

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg potahované tablety
Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg a metformini hydrochloridum 850 mg (odpovídá metforminum 660 mg).

Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg a metformini hydrochloridum 1000 mg (odpovídá metforminum 780 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg potahované tablety

Žlutá oválná bikonvexní potahovaná tableta, na jedné straně s vyznačením „GG2” a bez označení na straně druhé. Velikost tablety je přibližně 20,15 x 8,00 mm.

Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg potahované tablety

Tmavě žlutá oválná bikonvexní potahovaná tableta, na jedné straně s vyznačením „GG3” a bez označení na straně druhé. Velikost tablety je přibližně 21,11 x 8,38 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord je indikován jako přídatná léčba k dietě a cvičení ke zlepšení kontroly glykemie u dospělých s diabetes mellitus typu 2:

- u pacientů, kteří nejsou adekvátně kontrolováni metformin hydrochloridem samotným.
- u pacientů, kteří jsou již léčeni kombinací samostatně podávaných tablet vildagliptinu a metformin hydrochloridu.
- v kombinaci s ostatními léčivými přípravky, určenými k léčbě diabetu, včetně inzulinu, pokud tyto léčivé přípravky neposkytují adekvátní kontrolu glykemie (viz body 4.4, 4.5 a 5.1 pro data dostupná k různým kombinacím).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí s normální funkcí ledvin ($GFR \geq 90$ ml/min)

Dávkování anti-diabetické léčby s přípravkem Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord by mělo být individualizováno na základě pacientova stávajícího režimu, účinnosti a snášenlivosti, přičemž nesmí být překročena maximální doporučená denní dávka 100 mg vildagliptinu. Léčba přípravkem

Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord může být zahájena buď tabletou o síle 50 mg/850 mg nebo 50 mg/1000 mg podávanou dvakrát denně, jednu tabletu ráno a druhou večer.

- U pacientů nedostatečně kontrolovaných maximální tolerovanou dávkou metforminu v monoterapii:

Zahajovací dávka přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord by měla obsahovat dávku vildagliptinu 50 mg dvakrát denně (celková denní dávka 100 mg) plus již užívanou dávku metforminu.

- U pacientů přecházejících z kombinované léčby vildagliptinem a metforminem jako samostatných tablet:

Léčba přípravkem Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord by měla být zahájena již užívanou dávkou vildagliptinu a metforminu.

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

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

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

Dávka přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord by měla obsahovat dávku vildagliptinu 50 mg dvakrát denně (celková denní dávka 100 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané.

Bezpečnost a účinnost vildagliptinu a metforminu jako trojitě perorální léčby v kombinaci s thiazolidindionem nebyla stanovena.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 roků)

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

Zhoršená funkce ledvin

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

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

Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord, je třeba použít jednotlivé složky namísto fixní kombinace dávků.

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

Zhoršená funkce jater

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

Pediatrická populace

Podávání přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord dětem a dospívajícím (< 18 let) se nedoporučuje. Bezpečnost a účinnost přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord u dětí a dospívajících (< 18 let) nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání

Užívání přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord s jídlem nebo hned po jídle může snížit výskyt gastrointestinálních příznaků související s metforminem (viz také bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)
- Diabetické prekoma
- Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min) (viz bod 4.4)
- Akutní stavy s možností změny funkce ledvin jako:
 - dehydratace,
 - závažná infekce,
 - šok,
 - intravaskulární aplikace jodovaných kontrastních látek (viz bod 4.4).
- Akutní nebo chronické onemocnění, které může být příčinou tkáňové hypoxie jako:
 - srdeční nebo respirační selhání,
 - nedávný infarkt myokardu,
 - šok.
- Zhoršená funkce jater (viz body 4.2, 4.3 a 4.8)
- Akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus
- Kojení (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord není substituentem inzulínu u pacientů, u kterých je nutné inzulín podávat a neměl by být používán u pacientů s diabetem typu 1.

Laktátová acidóza

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

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

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

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou komatem. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve (< 7,35), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

Podávání jódových kontrastních látek

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Metformin má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.5.

Renální funkce

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

Souběžné léčivé přípravky, které mohou ovlivnit renální funkce, vedou k významné hemodynamické změně nebo inhibují renální transport a zvyšují systémovou expozici metforminu, mají být užívány s opatrností (viz bod 4.5).

Zhoršená funkce jater

Pacienti se zhoršenou funkcí jater, včetně pacientů, kteří mají zvýšené hodnoty ALT nebo AST > 3x nad ULN před zahájením léčby, by neměli být léčeni přípravkem Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord (viz body 4.2, 4.3 a 4.8).

Monitorování jaterních enzymů

Při užívání vildagliptinu byly hlášeny vzácné případy poruchy funkce jater (včetně hepatitidy). V těchto případech byli pacienti obvykle asymptomatictí, bez klinických následků a výsledky jaterních funkčních testů se po vysazení léčby vrátily k normálním hodnotám. Jaterní funkční testy by měly být provedeny před zahájením léčby vildagliptinem / metformin hydrochloridem, aby byly známy jejich výchozí hodnoty. Jaterní funkční testy musí být během prvního roku léčby vildagliptinem / metformin hydrochloridem monitorovány v tříměsíčních intervalech, dále pak pravidelně v průběhu léčby. Pacientům, u kterých se zjistí zvýšení hladin trasamináz, by mělo být pro potvrzení nálezu provedeno další vyšetření funkce jater. U těchto pacientů by mělo být i nadále prováděno vyšetření jaterních funkcí, a to až do doby, než se změna(y) vrátí k normálním hodnotám. Pokud by zvýšení AST nebo ALT bylo 3x vyšší než ULN, nebo zvýšení přetrvávalo, doporučuje se léčbu vildagliptinem /

metformin hydrochloridem vysadit. U pacientů, u kterých se objeví žloutenka nebo jiné příznaky naznačující poškození funkce jater, musí být léčba vildagliptinem / metformin hydrochloridem ukončena.

Po vysazení léčby přípravkem Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord a normalizaci výsledků jaterních funkčních testů nesmí být léčba přípravkem Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord znovu zahájena.

Poruchy kůže

V předklinických studiích toxicity byly u opic zaznamenány kožní léze včetně puchýřů a ulcerací na končetinách (viz bod 5.3). Ačkoli v klinických studiích nebyly pozorovány ve zvýšeném výskytu kožní léze, jsou omezené zkušenosti u pacientů s diabetickými kožními komplikacemi. Po uvedení přípravku na trh byly navíc hlášeny bulózní nebo exfoliativní kožní léze. Z toho důvodu je u pacientů s diabetem doporučena pravidelná kontrola a sledování kožních obtíží, jako je tvorba puchýřů nebo vředů.

Akutní pankreatitida

Užívání vildagliptinu bylo spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Pacienti by měli být informováni o typickém příznaku akutní pankreatitidy.

Pokud je podezření na pankreatitidu, vildagliptin je třeba vysadit; pokud je potvrzena akutní pankreatitida, léčba vildagliptinem nemá být znovu zahájena. U pacientů s akutní pankreatitidou v anamnéze je třeba dbát opatrnosti.

Hypoglykemie

Deriváty sulfonylurey jsou známé tím, že způsobují hypoglykémii. Pacienti užívající vildagliptin v kombinaci s derivátem sulfonylurey mohou být ohroženi hypoglykemií. Proto by měla být zvážena nižší dávka derivátu sulfonylurey, aby se snížilo riziko hypoglykemie.

Operace

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné konkrétní studie interakcí pro Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord. Následující údaje odpovídají informacím dostupným pro jednotlivé účinné látky.

Vildagliptin

Vildagliptin má nízký potenciál pro interakce se společně podávanými léčivými přípravky. Protože vildagliptin není substrátem pro enzymy cytochromu P (CYP) 450 a neinhibuje ani neindukuje enzymy CYP 450, není pravděpodobné, že by ovlivňoval léčivé látky, které jsou substráty, inhibitory nebo induktory těchto enzymů.

Výsledky klinických studií, provedených s perorálními antidiabetiky pioglitazonem, metforminem a glyburidem v kombinaci s vildagliptinem, neprokázaly klinicky relevantní farmakokinetické interakce u cílové populace.

Studie lékových interakcí s digoxinem (P-gp substrát) a warfarinem (CYP2C9 substrát) u zdravých jedinců neprokázaly klinicky relevantní farmakokinetické interakce po podávání společně s vildagliptinem.

Studie lékových interakcí byly provedeny u zdravých jedinců s amlodipinem, ramipilem, valsartanem a simvastatinem. V těchto studiích nebyly po podání vildagliptinu pozorovány relevantní klinické farmakokinetické interakce. Avšak toto nebylo provedeno u cílové populace.

Kombinace s ACE-inhibitory

U pacientů užívajících současně ACE-inhibitory může být zvýšené riziko vzniku angioedému (viz bod 4.8).

Jako u jiných perorálních antidiabetik může být hypoglykemický účinek vildagliptinu snížen některými léčivými látkami, např. thiazidy, kortikosteroidy, thyroideálními přípravky a sympatomimetiky.

Metformin

Souběžné použití se nedoporučuje

Alkohol

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

Jódové kontrastní látky

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

Kombinace vyžadující opatrnost při použití

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitorů, antagonistů receptoru pro angiotenzin II a diuretik, zvláště kličkových. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

Glukokortikoidy, beta-2-agonisté a diuretika mají vnitřní hyperglykemickou účinnost. Pacient by o tom měl být informován, měla by mu být častěji prováděna vyšetření hladiny glukózy v krvi, a to především na začátku léčby. Pokud je to nutné, mělo by mu být, během kombinované léčby a při jejím ukončení, upravena dávka přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord.

Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) mohou snižovat hladiny glukózy v krvi. Pokud je to nutné, mělo by být během léčby a při jejím ukončení upraveno dávkování antihyperglykemických léčivých přípravků.

Souběžné užívání léčivých přípravků, které interferují se společnými renálními tubulárními transportními systémy, zahrnutými do renální eliminace metforminu (například inhibitorů transportéru organických kationtů-2 [OCT2] / transportéru mnohočetné lékové a toxinové extruze [MATE], jako například ranolazin, vandetanib, dolutegravir a cimetidin), může zvýšit systémovou expozici metforminu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly pro vildagliptin, podávaný ve vysokých dávkách, reprodukční toxicitu. Pro metformin nebyla ve studiích na zvířatech reprodukční toxicita prokázána. Studie na zvířatech, provedené s vildagliptinem a metforminem neprokázaly teratogenitu, ale v dávkách toxických pro matku byly prokázány fetotoxické účinky (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord se během těhotenství nemá podávat.

Kojení

Studie na zvířatech prokázaly vylučování obou látek, vildagliptinu i metforminu, do mléka. Není známo, zda se vildagliptin vylučuje do lidského mateřského mléka, ale metformin je v malém množství do něj vylučován. Vzhledem k možnému riziku obou látek – hypoglykemie u novorozence související s metforminem a nedostatku dat pro člověka u vildagliptinu, se Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord během kojení nesmí podávat (viz bod 4.3).

Fertilita

S přípravkem Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinek na lidskou fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Pacienti, u kterých se jako nežádoucí účinek objeví závrať, by neměli řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

S přípravkem Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie. Avšak bioekvivalence přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord byla demonstrována souběžným podáváním vildagliptinu a metforminu (viz bod 5.2). Údaje, zde demonstrováné, se vztahují k souběžnému podávání vildagliptinu a metforminu, kde byl vildagliptin přidáván k metforminu. Nejsou k dispozici studie, kde by byl metformin přidáván k vildagliptinu.

Souhrn bezpečnostního profilu

Většina nežádoucích účinků byla mírného a přechodného charakteru a nevyžadovala přerušení léčby. Nebyla nalezena souvislost mezi nežádoucími účinky a věkem, etnikem, trváním léčby nebo denní dávkou.

Při užívání vildagliptinu byly hlášeny vzácné případy poruchy funkce jater (včetně hepatitidy). V těchto případech byli pacienti obvykle asymptomatictí, bez klinických následků a hodnoty jaterních funkcí se po vysazení léčby vrátily k normálním hodnotám. V údajích z kontrolovaných studií monoterapie a přídatné terapie, v délce trvání až 24 týdnů, byla incidence zvýšení ALT nebo AST $\geq 3x$ ULN (hodnoceno jako přítomnost zvýšení nejméně ve 2 po sobě jdoucích vyšetřeních nebo při poslední návštěvě) 0,2% pro vildagliptin 50 mg jednou denně, 0,3% pro vildagliptin 50 mg dvakrát denně a 0,2% pro všechny komparátory. Tato zvýšení transamináz byla obvykle asymptomatická, neprogresivního charakteru a nebyla doprovázena cholestázou nebo žloutenkou.

U vildagliptinu byly hlášeny vzácné případy angioedému, výskyt byl srovnatelný s kontrolní skupinou. Větší množství případů bylo hlášeno, pokud byl vildagliptin podáván v kombinaci s ACE inhibitory. Většina případů byla mírného charakteru a odezněla v průběhu léčby vildagliptinem.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří ve dvojitě slepé studii dostávali vildagliptin jako monoterapii a přídatnou terapii jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a absolutní frekvence. Nežádoucí účinky uvedené v Tabulce 5 jsou založeny na informaci pro metformin v Souhrnu údajů o přípravku dostupné v EU. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali vildagliptin 100 mg denně jako přídatnou terapii k metforminu ve srovnání s placebem a metforminem ve dvojité slepé studii (N=208)

Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Hypoglykemie
Poruchy nervového systému	
Časté	Třes
Časté	Bolesti hlavy
Časté	Závratě
Méně časté	Únava
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Nauzea

Popis vybraných nežádoucích účinků

V kontrolovaných klinických studiích s kombinací 100 mg vildagliptinu denně a metforminu nebylo hlášeno žádné přerušování léčby z důvodu nežádoucích účinků ze studijní skupiny léčené vildagliptinem 100 mg a metforminem, ani ze skupiny léčené placebem a metforminem.

V klinických studiích byl výskyt hypoglykemie častý u pacientů léčených vildagliptinem v kombinaci s metforminem (1%) a méně častý u pacientů užívajících placebo + metformin (0,4%). Žádné závažné příhody hypoglykemie nebyly hlášeny ve vildagliptinové větvi.

V klinických studiích se počáteční hmotnost neměnila, když byl navíc k metforminu podáván vildagliptin 100 mg denně (+0,2 kg pro vildagliptin a -1 kg pro placebo).

Klinická hodnocení trvající více než 2 roky neukázala žádné další bezpečnostní signály či nepředvídaná rizika při přidání vildagliptinu k metforminu.

Kombinace s derivátem sulfonylurey

Tabulka 2 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali vildagliptin 50 mg dvakrát denně v kombinaci s metforminem a derivátem sulfonylurey (N=157)

Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Hypoglykemie
Poruchy nervového systému	
Časté	Závratě, třes
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté	Hyperhidróza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Asténie

Popis vybraných nežádoucích účinků

Není známo žádné vyřazení z důvodu nežádoucích účinků hlášených v léčebné skupině vildagliptin + metformin + glimepirid oproti 0,6% v placebo + metformin + glimepirid skupině.

Četnost výskytu hypoglykemie byla častá u obou léčebných skupin (5,1% ve skupině vildagliptin + metformin + glimepirid oproti 1,9% v placebo + metformin + glimepirid skupině). Jedna závažná hypoglykemická událost byla hlášena ve skupině s vildagliptinem.

Na konci studie byl účinek na průměrnou tělesnou hmotnost neutrální (+0,6 kg ve skupině vildagliptinu a -0,1 kg v placebo skupině).

Kombinace s inzulinem

Tabulka 3 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří užívali vildagliptin 100 mg denně v kombinaci s inzulinem (s nebo bez metforminu) ve dvojitě zaslepených studiích (N=371)

Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Snížená glukóza v krvi
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolesti hlavy, zimnice
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Nauzea, gastroesofageální refluxní choroba
Méně časté	Průjem, plynatost

Popis vybraných nežádoucích účinků

V kontrolovaných klinických studiích, kde byl užíván vildagliptin 50 mg dvakrát denně v kombinaci s inzulinem, s nebo bez metforminu, byl celkový počet vyřazení z důvodu nežádoucích účinků 0,3% ve skupině s vildagliptinem a nebylo hlášeno žádné vyřazení v placebo skupině.

Četnost výskytu hypoglykemie byla podobná u obou léčebných skupin (14,0% v léčebné skupině s vildagliptinem oproti 16,4% v placebo skupině). Dva pacienti hlásili závažné hypoglykemické příhody ve skupině s vildagliptinem a 6 pacientů v placebo skupině.

Na konci studie byl účinek na průměrnou tělesnou hmotnost neutrální (+0,6 kg oproti výchozí hmotnosti ve skupině vildagliptinu a žádná hmotnostní změna v placebo skupině).

Další informace o jednotlivých léčivých látkách ve fixní kombinaci.

Vildagliptin

Tabulka 4 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali vildagliptin 100 mg denně jako monoterapii ve dvojitě-slepých studiích (N=1 855)

Infekce a infestace	
Velmi vzácné	Infekce horní části dýchacích cest
Velmi vzácné	Nazofaryngitida
Poruchy metabolismu a výživy	
Méně časté	Hypoglykemie
Poruchy nervového systému	
Časté	Závratě
Méně časté	Bolesti hlavy
Cévní poruchy	
Méně časté	Periferní otoky
Gastrointestinální poruchy	
Méně časté	Zácpa
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté	Artralgie

Popis vybraných nežádoucích účinků

Celkový počet vyřazení z kontrolovaných studií s monoterapií z důvodu nežádoucích účinků nebyla u pacientů léčených vildagliptinem dávkou 100 mg denně vyšší (0,3%) než u placebo (0,6%) nebo komparátorů (0,5%).

Ve srovnávacích kontrolovaných studiích s monoterapií byla hypoglykemie hlášena méně často u 0,4% (7 z 1 855) pacientů léčených vildagliptinem 100 mg denně ve srovnání s 0,2% (2 ze 1 082) pacientů ve skupině léčené účinným komparátorem nebo placebem. Žádné závažné nebo těžké příhody nebyly hlášeny.

V klinických studiích se počáteční hmotnost neměnila, když byl podáván vildagliptin 100 mg denně jako monoterapie (+0,3 kg pro vildagliptin a -1,3 kg pro placebo).

Klinická hodnocení trvající více než 2 roky neukázala žádné další bezpečnostní signály či nepředvídaná rizika v monoterapii vildagliptinem.

Metformin

Tabulka 5 Nežádoucí účinky pro metforminovou komponentu

Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi vzácné	Snížení absorpce vitamínu B ₁₂ a laktátová acidóza*
Poruchy nervového systému	
Časté	Kovová chuť
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu
Poruchy jater a žlučových cest	
Velmi vzácné	Odchylky jaterních funkčních testů nebo hepatitida**
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi vzácné	Kožní reakce jako zarudnutí kůže, pruritus a kopřivka
*Snížení absorpce vitamínu B ₁₂ s poklesem hladin v séru bylo velmi vzácně pozorováno při dlouhodobé léčbě pacientů metforminem. Doporučuje se uvažovat o takové etiologii u pacientů s megaloblastickou anémií.	
**Byly hlášeny ojedinělé případy odchylek v jaterních funkčních testech nebo hepatitidy, ustupující po vysazení metforminu.	

Gastrointestinální nežádoucí účinky se vyskytují častěji na začátku léčby a ve většině případů spontánně mizí. Aby se jim předešlo, je doporučeno užívat metformin ve 2 dávkách denně během jídla nebo po jídle. Pomalé zvyšování dávky může také zlepšit gastrointestinální snášenlivost.

Postmarketingové sledování

Tabulka 6 Postmarketingové nežádoucí účinky

Gastrointestinální poruchy	
Není známo	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Hepatitida (reverzibilní po vysazení léčivého přípravku)
	Abnormální jaterní funkční testy (reverzibilní po vysazení léčivého přípravku)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Není známo	Myalgie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Není známo	Kopřivka
	Exfoliativní a bulózní kožní léze včetně bulózního pemfigoidu

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se předávkování přípravkem Vildagliptin / Metformin

hydrochloride Accord.

Vildagliptin

Informace týkající se předávkování vildagliptinem jsou omezené.

Symptomy

Informace o pravděpodobných symptomech předávkování vildagliptinem byly převzaty ze studie snášenlivosti se vzrůstající dávkou, kdy byl zdravým jedincům podáván vildagliptin po dobu 10 dnů. Po dávce 400 mg byly tři případy bolesti svalů a individuální případy mírné a transientní parestezie, horečka, otoky a přechodné zvýšení hladin lipázy. Po dávce 600 mg se u jednoho jedince objevily otoky nohou a rukou, zvýšení hladin kreatinfosfokinázy (CPK), AST, C-reaktivního proteinu (CPR) a myoglobinu. U tří dalších jedinců se objevily otoky nohou a ve dvou případech parestezie. Všechny symptomy a laboratorní změny vymizely bez léčby po vysazení studijní medikace.

Metformin

Velké předávkování metforminem (nebo současně existující riziko laktátové acidózy) může mít za následek laktátovou acidózu, která vyžaduje urgentní lékařskou pomoc a musí být léčena v nemocnici.

Léčba

Nejúčinnější metodou odstranění metforminu je hemodialýza. Vildagliptin však nemůže být odstraněn hemodialýzou, ačkoli hlavní hydrolyzovaný metabolit (LAY151) je možné odstranit. Doporučuje se podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord obsahuje antihyperglykemické látky s doplňujícím se mechanismem účinku, aby došlo ke zlepšení kontroly glykemie u pacientů s diabetem typu 2: vildagliptin, který patří do skupiny stimulatorů buněk ostrůvků, a metformin hydrochlorid, který patří do skupiny biguanidů.

Vildagliptin, člen skupiny látek zlepšujících činnost ostrůvků, je účinným a selektivním inhibitorem enzymu dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). Metformin působí primárně snížení produkce endogenní glukózy v játrech.

Farmakodynamické účinky

Vildagliptin

Vildagliptin primárně působí inhibičně na enzym DPP-4, který je zodpovědný za degradaci inkretinových hormonů GLP-1 (glukanon-like-peptid-1) a GIP (glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid).

Podání vildagliptinu vede k rychlé a kompletní inhibici účinku DPP-4 s následným zvýšením endogenních hladin inkretinových hormonů GLP-1 a GIP, nalačno i po příjmu potravy.

Zvýšením endogenních hladin inkretinových hormonů zvyšuje vildagliptin citlivost beta buněk ke glukóze s výsledným zlepšením sekrece glukózo-dependentního inzulinu. Léčba vildagliptinem dávkami 50-100 mg denně u pacientů s diabetem typu 2 významně zlepšuje markery funkce beta

buněk včetně HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), poměr proinzulinu a inzulínu a měření odpovědi beta buněk na základě častého provádění zátěžových potravinových testů. U nediabetických jedinců (s normální glykemií) vildagliptin nestimuluje sekreci inzulínu, ani nesnižuje hladiny glukózy.

Zvýšením hladin endogenního GLP-1 vildagliptin také zvyšuje senzitivitu alfa buněk ke glukóze s výslednou sekrecí glukagonu, která více odpovídá hladině glukózy.

Větší zvýšení poměru inzulín/glukagon během hyperglykemie, způsobené zvýšením hladin inkretinového hormonu, snižuje nalačno a po jídle produkci glukózy v játrech s následným snížením glykemie.

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

Metformin

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky, snižuje jak bazální tak i postprandiální glykemii. Nestimuluje sekreci inzulínu, a proto nevyvolává hypoglykemii ani nezvyšuje hmotnost.

Metformin může působit na snížení glykemie třemi mechanismy:

- snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy;
- ve svalu, mírným zvýšením citlivosti na inzulín, zlepšením vychytávání a utilizace glukózy v periferních tkáních;
- zpomalením absorpce glukózy ze střeva.

Metformin, působením na glykogensyntázu, stimuluje intracelulární tvorbu glykogenu a zvyšuje transportní kapacitu specifických membránových glukózových přenašečů (GLUT-1 a GLUT-4).

U lidí má metformin příznivý vliv na lipidový metabolismus, a to nezávisle na účinku na glykemii. Toto bylo prokázáno v terapeutických dávkách v kontrolovaných, střednědobých a dlouhodobých klinických studiích: metformin snižuje sérové hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridů.

Prospektivní randomizovaná UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) prokázala dlouhodobý přínos intenzivní kompenzace hladiny glukózy v krvi u pacientů s diabetem typu 2. Analýza výsledků u pacientů s nadváhou léčených metforminem po selhání samotné diety prokázala:

- významné snížení absolutního rizika jakékoli komplikace související s diabetem ve skupině pacientů léčených metforminem (29,8 příhod/1 000 pacientů a rok) ve srovnání se samotnou dietou (43,3 příhod/1 000 pacientů a rok), $p=0,0023$ a oproti skupinám léčeným derivátem sulfonylurey nebo inzulínem v monoterapii (40,1 příhod/1 000 pacientů a rok), $p=0,0034$;
- významné snížení absolutního rizika s diabetem související mortality: metformin 7,5 příhod/1 000 pacientů a rok, dieta samotná 12,7 příhod/1 000 pacientů a rok, $p=0,017$;
- významné snížení absolutního rizika celkové mortality: metformin 13,5 příhod/1 000 pacientů a rok versus samotná dieta 20,6 příhod/1 000 pacientů a rok ($p=0,011$) a oproti skupinám léčeným derivátem sulfonylurey nebo inzulínem v monoterapii 18,9 příhod/1 000 pacientů a rok ($p=0,021$);
- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 příhod/1 000 pacientů a rok, samotná dieta 18 příhod/1 000 pacientů a rok ($p=0,01$).

Klinická účinnost a bezpečnost

Přidání vildagliptinu pacientům, u kterých byla kontrola glykemie nedostatečná během monoterapie metforminem, vedlo po 6měsíční léčbě k dalšímu statisticky významnému snížení průměru HbA_{1c} proti placebo (rozdíl mezi skupinami -0,7% po dávce vildagliptinu 50 mg a 1,1% po dávce 100 mg vildagliptinu). Část pacientů, u kterých bylo dosaženo snížení HbA_{1c} o $\geq 0,7\%$ od výchozí hodnoty byla signifikantně větší v obou skupinách léčených vildagliptinem s metforminem (46% a 60%) ve srovnání se skupinou, která dostávala metformin a placebo (20%).

Ve 24týdenní studii byl vildagliptin (v dávce 50 mg dvakrát denně) srovnáván s pioglitazonem (30 mg

jednou denně) u pacientů nedostatečně kompenzovaných na metforminu (průměrná denní dávka: 2020 mg). Průměrné snížení od výchozích hodnot HbA_{1c} 8,4% bylo -0,9% při přidání vildagliptinu k metforminu a -1,0% při přidání pioglitazonu k metforminu. U pacientů užívajících pioglitazon spolu s metforminem byl pozorován průměrný nárůst hmotnosti o 1,9 kg ve srovnání s 0,3 kg u těch pacientů, kteří užívali vildagliptin současně s metforminem.

V klinické studii trvající 2 roky byl vildagliptin (50 mg dvakrát denně) srovnáván s glimepiridem (až 6 mg/den – průměrná dávka po 2 letech: 4,6 mg) u pacientů léčených metforminem (průměrná denní dávka: 1894 mg). Po jednom roce bylo průměrné snížení HbA_{1c} -0,4% při kombinaci vildagliptinu a metforminu a -0,5% při kombinaci glimepiridu a metforminu, ze střední výchozí hodnoty HbA_{1c} 7,3%. Změna tělesné hmotnosti u vildagliptinu byla -0,2 kg oproti +1,6 kg u glimepiridu. Incidence hypoglykemie byla signifikantně nižší ve skupině vildagliptinu (1,7%) ve srovnání se skupinou glimepiridu (16,2%). V době hodnocení (2 roky) byl HbA_{1c} v obou léčených skupinách podobný výchozím hodnotám a změny tělesné hmotnosti a rozdíly výskytu hypoglykemií trvaly.

V klinické studii trvající 52 týdnů byl vildagliptin (50 mg dvakrát denně) srovnáván s gliklazidem (průměrná denní dávka: 229,5 mg) u pacientů nedostatečně kompenzovaných na metforminu (dávka metforminu na začátku léčby 1928 mg/den). Po jednom roce bylo průměrné snížení HbA_{1c} -0,81% při kombinaci vildagliptinu a metforminu (střední výchozí hodnota HbA_{1c} 8,4%) a -0,85% při kombinaci gliklazidu a metforminu (střední výchozí hodnota HbA_{1c} 8,5%); bylo dosaženo statistické non-inferiority (95% CI -0,11 – 0,20). Změna tělesné hmotnosti při podávání vildagliptinu byla +0,1 kg v porovnání se zvýšením tělesné hmotnosti o +1,4 kg u gliklazidu.

V klinické studii trvající 24 týdnů byla jako počáteční léčba u dosud farmakologicky neléčených pacientů hodnocena účinnost fixní kombinace dávek vildagliptinu a metforminu (postupně titrovaných do dávky 50 mg/500 mg dvakrát denně nebo 50 mg/1000 mg dvakrát denně). Vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg dvakrát denně redukovaly HbA_{1c} o -1,82%, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg dvakrát denně o -1,61%, metformin 1000 mg dvakrát denně o -1,36% a vildagliptin 50 mg dvakrát denně o -1,09% ze střední výchozí hodnoty HbA_{1c} 8,6%. Pokles HbA_{1c} pozorovaný u pacientů s výchozí hodnotou $\geq 10,0\%$ byl vyšší.

24týdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie byla provedena u 318 pacientů s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost vildagliptinu (v dávce 50 mg dvakrát denně) v kombinaci s metforminem (≥ 1500 mg denně) a glimepiridem (≥ 4 mg denně). Vildagliptin v kombinaci s metforminem a glimepiridem výrazně snížil HbA_{1c} v porovnání s placebem. Průměrné placebem korigované snížení HbA_{1c} bylo o -0,76% z průměrné výchozí hodnoty 8,8%.

Pětiletá, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie (VERIFY) byla vedena u pacientů s diabetem typu 2, s cílem zhodnotit vliv časně kombinované terapie vildagliptinem a metforminem (N=998) oproti iniciální monoterapii metforminem ve standardním režimu podávání, následovaném kombinací s vildagliptinem (následná léčebná skupina) (N=1 003) u nově diagnostikovaných pacientů s diabetem typu 2. Kombinací vildagliptin 50 mg dvakrát denně plus metformin vedl ke statisticky a klinicky významné relativní redukci rizika pro „dobu do potvrzeného selhání počáteční léčby“ (hodnota HbA_{1c} $\geq 7\%$) vs monoterapie metforminem v léčbě naivních pacientů s diabetem typu 2 po dobu 5-letého trvání studie (HR [95% CI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p<0,001). Incidence selhání počáteční léčby (hodnota HbA_{1c} $\geq 7\%$) byla 429 pacientů (43,6%) v kombinací léčebné skupině a 614 pacientů (62,1%) v následné léčebné skupině.

24týdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie byla provedena u 449 pacientů s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost vildagliptinu (v dávce 50 mg dvakrát denně) v kombinaci se stabilní dávkou bazálního inzulínu nebo kombinovaného inzulínu (průměrná denní dávka 41 jednotek), při současném užívání metforminu (N=276) nebo bez současného užívání metforminu (N=173). Vildagliptin v kombinaci s inzulínem významně snížil HbA_{1c} v porovnání s placebem. V celkové populaci bylo placebem korigované průměrné snížení o -0,72% HbA_{1c} z průměrné výchozí hodnoty HbA_{1c} 8,8%. V podskupině léčené inzulínem se současným užíváním metforminu bylo placebem korigované průměrné snížení HbA_{1c} o -0,63% a v podskupině léčené inzulínem bez současného užívání metforminu bylo placebem korigované průměrné snížení HbA_{1c}

o -0,84%. Četnost výskytu hypoglykemie v celkové populaci byla 8,4% ve skupině s vildagliptinem a 7,2% v placebo skupině. U pacientů užívajících vildagliptin nebyl pozorován téměř žádný nárůst hmotnosti (+0,2 kg), zatímco u pacientů užívajících placebo byl pozorován úbytek hmotnosti (-0,7 kg).

V další 24týdenní studii u pacientů s pokročilejším diabetem typu 2, který není odpovídajícím způsobem kompenzován inzulínem (krátkodobým a dlouhodobým, průměrná dávka inzulínu 80 IU/den), bylo průměrné snížení hodnoty HbA_{1c} u vildagliptinu (v dávce 50 mg dvakrát denně) přidaného k inzulínu významně větší než u placebo s inzulínem (0,5% oproti 0,2%). Četnost výskytu hypoglykemie byla nižší u skupiny s vildagliptinem než v placebo skupině (22,9% oproti 29,6%).

Kardiovaskulární riziko

Byla provedena metaanalýza nezávisle a prospektivně určených kardiovaskulárních příhod z 37 klinických studií fáze III a IV s monoterapií a kombinovanou terapií, které trvaly více než 2 roky (průměrná expozice 50 týdnů pro vildagliptin a 49 týdnů pro komparátory), a tato metaanalýza ukázala, že léčba vildagliptinem nebyla spojena se zvýšením kardiovaskulárního rizika oproti komparátorům. Kombinovaný cílový parametr určených významných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE - Major Adverse Cardiovascular Events) včetně akutního infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin byl podobný u vildagliptinu versus kombinované aktivní komparátory a placebo [Mantel-Haenszel relativní riziko (M-H RR) 0,82 (95% CI 0,61-1,11)]. MACE se objevila u 83 z 9 599 (0,86 %) pacientů léčených vildagliptinem a u 85 ze 7 102 (1,20 %) pacientů léčených komparátorem. Hodnocení každé jednotlivé komponenty MACE neukázalo žádné zvýšení rizika (stejně M-H RR). Potvrzené příhody srdečního selhání (HF) definované jako srdeční selhání vyžadující hospitalizaci nebo nově vzniklé srdeční selhání byly hlášeny u 41 (0,43 %) pacientů léčených vildagliptinem a u 32 (0,45 %) pacientů léčených komparátorem s M-H RR 1,08 (95% CI 0,68-1,70).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem vildagliptin v kombinaci s metforminem u všech podskupin pediatrické populace s diabetes mellitus typu 2 (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord

Absorpce

Bioekvivalence byla prokázána mezi přípravkem Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord a třemi silami dávek (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg and 50 mg/1000 mg), proti prosté kombinaci tablet vildagliptinu a metformin hydrochloridu v odpovídajících dávkách.

Potrava neovlivňuje rozsah a rychlost absorpce vildagliptinu z přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord. Pokud byl přípravek podán s jídlem, byly rychlost a rozsah absorpce metforminu z přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord sníženy, což se odrazilo ve snížení C_{max} o 26%, AUC o 7% a prodloužení T_{max} (2,0 až 4,0 h).

Následující údaje reflektují farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord.

Vildagliptin

Absorpce

Po perorálním podání nalačno je vildagliptin rychle absorbován a vrchol koncentrace v plazmě byl pozorován za 1,7 hodiny. Potrava mírně prodlužuje dobu dosažení vrcholu koncentrace v plazmě na 2,5 hodiny, ale neovlivní celkovou expozici (AUC). Podávání vildagliptinu s jídlem má za následek snížení C_{max} (19%) ve srovnání s užitím dávky nalačno. Velikost změny však není klinicky významná,

takže vildagliptin může být podáván s jídlem nebo nalačno. Absolutní biologická dostupnost je 85%.

Distribuce

Vazba vildagliptinu na proteiny plazmy je nízká (9,3%) a vildagliptin je distribuován rovnoměrně mezi plazmou a červenými krvinkami. Průměrný distribuční objem vildagliptinu v ustáleném stavu je po intravenózním podání (V_{ss}) 71 litrů, což svědčí pro extravaskulární distribuci.

Biotransformace

Metabolismus je hlavní eliminační cestou vildagliptinu u lidí. Počítá se, že se takto vyloučí 69% dávky. Hlavní metabolit (LAY 151) je farmakologicky inaktivní, je výsledkem hydrolyzy kyanové části a odpovídá 57% podané dávky s následnou amidovou hydrolyzou produktu (4% dávky). Podle *in vitro* studie u DPP-4 deficientních potkanů přispívá DPP-4 k částečné hydrolyze vildagliptinu. Vildagliptin není metabolizován enzymy CYP 450 v jakémkoli kvantifikovatelném rozsahu. Podle metabolické clearance vildagliptinu se nedá předpokládat, že by byl ovlivněn souběžně podávanými léčivými přípravky, které jsou CYP 450 inhibitory a/nebo induktory. V *in vitro* studiích bylo demonstrováno, že vildagliptin neinhibuje/neindukuje enzymy CYP 450. Proto není pravděpodobné, že by vildagliptin ovlivňoval metabolickou clearance souběžně podávaných léčivých přípravků metabolizovaných enzymy CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 nebo CYP 3A4/5.

Eliminace

Po perorálním podání [^{14}C] vildagliptinu bylo přibližně 85% vyloučeno do moči a 15% dávky bylo nalezeno ve stolici. Po perorálním podání bylo renální exkrecí vyloučeno 23% dávky vildagliptinu v nezměněné formě. Po intravenózní aplikaci zdravým jedincům byla celková plazmatická a renální clearance 41 resp. 13 l/hodinu. Průměrný eliminační poločas po intravenózním podání je přibližně 2 hodiny. Eliminační poločas po perorálním podání je 3 hodiny.

Linearita/nelinearita

V terapeutickém rozmezí dávek C_{max} vildagliptinu a plocha pod křivkou plazmatické koncentrace za čas (AUC) stoupala v závislosti na dávce.

Charakteristika pacientů

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

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

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

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

Etnická skupina: Omezené údaje naznačují, že rasa nemá významný vliv na farmakokinetiku vildagliptinu.

Metformin

Absorpce

Po perorálním podání dávky metforminu je dosaženo maximální plazmatické koncentrace C_{max} asi za 2,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost 500 mg metforminu je u zdravých jedinců 50-60%. Po perorálním podání dávky bylo ve stolici nalezeno 20-30% neabsorbované frakce.

Po perorálním podání je absorpce metforminu saturabilní a neúplná. Usuzuje se, že farmakokinetika absorpce metforminu není lineární. Při obvyklých dávkách metforminu a běžném dávkovacím schématu je dosaženo ustálených plazmatických koncentrací během 24-48 hodin a jsou obvykle nižší než 1 µg/ml. V kontrolovaných klinických studiích nepřesáhly maximální koncentrace (C_{max}) metforminu v plazmě 4 µg/ml, a to i při maximálních dávkách.

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

Distribuce

Vazba na proteiny plazmy je zanedbatelná. Metformin částečně vstupuje do erytrocytů. Průměrný distribuční objem V_d se pohybuje v rozmezí 63-276 litrů.

Biotransformace

Metformin je vylučován v nezměněné formě močí. U lidí nebyly nalezeny žádné metabolity.

Eliminace

Metformin je vylučován ledvinami. Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, což naznačuje, že je metformin vylučován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po perorálním podání dávky je zdánlivý terminální eliminační poločas přibližně 6,5 hodiny. Při snížené funkci ledvin je renální clearance snížena úměrně clearanci kreatininu. Eliminační poločas je proto prodloužen, což vede ke zvýšeným hladinám metforminu v plazmě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Byly provedeny studie na zvířatech v délce 13 týdnů s kombinací léčivých látek obsažených v vildagliptinu / metformin hydrochloridu. Žádné nové toxicity, které by souvisely s kombinací látek nebyly identifikovány. Následující údaje jsou nálezy ze studií provedených individuálně s vildagliptinem nebo metforminem.

Vildagliptin

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

U potkanů a myši byla v plicích pozorována akumulace vakuolizovaných alveolárních makrofágů. U potkanů do dávky 25 mg/kg (5 násobná expozice u lidí dle AUC) a 750 mg/kg u myši (142 násobek expozice u lidí) nebyl pozorován žádný efekt.

U psů byly pozorovány gastrointestinální symptomy, především řídká stolice, mukoidní stolice, průjem a při vysokých dávkách krev ve stolici. Hladina nulového účinku nebyla stanovena.

Vildagliptin nebyl mutagenní v konvenčních *in vitro* testech a *in vivo* testech genotoxicity.

Studie fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů neodhalily zhoršení fertility, reprodukce nebo časného embryonálního vývoje způsobené vildagliptinem. Embryofetální toxicita byla hodnocena u potkanů a králíků. U potkanů byla pozorována zvýšená incidence volných žeber spojená se sníženou hmotností matek, přičemž dávka 75 mg/kg (10 násobek expozice u lidí) byla bez efektu. U králíků snížení hmotnosti plodů a změny na skeletu, indikující opožděný vývoj, byly pozorovány pouze při závažné toxicitě pro matky; dávky do 50 mg/kg (9 násobek expozice u lidí) neměly žádný účinek. Studie pre a postnatálního vývoje byly provedeny u potkanů. Změny byly pozorovány pouze v souvislosti s toxicitou pro matku při dávce ≥ 150 mg/kg a zahrnovaly přechodné snížení tělesné hmotnosti a snížení motorické aktivity u F1 generace.

Dvouletá studie kancerogenity byla provedena u potkanů po perorálních dávkách do 900 mg/kg

(přibližně 200 násobek expozice u lidí při maximální doporučené dávce). Žádné zvýšení incidence nádorů přisuzované vildagliptinu nebylo pozorováno. Jiná dvouletá studie kancerogenity byla provedena na myších, po perorálním podávání dávek až do 1000 mg/kg. Byla pozorována zvýšená incidence výskytu mamárních adenokarcinomů a hemangiosarkomů, dávky do 500 mg/kg (59 násobek expozice u lidí) a 100 mg/kg (16 násobek expozice u lidí) nevyvolaly žádné takové změny. Zvýšená incidence těchto nádorů u myši není považována za reprezentativní a signifikantní riziko pro lidi, založeno na chybění genotoxicity vildagliptinu a jeho základního metabolitu, výskytu nádorů pouze u jednoho druhu a vysokém stupni systémové expozice, při kterém byly nádory pozorovány.

Ve 13týdenní studii toxicity u opic cynomolgus byly při dávce ≥ 5 mg/kg/den zaznamenány kožní léze. Tyto byly shodně lokalizované na koncových částech těla (ruce, nohy, uši, ocas). Při dávce 5 mg/kg/den (přibližně ekvivalent lidské AUC expozice při dávce 100 mg) byly pozorovány pouze puchýře, které byly reverzibilní i přes pokračování v léčbě a nebyly doprovázeny histopatologickými změnami. Šupinatění kůže, odlupování kůže, strupy a otlačení na ocasu s doprovodnými histopatologickými změnami nebyly zaznamenány při dávkách ≥ 20 mg/kg/den (přibližně 3 násobek lidské AUC expozice při dávce 100 mg). Nekrotické změny na ocasu byly pozorovány při dávce ≥ 80 mg/kg/den. Kožní léze nebyly, během 4týdenního období regenerace, reverzibilní u opic léčených dávkou 160 mg/kg/den.

Metformin

Neklinické údaje metforminu získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Hyprolóza
Částečně substituovaná hyprolóza
Mikrokrytalická celulóza
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Hypromelosa 2910
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Makrogol 6000
Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Aluminium/Aluminium blister. Velikosti balení po 30 nebo 60 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1611/001-004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky

<http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelona, 08040, Španělsko

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomiarska 50,
95-200 Pabianice, Polsko

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, Utrecht, 3526 KV,
Nizozemsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg potahované tablety
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg a metformini hydrochloridum 850 mg (odpovídající metforminum 660 mg).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1611/001-002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU**

Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg tablety
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg potahované tablety
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg a metformini hydrochloridum 1000 mg (odpovídající metforminum 780 mg).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1611/003-004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg tablety
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg potahované tablety Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg potahované tablety

vildagliptinum/metformini hydrochloridum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord užívat
3. Jak se Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord a k čemu se používá

Léčivé látky přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord, vildagliptin a metforminhydrochlorid, patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných „perorální antidiabetika“.

Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord se užívá k léčbě dospělých pacientů s diabetem (cukrovkou) typu 2. Tento typ diabetu je také znám jako diabetes mellitus nezávislý na inzulinu. Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord se užívá, když diabetes nemůže být kontrolován dietou a cvičením samotnými a/nebo s ostatními léky užívanými k léčbě diabetu (inzulinem nebo derivátem sulfonylurey).

Diabetes typu 2 se projeví, pokud organismus neprodukuje dostatek inzulinu, nebo pokud inzulin, který organismus produkuje, neúčinkuje tak, jak by měl. Může se také objevit, pokud organismus produkuje příliš mnoho glukagonu.

Oba, insulin i glukagon, jsou produkovány slinivkou břišní. Inzulin pomáhá snižovat hladinu cukru v krvi především po jídle. Glukagon spouští tvorbu cukru v játrech, a tím působí zvýšení hladiny cukru v krvi.

Jak Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord působí

Obě léčivé látky, vildagliptin a metformin, pomáhají kontrolovat hladinu cukru v krvi. Léčivá látka vildagliptin účinkuje tak, že slinivka břišní produkuje více inzulinu a méně glukagonu. Léčivá látka metformin účinkuje tak, že pomáhá organismu inzulin lépe využívat. Ukázalo se, že tento lék snižuje krevní cukr, což může pomoci předcházet komplikacím diabetu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord užívat

Neužívejte Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord

- jestliže jste alergický(á) na vildagliptin, metformin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si myslíte, že můžete být alergický/á na cokoli z tohoto, řekněte to svému lékaři dříve, než začnete Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord užívat.
- pokud máte nekontrolovaný diabetes například se závažnou hyperglykemií (vysoká hladina glukózy v krvi), pocitem na zvracení, zvracením, průjmem, rychlým úbytkem tělesné hmotnosti, laktátovou acidózou (viz „Riziko laktátové acidózy“ níže) nebo ketoacidózou. Ketoacidóza je onemocnění, při kterém se látky označované jako „ketolátky“ hromadí v krvi a které může vést k diabetickému prekómatu. Příznaky zahrnují bolest žaludku, rychlé a hluboké dýchání, ospalost nebo neobvyklý ovocný zápach dechu.
- jestliže jste měl/a v nedávné době srdeční záchvat, nebo pokud trpíte srdečním selháním nebo závažnými problémy krevního oběhu, nebo máte dýchací potíže, které mohou být příznakem srdečních problémů.
- pokud máte závažné zhoršení funkce ledvin.
- jestliže máte závažnou infekci nebo jste silně dehydratován/a (máte velké ztráty tělesných tekutin).
- jestliže máte podstoupit rentgenové vyšetření kontrastní látkou (zvláštní typ rentgenového vyšetření zahrnující injekční podání barviva). Viz také, prosím, informaci v bodě „Upozornění a opatření“.
- jestliže trpíte onemocněním jater.
- jestliže pijete nadměrně alkohol (zda každý den nebo jen čas od času).
- jestliže kojíte (viz také „Těhotenství a kojení“).

Upozornění a opatření

Riziko laktátové acidózy

Přípravek Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord může způsobit velmi vzácný, ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza, zvláště pokud Vaše ledviny nefungují správně. Riziko vzniku laktátové acidózy se také zvyšuje při nekontrolovaném diabetu, závažných infekcích, dlouhodobém hladovění nebo požívání alkoholu, dehydrataci (viz další informace níže), onemocněních jater a jakýchkoli stavech, při kterých dochází ke sníženému zásobení kyslíkem v některé části těla (jako při akutním závažném onemocnění srdce).

Pokud se Vás týká některý z výše uvedených stavů, promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

Ukončete užívání přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord na krátkou dobu, pokud máte onemocnění, které může souviset s dehydratací (významná ztráta tělesných tekutin), jako při silném zvracení, průjmu, horečce, vystavení teplu nebo pokud pijete méně než normálně. Promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

Ukončete užívání přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord a kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost, pokud se u Vás objeví některé příznaky laktátové acidózy, protože tento stav může vést ke kómatu.

Mezi příznaky laktátové acidózy patří:

- zvracení,
- bolest žaludku (bolest břicha),
- svalové křeče,
- celkový pocit nevolnosti se závažnou únavou,
- problémy s dýcháním,
- snížení tělesné teploty a srdečního tepu.

Laktátová acidóza je zdravotní stav, který vyžaduje naléhavé ošetření, a musí být léčena v nemocnici.

Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord není náhradou inzulínu. Proto nemáte Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord užívat k léčbě diabetu typu 1.

Před užitím přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud máte nebo jste měl(a) onemocnění slinivky břišní.

Před užitím přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud užíváte antidiabetikum známé jako derivát sulfonylmočoviny. Váš lékař může chtít snížit dávku derivátu sulfonylmočoviny, pokud ji užíváte spolu s přípravkem Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord, aby se zabránilo nízké hladině cukru v krvi. (hypoglykémie)

Jestliže jste již dříve užíval(a) vildagliptin a musel(a) jste ukončit jeho užívání kvůli onemocnění jater, nesmíte tento lék znovu užívat.

Diabetické kožní poruchy jsou častou komplikací diabetu. Doporučuje se Vám, dodržovat rady lékaře nebo zdravotní sestry, týkající se péče o kůži nebo nohy. Také se Vám doporučuje věnovat zvláštní pozornost, pokud se Vám objeví puchýře nebo vředy během užívání přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord. Pokud se objeví, ihned kontaktujte svého lékaře.

Pokud budete podstupovat velkou operaci, musíte ukončit užívání přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord v období během tohoto zákroku a určitou dobu po něm. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

Jaterní testy Vám budou provedeny před zahájením léčby přípravkem Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord, ve tříměsíčních intervalech během prvního roku a potom opakovaně. Tyto testy budou prováděny, aby případné zvýšení jaterních enzymů bylo zjištěno co nejdříve.

Během léčby přípravkem Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord bude Váš lékař provádět kontrolu funkce ledvin minimálně jednou ročně nebo častěji, pokud jste ve vyšším věku a/nebo pokud máte zhoršenou funkci ledvin.

Lékař Vám bude pravidelně vyšetřovat krev a moč na přítomnost cukru.

Děti a dospívající

Podávání přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord dětem a mladistvým do 18 let se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord

Pokud Vám musí být podána injekce do žíly s kontrastní látkou, která obsahuje jód, například při vyšetření pomocí RTG nebo skenu, musíte užívání přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord ukončit před nebo v době podání injekce. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Může být nutné častější provádění vyšetření glukózy v krvi a funkce ledvin nebo Váš lékař může upravit dávkování přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord. Je zvláště důležité uvést následující:

- glukokortikoidy, užívané obvykle k léčbě zánětů
- beta-2 agonisty, užívané obvykle k léčbě poruch dýchání
- jiné léky užívané k léčbě diabetu
- léky, které zvyšují tvorbu moči (diuretika)
- léky, které se používají k léčbě bolesti a zánětu (nesteroidní protizánětlivé léky a inhibitory COX-2, jako je ibuprofen a celecoxib)
- určité léky k léčbě vysokého krevního tlaku (ACE inhibitory a blokátory receptoru pro

- angiotenzin II)
- některé léky ovlivňující štítnou žlázu
- některé léky ovlivňující nervový systém
- některé léky užívané k léčbě anginy pectoris (např. ranolazin)
- některé léky užívané k léčbě HIV infekce (např. dolutegravir)
- některé léky užívané k léčbě určitého typu karcinomu štítné žlázy (medulární karcinom štítné žlázy) (např. vandetanib)
- některé léky užívané k léčbě pyrózy (pálení žáhy) a peptických vředů (např. cimetidin)

Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord s alkoholem

Během užívání přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord se vyhněte nadměrné konzumaci alkoholu, protože to může zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod „Upozornění a opatření“).

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.
- Neužívejte Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord, jestliže jste těhotná nebo kojíte (viz také “Neužívejte Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord“).

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud při užívání přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord máte závratě, neříďte ani neobsluhujte stroje.

3. Jak se Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord užívá

Množství přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord, jaké mají lidé užívat, je různé a záleží na jejich zdravotním stavu. Váš lékař Vám řekne přesně, kolik tablet přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord máte užívat.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka je jedna potahovaná tableta buď 50 mg/850 mg nebo 50 mg/1000 mg užívaná dvakrát denně.

Pokud máte zhoršenou funkci ledvin, může Vám lékař předepsat nižší dávku. Také pokud užíváte antidiabetikum známé jako derivát sulfonylmočoviny, Váš lékař Vám může předepsat nižší dávku.

Váš lékař Vám může předepsat tento lék samostatně nebo s určitými jinými léky, které snižují hladinu cukru v krvi.

Kdy a jak Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord užívat

- Tablety polykejte celé a zapíjejte je sklenicí vody.
- Užívejte jednu tabletu ráno a druhou večer s jídlem nebo těsně po jídle. Užívání tablet těsně po jídle snižuje riziko žaludeční nevolnosti.

Pokračujte ve všech doporučeních týkajících se diety, které Vám dal Váš lékař, především pokud se to týká diabetické diety pro kontrolu tělesné hmotnosti. V tomto pokračujte i při užívání přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord, než jste měl(a)

Jestliže jste užil/a příliš mnoho tablet přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord, nebo

někdo jiný užil Vaše tablety, řekněte to okamžitě lékaři nebo lékárníkovi. Může být nezbytné lékařské ošetření. Jestliže musíte navštívit lékaře nebo jít do nemocnice, vezměte s sebou balení léku včetně této příbalové informace.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord

Jestliže jste zapomněl/a užít tabletu, vezměte si ji s následujícím jídlem, pokud to však není v době, kdy máte užít další dávku. Nezdvojnásobujte následující dávku (dvě tablety najednou), abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord

Pokračujte v užívání tohoto léku, dokud Vám ho Váš lékař předepisuje, aby mohl i nadále kontrolovat Váš krevní cukr. Nepřestávejte užívat Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord, dokud Vám to neřekne Váš lékař. Pokud máte jakékoli otázky, jak dlouho budete tento lék užívat, zeptejte se svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Musíte **přestat užívat Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord a navštívit neprodleně svého lékaře**, jestliže se u Vás vyskytnou následující nežádoucí účinky:

- Přípravek Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord může způsobit velmi vzácný (může postihnout až 1 uživatele z 10 000), ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza (viz bod „Upozornění a opatření“). Pokud k tomu dojde, musíte **okamžitě ukončit užívání přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord a kontaktovat lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost**, protože laktátová acidóza může vést ke kómatu.
- Angioedém (vzácně: mohou se vyskytnout až u 1 z 1000 pacientů): Příznaky zahrnují otoky obličeje, jazyka nebo hrdla, potíže při polykání, potíže při dýchání, náhlý výskyt vyrážky nebo kopřivky, které mohou naznačovat reakci zvanou „angioedém“.
- Onemocnění jater (hepatitida) (vzácně): Příznaky zahrnují zežloutnutí kůže a očí, žaludeční nevolnost, ztráta chuti k jídlu nebo tmavě zbarvená moč, které mohou být známkou onemocnění jater (hepatitida).
- Zánět slinivky břišní (pankreatitida) (četnost není známa): příznaky zahrnují silnou a přetrvávající bolest v břiše (oblast žaludku), která může vystřelovat do zad, stejně jako pocit na zvracení a zvracení.

Jiné nežádoucí účinky

U některých pacientů užívajících Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord se vyskytly následující nežádoucí účinky:

- Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů): nevolnost, zvracení, průjem, bolest žaludku a v jeho okolí (bolest břicha), ztráta chuti k jídlu.
- Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů): závratě, bolest hlavy, nekontrolovatelný třes, kovová pachuť, nízká hladina glukózy.
- Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů): bolest kloubů, únava, zácpa, otoky rukou, kloubů nebo nohou (otoky).
- Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10000 pacientů): bolest v hrdle, rýma, horečka; známky vysoké hladiny kyseliny mléčné v krvi (známé jako laktátová acidóza), např. ospalost, silná nevolnost nebo zvracení, bolesti břicha, nepravidelná srdeční činnost nebo hluboké, rychlé dýchání; zčervenání kůže, svědění; snížená hladina vitamínu B12 (bledost, únava, psychické příznaky jako zmatenost nebo poruchy paměti).

U některých pacientů užívajících Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord a derivát

sulfonylmočoviny se vyskytly následující nežádoucí účinky:

- Časté: závratě, třes, slabost, nízká hladina glukózy v krvi, nadměrné pocení.

U některých pacientů užívajících Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord a inzulin se vyskytly následující nežádoucí účinky:

- Časté: bolest hlavy, zimnice, pocit na zvracení (nevolnost), nízká hladina cukru v krvi, pálení žáhy.
- Méně časté: průjem, nadýmání.

Od doby uvedení přípravku na trh byly pozorovány také následující nežádoucí účinky:

- Četnost výskytu není známa (z dostupných údajů nelze určit): svědivá vyrážka, zánět slinivky břišní, lokalizované odlupování kůže nebo puchýře, bolest svalů.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord obsahuje

- Léčivými látkami jsou vildagliptinum a metformini hydrochloridum.
- Jedna potahovaná tableta přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg obsahuje vildagliptinum 50 mg a metformini hydrochloridum 850 mg (odpovídá metforminum 660 mg).
- Jedna potahovaná tableta přípravku Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg obsahuje vildagliptinum 50 mg a metformini hydrochloridum 1000 mg (odpovídá metforminum 780 mg).
- Dalšími složkami jsou:
- Jádru tablety: hyprolóza, částečně substituovaná hyprolóza, mikrokrystalická celulóza, magnesium-stearát
- Potahovaná vrstva: hypromelosa 2910, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), makrogol 6000, mastek

Jak Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord vypadá a co obsahuje toto balení

Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg potahované tablety

Žlutá oválná bikonvexní potahovaná tableta, na jedné straně s vyznačením „GG2“ a bez označení na straně druhé. Velikost tablety je přibližně 20,15 x 8,00 mm.

Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg potahované tablety

Tmavě žlutá oválná bikonvexní potahovaná tableta, na jedné straně s vyznačením „GG3“ a bez označení na straně druhé. Velikost tablety je přibližně 21,11 x 8,38 mm.

Přípravek Vildagliptin / Metformin hydrochloride Accord je dostupný v blistrech hliník/hliník po 30 nebo 60 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a planta,
08039 Barcelona, Španělsko

Výrobce

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelona, 08040, Španělsko

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomiarska 50,
95-200 Pabianice, Polsko

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, Utrecht, 3526 KV,
Nizozemsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.