 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

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

Laktátová acidóza

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

Podávanie jódových kontrastných látok

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 zobrazovacieho vyšetrenia 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).

Renálna funkcia

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

Súbežne podávané lieky, ktoré môžu ovplyvniť funkciu obličiek, 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 liekom DALTEX (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.8).

Monitorovanie pečeňových enzýmov

Zaznamenali sa zriedkavé prípady dysfunkcie pečene (vrátane hepatitídy). Pacienti v týchto prípadoch boli spravidla asymptomatickí, bez klinických následkov a výsledky pečeňových funkčných testov sa po ukončení liečby vrátili na normálne hodnoty. Pečeňové funkčné testy sa majú vykonať pred začatím liečby liekom DALTEX, aby sa zistila ich východisková hodnota u pacienta. Funkcia pečene sa má kontrolovať počas liečby liekom DALTEX v trojmesačných intervaloch počas prvého roka a následne v pravidelných intervaloch. U pacientov, u ktorých sa zvýšia hladiny aminotransferáz, sa má nález potvrdiť ďalším vyšetrením funkcie pečene, po ktorom majú nasledovať častejšie vyšetrenie pečeňových funkcií až do návratu abnormality na normálnu hodnotu. Ak pretrváva zvýšenie AST alebo ALT na 3-násobok ULN alebo viac, odporúča sa ukončiť liečbu liekom DALTEX. Pacienti, u ktorých vznikne žltacka alebo iné príznaky poukazujúce na dysfunkciu pečene, majú DALTEX prestať užívať.

Po ukončení liečby liekom DALTEX a návratu pečeňových funkčných testov na normálne hodnoty sa liečba liekom DALTEX nemá znovu začať.

Ochorenia kože

Kožné lézie vrátane pľuzgierov a ulcerácie sa zaznamenali na končatinách opíc v neklinických toxikologických štúdiách (pozri časť 5.3). Hoci sa v klinických štúdiách zvýšená incidencia kožných lézií nepozorovala, 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 pravidelnou starostlivosťou o diabetického pacienta odporúča sledovať ochorenia kože ako je tvorba pľuzgierov alebo ulcerácia.

Akútna pankreatitída

Použitie vildagliptínu bolo spojené s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. Pacientov je potrebné informovať o charakteristických symptómoch akútnej pankreatitídy.

Pri podozrení na pankreatitídu sa má vildagliptín vysadiť: ak sa akútna pankreatitída potvrdí, vildagliptín sa nemá znova podávať. U pacientov s akútnou pankreatitídou v anamnéze je potrebná opatrnosť.

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 pre vildagliptín/metformín sa nevykonávali. Nasledujúce údaje zahŕňajú dostupné informácie o jednotlivých liečivách.

Vildagliptín

Vildagliptín má nízky potenciál pre interakcie so súčasne podávanými liekmi. Keďže vildagliptín nie je substrát enzýmu 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 štúdií vykonaných s perorálnymi antidiabetikami *pioglitazónom*, *metformínom* a *glyburidom* v kombinácii s vildagliptínom nepreukázali 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 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 súčasnom podaní s vildagliptínom nepozorovali žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie. Toto sa však nebolo potvrdené u cieľovej populácie.

Kombinácia s inhibítormi ACE

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

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

Metformín

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

Alkohol

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

Jódové kontrastné látky

Metformín sa musí vysadiť pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia a nesmie sa opätovne nasadiť, kým neuplynie minimálne 48 hodín po zrealizovaní vyšetrenia za predpokladu, že sa opätovne vyhodnotila funkcia obličiek a bolo zistené, 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 (COX) II, inhibítorov ACE, antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretík, obzvlášť kľúčkových diuretík. Ak sa začína používať alebo sa používa takýto liek v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladné monitorovanie funkcie obličiek.

Glukokortikoidy, beta-2-agonisti a diuretiká majú vlastný hyperglykemizujúci účinok. Pacienta je o tom potrebné informovať a častejšie u neho monitorovať hladinu glukózy v krvi, zvlášť na začiatku liečby. Ak je to potrebné, dávkovanie lieku DALTEX 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 antihyperglykemických liekov sa má upraviť počas a pri skončení liečby týmito liekmi.

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] / extrúzie viacerých liekov a toxínov [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 lieku DALTEX u gravidných žien. Štúdie s vildagliptínom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach. U metformínu nepreukázali štúdie na zvieratách reprodukčnú toxicitu. Štúdie na zvieratách vykonané s vildagliptínom a metformínom nepreukázali teratogenitu, ale foetotoxické účinky v materno-toxických dávkach (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Vzhľadom na chýbajúce údaje u ľudí, sa DALTEX nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

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

Fertilita

Žiadne štúdie o účinku lieku DALTEX na fertilitu ľudí sa neuskutočnili (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 vozidlo alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Údaje o bezpečnosti sa získali od celkovo 6 197 pacientov, ktorí dostávali vildagliptín/metformín v randomizovaných placebom kontrolovaných skúšaníach. Z týchto pacientov 3 698 pacientov dostávalo vildagliptín/metformín a 2 499 pacientov dostávalo placebo/metformín.

Neuskutočnili sa žiadne terapeutické klinické skúšania s Eucrasom. Preukázala sa však bioekvivalencia Eucrasu so súbežne podávaným vildagliptínom a metformínom (pozri časť 5.2).

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. Použitie vildagliptínu je spojené s rizikom vzniku pankreatitídy. Po použití metformínu sa hlásila laktátová acidóza, najmä u pacientov so základnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali vildagliptín a metformín (ako monozložky alebo ako kombináciu fixnej dávky), alebo v kombinácii s inou antidiabetickou liečbou, v klinických skúšaníach a zo skúseností po uvedení na trh

Trieda orgánových systémov – nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	
Infekcia horných dýchacích ciest	Časté
Nazofaryngitída	Časté
Poruchy metabolizmu a výživy	
Hypoglykémia	Menej časté
Strata chuti do jedla	Menej časté
Znížená absorpcia vitamínu B12 a laktátová acidóza	Veľmi zriedkavé*
Poruchy nervového systému	
Závraty	Časté
Bolesť hlavy	Časté
Tremor	Časté
Kovová chuť	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Vracanie	Časté
Hnačka	Časté
Nauzea	Časté
Gastroezofágová refluxná choroba	Časté
Flatulencia	Časté
Zápcha	Časté
Bolesť brucha vrátane hornej časti	Časté
Pankreatitída	Menej časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Hepatitída	Menej časté

Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Nadmerné potenie	Časté
Pruritus	Časté
Vyrážka	Časté
Dermatitída	Časté
Erytém	Menej časté
Urtikária	Menej časté
Exfoliatívne a bulózne kožné lézie vrátane bulózneho pemfigoidu	Neznáme†
Kožná vaskulitída	Neznáme†
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Artralgia	Časté
Myalgia	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Asténia	Časté
Únava	Menej časté
Triaška	Menej časté
Periférny edém	Menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Abnormálne testy funkcie pečene	Menej časté
Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali metformín ako monoterapiu, a ktoré sa nepozorovali u pacientov, ktorí dostávali kombináciu fixnej dávky vildagliptínu s metformínom. Ďalšie informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku s obsahom metformínu.	
† Na základe skúseností po uvedení na trh.	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Vildagliptín

Porucha funkcie pečene

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 \square 3-násobok ULN (hodnotené ako prítomné pri najmenej 2 po sebe nasledujúcich meraniach alebo pri záverečnej návšteve počas liečby) 0,2% pri 50 mg vildagliptínu raz denne, 0,3% pri 50 mg vildagliptínu dvakrát denne a 0,2% pri všetkých komparátoroch. Tieto zvýšenia aminotransferáz boli spravidla asymptomatické, neprogredujúce a nespájali sa s cholestázou alebo žltackou.

Angioedém

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.

Hypoglykémia

Hypoglykémia bola menej častá, keď sa vildagliptín (0,4 %) používal ako monoterapia v porovnávacích kontrolovaných skúšaní monoterapie s aktívnym komparátorom alebo placebo (0,2 %). Nehlásili sa žiadne ťažké alebo závažné prípady hypoglykémie. Keď sa liek používal ako prídavná liečba k metformínu, hypoglykémia sa vyskytla u 1 % pacientov liečených vildagliptínom a u 0,4 % pacientov liečených placebo. Po pridaní pioglitazónu sa hypoglykémia vyskytla u 0,6 % pacientov liečených vildagliptínom a u 1,9 % pacientov liečených placebo. Po pridaní sulfonylureového antidiabetika, hypoglykémia sa vyskytla u 1,2 % pacientov liečených vildagliptínom a u 0,6 % pacientov liečených placebo. Po pridaní sulfonylureového antidiabetika a metformínu sa hypoglykémia vyskytla u

5,1 % pacientov liečených vildagliptínom a u 1,9 % pacientov liečených placebom. U pacientov užívajúcich vildagliptín v kombinácii s inzulínom bola incidencia hypoglykémie 14 % pri vildagliptíne a 16 % pri placebe.

Metformín

Znížená absorpcia vitamínu B12

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

Funkcie pečene

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

Poruchy gastrointestinálneho traktu

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.

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 informácie o predávkovaní vildagliptínom/metformínom v kombinácii.

Vildagliptín

Informácie o predávkovaní vildagliptínom sú obmedzené.

Symptómy

Informácie o pravdepodobných symptómoch predávkovania 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), aspartátaminotransferázy (AST), C-reaktívneho proteínu (CRP) a myoglobínu. u troch ďalších osôb sa vyskytol edém nôh, z toho vo dvoch prípadoch s parestéziou. Všetky symptómy a laboratórne abnormality ustúpili bez liečby po vysadení skúšaného lieku.

Metformín

Veľké predávkovanie metformínu (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

DALTEX 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-b (hodnotenie podľa modelu homeostázy-b), 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 je viac úmerná 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 štúdiách: 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 pacientov-rokov) oproti skupine samotnej diéty (43,3 udalostí/1 000 pacientov-rokov), $p=0,0023$, a oproti kombinovaným skupinám monoterapie sulfonylureovým antidiabetikom a inzulínom (40,1 udalostí/1 000 pacientov-rokov), $p=0,0034$
- významné zníženie absolútneho rizika mortality spojenej s diabetom: metformín 7,5 udalostí/1 000 pacientov-rokov, samotná diéta 12,7 udalostí/1 000 pacientov-rokov, $p=0,017$
- významné zníženie absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 udalostí/1 000 pacientov-rokov oproti samotnej diéte 20,6 udalostí/1 000 pacientov-rokov ($p=0,011$), a oproti kombinovaným skupinám monoterapie sulfonylureovým antidiabetikom a inzulínom 18,9 udalostí/1 000 pacientov-rokov ($p=0,021$)
- významné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 udalostí/1 000 pacientov-rokov, samotná diéta 18 udalostí/1 000 pacientov-rokov ($p=0,01$)

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pridanie vildagliptínu pacientom, u ktorých glykemická kompenzácia nebola dostatočná napriek podávaniu metformínu v monoterapii, spôsobilo po 6 mesiacoch liečby ďalší štatisticky významný priemerný pokles HbA1c 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 HbA1c $\geq 0,7$ % oproti východiskovej hodnote, bol štatisticky významne vyšší v oboch skupinách vildagliptínu s metformínom (46 % a 60 %) oproti skupine metformínu s placebom (20 %).

V klinickej štúdií trvajúcej 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 HbA1c 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 klinickej štúdií trvajúcej 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 HbA1c pri vildagliptíne pridanom k metformínu - 0,4 % a pri glimepiride pridanom k metformínu -0,5 % oproti priemernej východiskovej hodnote HbA1c 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 HbA1c podobný ako východiskové hodnoty v oboch skupinách liečby a pretrvávali zmeny telesnej hmotnosti a rozdiely v hypoglykémii.

V klinickej štúdií trvajúcej 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 1 928 mg/deň). Po 1 roku priemerné zníženie HbA1c bolo -0,81 % pri vildagliptíne pridanom k metformínu (priemerná východisková hodnota HbA1c 8,4 %) a -0,85 % pri gliklazide pridanom k metformínu (priemerná východisková hodnota HbA1c 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 klinickej štúdií trvajúcej 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/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 $\geq 10,0$ % bol väčší.

Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia trvajúca 24 týždňov sa vykonala s 318 pacientmi na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti vildagliptínu (50 mg dvakrát denne) v kombinácii s metformínom (≥ 500 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 multicentrické randomizované dvojito zaslepené klinické 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.

Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia trvajúca 24 týždňov sa vykonala 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 ďalšej klinickej štúdií trvajúcej 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 skúšaní fázy III a IV s monoterapiou a kombinovanou terapiou, 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 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 jednotlivej 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/metformín

Absorpcia

Bioekvivalencia bola preukázaná medzi vildagliptínom/metformínom s tromi kombináciami síl (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg a 50 mg/1 000 mg) oproti kombinácii tabliet vildagliptínu a metformínium-chloridu v zodpovedajúcich dávkach.

Jedlo nemá vplyv na rozsah a rýchlosť absorpcie vildagliptínu z vildagliptínu/metformínu. Rýchlosť a rozsah absorpcie metformínu z vildagliptínu/metformínu 50 mg/1 000 mg sa znížili pri podaní s jedlom, čo sa prejavilo ako pokles C_{max} o 26 %, AUC o 7 % a predĺženie T_{max} (2,0 až 4,0 h).

Nasledujúce údaje reflektujú farmakokinetické vlastnosti jednotlivých účinných látok lieku DALTEX.

Vildagliptín

Absorpcia

Po perorálnom podaní nalačno sa vildagliptín rýchlo vstrebáva a maximálna plazmatická koncentrácia sa pozoruje po 1,7 hodiny. Jedlo mierne predlžuje čas na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie na 2,5 hodiny, ale nemení celkovú expozíciu (AUC). Podanie vildagliptínu s jedlom viedlo k poklesu C_{max} (19 %). 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 objem distribúcie 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 nasledujú produkty 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. 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 osobitných 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.

Poškodenie 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.

Poškodenie 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.

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 lieku DALTEX 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 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 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.

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

Metformín

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
kopovidón (K 25)
krospovidón (Typ B)
hydroxypropylcelulóza
stearát horečnatý

Filmový obal

hypromelóza (E 464)
oxid titaničitý (E 171)
žltý oxid železitý (E 172)
makrogol 8000 (E 1521)
mastenec (E 553b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Alu-Alu (OPA/Alu/PVC) blister
Veľkosti balenia: 10, 30, 60, 120, 180, alebo 360 filmom obalených tabliet
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

DALTEX 50 mg/850 mg: 18/0281/17-S
DALTEX 50 mg/1000 mg: 18/0282/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. septembra 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. marca 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2023