

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vildagliptin STADA 50 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 45 mg bezvodé laktózy a 0,20 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílá až lehce nažloutlá, kulatá, plochá tableta se zkosenými okraji, o průměru $8,0 \pm 0,2$ mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vildagliptin STADA je indikován k léčbě diabetu mellitu typu 2 u dospělých:

Jako monoterapie

- u pacientů, u kterých není onemocnění dostatečně kontrolováno samotnou dietou a cvičením a pro které není metformin vhodný kvůli kontraindikacím nebo nesnášenlivosti.

Jako léčba dvěma perorálními přípravky v kombinaci:

- s metforminem u pacientů s nedostatečně upravenou glykemií, navzdory maximální tolerované dávce při monoterapii metforminem,
- s derivátem sulfonylurey, u pacientů s nedostatečně upravenou glykemií, i při maximální tolerované dávce derivátu sulfonylurey, u kterých je metformin nevhodný z důvodu kontraindikace nebo nesnášenlivosti,
- s thiazolidindionem, u pacientů s nedostatečně upravenou glykemií, u kterých je vhodné užívání thiazolidindionu.

Jako léčba třemi perorálními přípravky v kombinaci:

- s derivátem sulfonylurey a metforminem u pacientů, u kterých není glykemie dostatečně kontrolována dietou a cvičením plus léčbou těmito dvěma léčivými přípravky.

Vildagliptin STADA je také indikován k užití v kombinaci s inzulínem (s metforminem nebo bez metforminu) u pacientů, u kterých není glykemie dostatečně kontrolována dietou a cvičením plus stabilní dávkou inzulínu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Při podávání v monoterapii, v kombinaci s metforminem, v kombinaci s thiazolidindionem, v kombinaci s metforminem a derivátem sulfonylurey nebo v kombinaci s inzulinem (s metforminem nebo bez metforminu) se doporučuje denní dávka vildagliptinu 100 mg, podávaná jako jedna dávka 50 mg ráno a jedna dávka 50 mg večer.

Při podávání v dvojkombinaci s derivátem sulfonylurey se doporučuje dávka vildagliptinu 50 mg podávaná jednou denně ráno. U této skupiny pacientů nebyla dávka 100 mg vildagliptinu podávaná jednou denně účinnější, než dávka 50 mg vildagliptinu.

Pokud se přípravek užívá v kombinaci s derivátem sulfonylurey, je třeba zvážit nižší dávku derivátu sulfonylurey ke snížení rizika hypoglykemie.

Dávky vyšší než 100 mg se nedoporučují.

Pokud se dávka přípravku Vildagliptin STADA vynechá, má být užita, jakmile si pacient vzpomene. Dvojitá dávka nemá být užita ve stejný den.

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

Další informace týkající se zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších pacientů není nutná úprava dávkování (viz také body 5.1 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (clearance kreatininu ≥ 50 ml/min). U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD) je doporučená dávka přípravku Vildagliptin STADA 50 mg jednou denně (viz také body 4.4, 5.1 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů se zhoršením funkce jater nemá být přípravek Vildagliptin STADA podáván, včetně pacientů, kteří mají před zahájením léčby zvýšené hodnoty alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) $> 3\times$ nad horní hranici normálu (ULN) (viz také body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Podávání přípravku Vildagliptin STADA dětem a dospívajícím (< 18 let) se nedoporučuje. Bezpečnost a účinnost přípravku Vildagliptin STADA u dětí a dospívajících (< 18 let) nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje (viz také bod 5.1).

Způsob podání

Perorální podání.

Vildagliptin STADA 50 mg tablety může být podáván s jídlem nebo na lačno (viz také bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné údaje

Vildagliptin STADA není substituentem inzulinu u pacientů, kteří vyžadují inzulin. Vildagliptin nemá být užíván u pacientů s diabetem typu 1 nebo k léčbě diabetické ketoacidózy.

Porucha funkce ledvin

Zkušenosti u pacientů v ESRD na hemodialýze jsou omezené. Vildagliptin má být těmto pacientům podáván s opatrností (viz také body 4.2, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

Vildagliptin se nemá podávat pacientům s poruchou funkce jater, včetně pacientů, kteří mají před léčbou hodnoty ALT nebo AST > 3x ULN (viz také body 4.2 a 5.2).

Monitorování jaterních enzymů

Byly hlášeny vzácné případy poruchy funkce jater (včetně hepatitidy). V těchto případech byli pacienti obvykle asymptomaticí, bez klinických následků a výsledky funkčních jaterních testů se po vysazení léčby vrátili k normálním hodnotám. Jaterní funkční testy mají být provedeny před zahájením léčby vildagliptinem, aby byly určeny jejich výchozí hodnoty. Funkce jater se mají během prvního roku léčby vildagliptinem kontrolovat v tříměsíčních intervalech, dále pak pravidelně v průběhu léčby. Pacientům, u kterých se zjistí zvýšení hladin transamináz, je třeba vyšetřit znovu funkce jater, aby se potvrdil nález, a tyto pacienty je třeba často kontrolovat a sledovat až do doby, než se změna(y) vrátí k normálním hodnotám. Pokud by zvýšení AST nebo ALT na 3x ULN nebo vyšší přetrvávalo, doporučuje se léčbu vildagliptinem ukončit.

U pacientů, u kterých se objeví žloutenka nebo jiné příznaky dysfunkce jater, je zapotřebí léčbu vildagliptinem ukončit.

Po vysazení léčby vildagliptinem a normalizaci výsledků jaterních funkčních testů se léčba vildagliptinem nemá znovu zahájit.

Srdeční selhání

Klinická studie s podáváním vildagliptinu u pacientů s funkční klasifikací třídy I-III podle NYHA (New York Heart Association) ukázala, že léčba vildagliptinem nebyla spojena se změnou funkce levé komory ani se zhoršením již existujícího městnavého srdečního selhání v porovnání s placebem. Klinické zkušenosti u pacientů s NYHA III léčených vildagliptinem jsou dosud omezené a výsledky jsou nejednoznačné (viz bod 5.1).

V klinických studiích nejsou zkušenosti s podáváním vildagliptinu pacientům s NYHA třídy IV, a proto se jeho podávání těmto pacientům nedoporučuje.

Poruchy kůže

V neklinických studiích toxicity byly u opic zaznamenány kožní léze včetně puchýřů a ulcerace na končetinách (viz bod 5.3). Ačkoli v klinických studiích nebyly kožní léze pozorovány se zvýšenou incidencí, jsou omezené zkušenosti u pacientů s diabetickými kožními defekty. 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 mají být informováni o typickém příznaku akutní pankreatitidy.

Pokud je podezření na pankreatitidu, vildagliptin je třeba vysadit; pokud je akutní pankreatitida potvrzena, 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 se sulfonylureou mohou být ohroženi hypoglykemií. Proto má být zvážena nižší dávka sulfonylurey, aby se snížilo riziko hypoglykemie.

Pomocné látky

Vildagliptin STADA obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento lék užívat.

Vildagliptin STADA obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vildagliptin má nízký potenciál pro interakce se souběžně podávanými léčivými přípravky. Protože vildagliptin není substrát 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.

Kombinace s pioglitazonem, metforminem a glibenklamidem

Výsledky studií provedené s těmito perorálními antidiabetiky neprokázaly klinicky relevantní farmakokinetické interakce.

Digoxin (Pgp substrát), warfarin (CYP2C9 substrát)

Klinické studie provedené u zdravých jedinců neprokázaly klinicky relevantní farmakokinetické interakce. Tyto studie však nebyly provedeny na cílové populaci.

Kombinace s amlodipinem, ramipilem, valsartanem nebo simvastatinem

Studie interakce lék-lék na zdravých jedincích byly provedeny s amlodipinem, ramipilem, valsartanem a simvastatinem. V těchto studiích nebyly při souběžném podávání vildagliptinu pozorovány žádné klinicky relevantní farmakokinetické interakce.

Kombinace s ACE-inhibitory

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

Stejně jako u jiných perorálních antidiabetik může být hypoglykemický účinek vildagliptinu snížen určitými léčivými látkami, jako jsou thiazidy, kortikosteroidy, thyreoidální přípravky a sympatomimetika.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání vildagliptinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly ve vysokých dávkách reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Z důvodu nedostatku údajů u lidí se vildagliptin během těhotenství nemá podávat.

Kojení

Není známo, zda se vildagliptin vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech ukázaly,

že je vildagliptin vylučován do mléka. Vildagliptin se během kojení nemá podávat.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinek vildagliptinu na lidskou fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Pacienti, u kterých se jako nežádoucí účinek objeví závratě, se mají vyvarovat řízení nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Údaje o bezpečnosti byly získány z kontrolovaných studií trvajících po dobu nejméně 12 týdnů, které zahrnovaly celkem 3 784 pacientů léčených vildagliptinem denní dávkou 50 mg (jednou denně) nebo 100 mg (50 mg dvakrát denně nebo 100 mg jednou denně). Z toho 2 264 pacientů dostávalo vildagliptin v monoterapii a 1 520 pacientů dostávalo vildagliptin v kombinaci s jinými léčivými přípravky. Celkem 2 682 pacientů bylo léčeno dávkou 100 mg denně (buď 50 mg dvakrát denně nebo 100 mg jednou denně) a 1 102 pacientů bylo léčeno vildagliptinem dávkou 50 mg jednou denně.

Většina nežádoucích účinků v těchto studiích byla mírného a přechodného charakteru a nevyžadovala přerušení léčby. Nebyla nalezena souvislost mezi nežádoucími účinky a věkem, etnickou příslušností, délkou léčby nebo denní dávkou.

Byly hlášeny vzácné případy poruchy funkce jater (včetně hepatitidy). V těchto případech byli pacienti obvykle asymptomatictí, bez klinických následků a hodnoty funkčních jaterních testů se po vysazení léčby vrátily k normálním hodnotám. V údajích z kontrolovaných studií monoterapie a přídavné terapie, v délce trvání až 24 týdnů, byla incidence zvýšení ALT nebo AST $\geq 3 \times$ ULN (hodnoceno jako 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 při podávání vildagliptinu v kombinaci s inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE inhibitory). Většina případů byla mírného charakteru a odezněla v průběhu léčby vildagliptinem.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali vildagliptin ve dvojité zaslepených studiích jako monoterapii, a kteří dostávali přídavnou terapii, jsou uvedeny níže pro každou indikaci podle třídy orgánových systémů a absolutní frekvence. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Kombinace s metforminem

Tabulka 1. Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených vildagliptinem 100 mg denně v kombinaci s metforminem ve dvojité zaslepených studiích (n = 208)

Poruchy metabolismu a výživy

Časté	Hypoglykemie
Poruchy nervového systému	
Časté	Třes Bolest hlavy Závratě
Méně časté	Únava
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Nauzea

Popis vybraných nežádoucích účinků

V kontrolovaných klinických studiích s kombinací 100 mg vildagliptinu denně + metformin nebylo ve skupinách léčených kombinací 100 mg vildagliptinu denně + metformin nebo placebo + metformin hlášeno přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků.

V klinických studiích byl výskyt hypoglykemie častý u pacientů užívajících 100 mg vildagliptinu denně v kombinaci s metforminem (1 %) a méně častý u pacientů, kteří dostávali placebo + metformin (0,4 %). U vildagliptinu nebyly hlášeny žádné závažné hypoglykemické příhody.

V klinických studiích se tělesná hmotnost oproti výchozím hodnotám nezměnila, pokud byla dávka 100 mg vildagliptinu přidána k metforminu (+0,2 kg u vildagliptinu a -1,0 kg u placeba).

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

Kombinace se sulfonylureou

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali 50 mg vildagliptinu denně v kombinaci se sulfonylureou ve dvojité zaslepených studiích (n = 170)

Infekce a infestace	
Velmi vzácné	Nazofaryngitida
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Hypoglykemie
Poruchy nervového systému	
Časté	Třes Bolest hlavy Závratě Astenie
Gastrointestinální poruchy	
Méně časté	Zácpa

Popis vybraných nežádoucích účinků

V kontrolovaných klinických studiích s kombinací 50 mg vildagliptinu + sulfonylurea byla celková incidence přerušení léčby z důvodů nežádoucích účinků 0,6 % pro skupinu léčenou vildagliptinem 50 mg + sulfonylurea oproti 0 % ve skupině, které bylo podáváno placebo + sulfonylurea.

V klinických studiích s přídatnou terapií byla incidence hypoglykemie 1,2 % pro 50 mg vildagliptinu denně s glimepiridem proti 0,6 % pro placebo + glimepirid. U vildagliptinu nebyly hlášeny žádné závažné hypoglykemické příhody.

V klinických studiích při denní dávce 50 mg vildagliptin neovlivnil tělesnou hmotnost, pokud byl podáván s glimepiridem (-0,1 kg pro vildagliptin a -0,4 kg pro placebo).

Kombinace s thiazolidindionem

Tabulka 3. Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali vildagliptin 100 mg denně v kombinaci s thiazolidindionem ve dvojitě zaslepených studiích (n = 158)

Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Zvýšení tělesné hmotnosti
Méně časté	Hypoglykemie
Poruchy nervového systému	
Méně časté	Bolest hlavy Astenie
Cévní poruchy	
Časté	Periferní edém

Popis vybraných nežádoucích účinků

V kontrolovaných klinických studiích s kombinací 100 mg vildagliptinu denně + thiazolidindion nebylo hlášeno přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků, ani ve skupinách léčených 100 mg vildagliptinu denně + thiazolidindion nebo placebo + thiazolidindion.

V klinických studiích byla hypoglykemie méně častá u pacientů užívajících vildagliptin + pioglitazon (0,6 %), avšak častá u pacientů, kteří dostávali placebo + pioglitazon (1,9 %). U vildagliptinu nebyly hlášeny žádné závažné hypoglykemické příhody.

V dodatkové studii s pioglitazonem došlo ke zvýšení absolutní hmotnosti ve skupině s placebem o 1,4 kg a ve skupině s vildagliptinem 100 mg denně o 2,7 kg.

Výskyt periferních otoků při dodatečném přidání 100 mg vildagliptinu denně k maximální dávce základního pioglitazonu (45 mg jednou denně) byl 7,0 % oproti 2,5 % při podání samotného pioglitazonu.

Monoterapie

Tabulka 4. Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali vildagliptin 100 mg denně jako monoterapii ve dvojitě zaslepených studiích (n = 1855)

Infekce a infestace	
Velmi vzácné	Infekce horních cest dýchacích Nazofaryngitida
Poruchy metabolismu a výživy	
Méně časté	Hypoglykemie
Poruchy nervového systému	
Časté	Závratě
Méně časté	Bolest hlavy
Cévní poruchy	
Méně časté	Periferní edém

Gastrointestinální poruchy	
Méně časté	Zácpa
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté	Artralgie

Popis vybraných nežádoucích účinků

V kontrolovaných studiích s monoterapií vildagliptinu nebyl celkový rozsah přerušení léčby v těchto studiích v důsledku nežádoucích účinků větší než u pacientů léčených dávkou 100 mg vildagliptinu denně (0,3 %) ve srovnání s placebem (0,6 %) nebo komparátory (0,5 %).

Ve srovnávacích kontrolovaných studiích s monoterapií byla hypoglykemie méně častá. Byla hlášena u 0,4 % (7 z 1 885) pacientů léčených dávkou 100 mg vildagliptinu denně ve srovnání s 0,2 % (2 z 1 082) pacientů ve skupině léčené komparátorem nebo placebem. Závažné nebo těžké příhody nebyly hlášeny.

V klinických studiích při denní dávce 100 mg vildagliptinu neovlivnil tělesnou hmotnost, pokud byl podáván jako monoterapie (-0,3 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.

Kombinace s metforminem a sulfonylureou

Tabulka 5. Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali vildagliptin 50 mg dvakrát denně v kombinaci s metforminem a sulfonylureou (n = 157)

Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Hypoglykemie
Poruchy nervového systému	
Časté	Závratě Třes
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Hyperhidróza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Astenie

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Četnost výskytu hypoglykemie byla častá u obou léčebných skupin (5,1 % ve skupině vildagliptin + metformin + glimepirid oproti 1,9 % ve skupině placebo + metformin + glimepirid). 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 s vildagliptinem a -0,1 kg ve skupině s placebem).

Kombinace s inzulinem

Tabulka 6. Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří užívali vildagliptin 100 mg denně v kombinaci s inzulinem (s metforminem nebo bez metforminu) ve dvojité zaslepených studiích

(n = 371)

Poruchy metabolismu a výživ	
Časté	Snížená hladina glukózy v krvi
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolest hlavy Zimnice
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Nauzea Gastroezofageální 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 metforminem 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 s vildagliptinem a žádná hmotnostní změna v placebo skupině).

Zkušenosti po uvedení na trh

Tabulka 7. Nežádoucí účinky po uvedení na trh

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Informace týkající se předávkování vildagliptinem jsou omezené.

Příznaky

Informace o možných příznacích předávkování 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. Při dávce 600 mg se u jednoho jedince objevily otoky nohou a rukou, zvýšení kreatinfosfokinázy (CPK), aspartátaminotransferázy (AST), C-reaktivního proteinu (CRP) a hladiny myoglobinu. U tří dalších jedinců byly zjištěny otoky nohou a ve dvou případech parestezie. Všechny příznaky a laboratorní změny vymizely bez léčby po vysazení studijní medikace.

Léčba

V případě předávkování se doporučuje podpůrná léčba. Vildagliptin není možné odstranit hemodialýzou. Hlavní hydrolyzovaný metabolit (LAY 151) však může být hemodialýzou odstraněn.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léky užívané při léčbě diabetu, inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4), ATC kód: A10BH02

Vildagliptin patří do skupiny stimulatorů ostrůvků a je účinným a selektivním DPP-4 inhibitorem.

Mechanismus účinku

Podání vildagliptinu vede k rychlé a kompletní inhibici účinku DPP-4 s následným zvýšením endogenních hladin inkretinových hormonů GLP-1 (glukagonu-podobný peptid 1) a GIP (glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid) na lačno i po jídle.

Farmakodynamické účinky

Zvýšením endogenních hladin inkretinových hormonů zvyšuje vildagliptin senzitivitu beta buněk ke glukóze s výsledným zlepšením sekrece glukózo-dependentního inzulinu. Léčba vildagliptinem 50 až 100 mg denně u pacientů s diabetem typu 2 signifikantně zlepšuje markery funkce beta buněk včetně HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), poměr proinzulinu a inzulinu a měření citlivosti funkce beta buněk na opakované toleranční testy. U nediabetických jedinců (s normální glykemií) vildagliptin nestimuluje sekreci inzulinu, 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 inzulin/glukagon během hyperglykemie způsobené zvýšením hladin inkretinového hormonu snižuje na lačno a po jídle produkci glukózy v játrech s následným snížením glykemie.

Známý účinek zvýšených hladin GLP-1 zpomalujících vyprazdňování žaludku není při léčbě vildagliptinem pozorován.

Klinická účinnost a bezpečnost

Více než 15 000 pacientů s diabetem typu 2 participovalo ve dvojité slepých, placebem nebo aktivně kontrolovaných klinických studiích, kdy doba léčby trvala více než dva roky. V těchto studiích byl vildagliptin podáván více než 9 000 pacientům v denní dávce 50 mg jednou denně, 50 mg dvakrát denně nebo 100 mg jednou denně. Počet mužů, kteří dostávali vildagliptin 50 mg jednou denně nebo 100 mg denně, byl přes 5 000; počet žen byl přes 4 000. Více než 1 900 pacientů, kteří dostávali vildagliptin 50 mg jednou denně nebo 100 mg denně, bylo ve věku ≥ 65 roků. V těchto studiích byl vildagliptin podáván jako monoterapie pacientům s diabetem typu 2 bez předchozí léčby, nebo v kombinaci pacientům, u kterých nebyl diabetes adekvátně upraven jinými antidiabetiky.

Souhrnně, vildagliptin zlepšil regulaci glykemie, pokud byl podáván formou monoterapie nebo v kombinaci s metforminem, sulfonylureou a thiazolidindionem. Toto bylo hodnoceno klinicky relevantním snížením HbA_{1c} od výchozí hodnoty cílového parametru studie (viz tabulka 8).

Snížení HbA_{1c} v klinických studiích s vildagliptinem bylo větší u pacientů s vyšší výchozí hodnotou HbA_{1c}.

V 52týdenní dvojité slepé kontrolované studii snížil vildagliptin (50 mg dvakrát denně) výchozí hodnotu HbA_{1c} o -1 % oproti -1,6 % u metforminu (titrován na 2 g/den), i když nebylo dosaženo statisticky významné non-inferiority. Pacienti léčení vildagliptinem hlásili signifikantně nižší výskyt gastrointestinálních nežádoucích reakcí ve srovnání s těmi, kteří byli léčení metforminem.

Ve 24týdenní dvojité zaslepené kontrolované studii byl vildagliptin (50 mg dvakrát denně) porovnáván s rosiglitazonem (8 mg jednou denně). Průměrné snížení bylo -1,20 % u vildagliptinu - 1,48 % u rosiglitazonu u pacientů s průměrnou výchozí hodnotou HbA_{1c} 8,7 %. U pacientů, kteří dostávali rosiglitazon, bylo pozorováno průměrné zvýšení tělesné hmotnosti (+1,6 kg), zatímco u pacientů, kteří dostávali vildagliptin, nedošlo ke zvýšení tělesné hmotnosti (-0,3 kg). Incidence periferních edémů byla nižší u skupiny s vildagliptinem, než u skupiny s rosiglitazonem (2,1% oproti 4,1%).

V klinické studii trvající 2 roky byl vildagliptin (50 mg dvakrát denně) porovnáván s gliklazidem (až 320 mg/den). Po dvou letech bylo průměrné snížení HbA_{1c} -0,5 % u vildagliptinu a -0,6 % u gliklazidu, ze střední výchozí hodnoty HbA_{1c} 8,6 %. Nebylo dosaženo statistické non-inferiority. Vildagliptin byl asociován s méně hypoglykemickými událostmi (0,7 %) než gliklazid (1,7 %).

Ve 24týdenní studii byl vildagliptin (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 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: 1 894 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 s vildagliptinem (1,7%) ve srovnání se skupinou s glimepiridem (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 1 928 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.

Ve 24týdenní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii byl hodnocen léčebný účinek vildagliptinu 50 mg jedenkrát denně v porovnání s placebem u 515 pacientů s diabetem typu 2 a středně těžkou poruchou funkce ledvin (n = 294) nebo těžkou poruchou funkce ledvin (n = 221). Celkem 68,8 % pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a 80,5 % pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin bylo léčeno při vstupu do studie inzulinem (průměrná denní dávka 56 jednotek a 51,6 jednotek, v uvedeném pořadí). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin vildagliptin významně snižoval HbA_{1c}, v porovnání s placebem (rozdíl - 0,53 %) z průměrné výchozí hodnoty 7,9 %. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin vildagliptin významně snižoval HbA_{1c}, v porovnání s placebem (rozdíl -0,56 %) z průměrné výchozí hodnoty 7,7 %.

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 %.

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 inzulinu nebo kombinovaného inzulinu (průměrná denní dávka 41 jednotek), při současném užívání metforminu (n = 276) nebo bez současného užívání metforminu (n = 173). Vildagliptin v kombinaci s inzulinem 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 inzulinem se současným užíváním metforminu bylo placebem korigované průměrné snížení HbA_{1c} o -0,63 % a v podskupině léčené inzulinem 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 nebylo pozorováno téměř žádné zvýšení tělesné hmotnosti (+0,2 kg), zatímco u pacientů užívajících placebo byl pozorován úbytek tělesné hmotnosti (-0,7 kg).

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

V 52týdenní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené studii, vedené u pacientů s diabetem typu 2 a městnavým srdečním selháním (NYHA funkční třída I-III) se hodnotil účinek vildagliptinu 50 mg dvakrát denně (n = 128) v porovnání s placebem (n = 126) na ejekční frakci levé komory (LVEF). Podávání vildagliptinu nebylo spojeno se změnou funkce levé komory nebo zhoršením předcházejícího městnavého srdečního selhání. Přisouzené kardiovaskulární příhody byly celkem vyrovnané. U pacientů se srdečním selháním NYHA třídy III léčených vildagliptinem bylo o něco víc srdečních příhod v porovnání s placebem. Při počátečním stanovení kardiovaskulárního rizika však byla porušena rovnováha upřednostňující placebo a počet příhod byl nízký, což znemožňuje stanovit spolehlivé závěry. Vildagliptin významně snižuje HbA_{1c} v porovnání s placebem (rozdíl o 0,6 %),

z průměrné výchozí hodnoty 7,8 % v týdnu 16. V podskupině třídy NYHA III byl pokles HbA_{1c} ve srovnání s placebem nižší (rozdíl 0,3 %), ale tento závěr je omezen malým počtem pacientů (n = 44). Výskyt hypoglykemie v celkové populaci byl 4,7 % ve skupině s vildagliptinem a 5,6 % ve skupině s placebem.

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 pacientů (0,86 %) léčených vildagliptinem a u 85 ze 7 102 pacientů (1,20 %) 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 pacientů (0,43 %) léčených vildagliptinem a u 32 pacientů (0,45 %) léčených komparátorem s M-H RR 1,08 (95% CI 0,68-1,70).

Tabulka 8. Nejdůležitější výsledky účinnosti vildagliptinu u placebem kontrolované studie s monoterapií a ve studiích kombinované terapie (primární účinnost v ITT populaci)

Studie monoterapie kontrolovaná placebem	Průměrná výchozí hodnota HbA_{1c} (%)	Průměrná změna od výchozí hodnoty HbA_{1c} (%) v týdnu 24	Průměrná změna HbA_{1c} s korekcí na placebo (%) v týdnu 24 (95% CI)
Studie 2301: Vildagliptin 50 mg dvakrát denně (n = 90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8; -0,1)
Studie 2384: Vildagliptin 50 mg dvakrát denně (n = 79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1; -0,4)
* p < 0,05 při srovnání proti placebu			
Studie s kombinovanou léčbou			
Vildagliptin 50 mg dvakrát denně + metformin (n = 143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4; -0,8)
Vildagliptin 50 mg denně + glimepirid (n = 132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9; -0,4)
Vildagliptin 50 mg dvakrát denně + pioglitazon (n = 136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9; -0,4)
Vildagliptin 50 mg dvakrát denně + metformin + glimepirid (n = 152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0; -0,5)
* p < 0,05 při srovnání proti placebu + komparátoru			

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem vildagliptin u všech podskupin pediatrické populace s diabetem mellitem typu 2

(informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání na lačno 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 nemění celkovou expozici (AUC). Podávání vildagliptinu s jídlem má za následek snížení $C_{\max}$ (19 %). Velikost změny však není klinicky významná, takže vildagliptin může být podáván nalačno nebo s jídlem. Absolutní biologická dostupnost je 85 %.

Distribuce

Vazba vildagliptinu na proteiny plazmy je nízká (9,3 %) a vildagliptin je rovnoměrně distribuován mezi plazmou a červenými krvinkami. Průměrný distribuční objem vildagliptinu v rovnovážném 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 hydrolýzy kyanové části a odpovídá 57 % podané dávky s následnou glukuronidovou (BQS867) a amidovou hydrolýzou (4 % dávky). Údaje *in vitro* u mikrozomů lidských ledvin nasvědčují, že ledviny mohou být hlavním orgánem přispívajícím k hydrolýze vildagliptinu na jeho hlavní inaktivní metabolit LAY 151. Podle *in vivo* studií u DPP-4 deficientních potkanů přispívá DPP-4 částečně k hydrolýze vildagliptinu. Vildagliptin není metabolizován enzymy CYP 450 v jakémkoli kvantifikovatelném rozsahu. Podle metabolické clearance vildagliptinu se nedá předpokládat, že by byl ovlivněn souběžně podávanými léky, které jsou inhibitory nebo induktory CYP 450. V *in vitro* studiích bylo demonstrováno, že vildagliptin neinhibuje/neindukuje enzymy CYP 450. Proto není pravděpodobné, že by vildagliptin ovlivňoval metabolickou clearance souběžně podávaných léků 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 a 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) stoupaly v závislosti na dávce.

Charakteristika u specifických skupin pacientů

Pohlaví

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

Starší jedinci

U zdravých starších jedinců (≥ 70 roků) byla celková expozice vildagliptinu (100 mg jednou denně) zvýšena o 32 %, s 18% zvýšením vrcholové 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.

Porucha funkce jater

Vliv zhoršené funkce jater na farmakokinetiku vildagliptinu byl studován u pacientů s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater, podle Child-Pugh skóre (rozmezí od 6 pro mírnou do 12 pro těžkou) ve srovnání se zdravými jedinci. Po jedné dávce pacientům s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater byla expozice vildagliptinu snížena (o 20 % a 8 %), zatímco u pacientů s těžkou poruchou funkce jater byla expozice vildagliptinu zvýšena o 22 %. Maximální změna (zvýšení nebo snížení) expozice vildagliptinu je ~ 30%, a není považována za klinicky relevantní. Není korelace mezi stupněm závažnosti onemocnění jater a změnami expozice vildagliptinu.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s různými stupni chronické poruchy funkce ledvin, definovanými pomocí clearance kreatininu (mírná: 50 až < 80 ml/min, středně těžká: 30 až < 50 ml/min a těžká: < 30 ml/min), byla provedena otevřená studie opakovaných dávek ke zhodnocení farmakokinetiky nižší terapeutické dávky vildagliptinu (50 mg jednou denně), v porovnání s kontrolní skupinou zdravých dobrovolníků.

AUC vildagliptinu se zvýšila v průměru 1,4krát u pacientů s mírným stupněm poruchy funkce ledvin, 1,7krát u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a 2krát u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, v porovnání s normálními zdravými jedinci. AUC metabolitů LAY151 a BQS867 se zvýšila v průměru o 1,5násobek u pacientů s mírným stupněm poruchy funkce ledvin, o 3násobek u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a o 7násobek u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Omezené údaje u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD) ukazují, že expozice vildagliptinu je podobná expozici vildagliptinu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Koncentrace LAY151 byly přibližně 2-3násobně vyšší, než u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Vildagliptin byl v omezeném množství eliminován hemodialýzou (3 % po 3-4hodinové hemodialýze, iniciované 4 hodiny po podání dávky).

Etnická skupina

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

U potkanů a myši byla v plicích pozorována akumulace vakuolizovaných alveolárních makrofágů. Do dávky 25 mg/kg (5násobek expozice u lidí dle AUC) a 750 mg/kg u myši (142násobek 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 žebor spojená se sníženou hmotností matek, přičemž dávka 75 mg/kg (10násobek expozice u lidí) byla bez efektu. Snížení hmotnosti plodů a změny na skeletu indikující opožděný vývoj byly pozorovány u králíků pouze při závažné toxicitě pro matky, dávky do 50 mg/kg (9násobek 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 pokles motorické aktivity u F1 generace.

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

(přibližně 200násobek 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 1 000 mg/kg. Byla pozorována zvýšená incidence výskytu mamárních adenokarcinomů a hemangiosarkomů, dávky do 500 mg/kg (59násobek expozice u lidí) a 100 mg/kg (16násobek expozice u lidí) nevyvolaly žádné takové změny. Zvýšená incidence těchto nádorů u myši není považována za reprezentativní a signifikantní riziko pro lidi založené na chybění genotoxicity vildagliptinu a jeho základních metabolitů, výskytu nádorů pouze u jednoho druhu a vysokém stupni systémové expozice, při kterém byly nádory pozorovány.

Ve 13týdenní studii toxicity u makaků jávských 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 expozici při dávce 100 mg) byly pozorovány pouze puchýře, které byly reverzibilní i přes pokračování v léčbě a nebyly spojeny s histopatologickými změnami. Šupinatění kůže, odlupování kůže, strupy a otláčeniny na ocasu s odpovídajícími histopatologickými změnami nebyly zaznamenány při dávkách ≥ 20 mg/kg/den (přibližně 3násobek lidské AUC expozice při dávce 100 mg). Nekrotické změny na ocasu byly pozorovány při dávce ≥ 80 mg/kg/den. Kožní léze nebyly reverzibilní u opic léčených dávkou 160 mg/kg/den během 4týdenního období regenerace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza E 460
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Magnesium-stearát E 470b

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al (oPA/Al/PVC//Al) blistr obsahující 14, 28, 30, 56, 60, 90, 105, 112, 180 tablet.
Al/Al (oPA/Al/PVC//Al) perforovaný jednodávkový blistr obsahující 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 60x1, 90x1, 105x1, 112x1, 180x1 tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

18/024/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 5. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 5. 2021