

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Anvildis 50 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 47 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílá až téměř bílá, kulatá, plochá tableta o průměru 8,1 mm s vyraženým „VLD“ na jedné straně a bez označení na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vildagliptin je indikován k léčbě diabetes mellitus 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 i při maximální tolerované dávce u monoterapie metforminem,
- derivátem sulfonylurey, u pacientů s nedostatečně upravenou glykemií i při maximální tolerované dávce derivátu sulfonylurey a pro které není metformin vhodný kvůli kontraindikacím nebo nesnášenlivosti,
- 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 spolu s léčbou těmito dvěma léčivými přípravky.

Vildagliptin je také indikován k použití v kombinaci s inzulínem (s metforminem nebo bez metforminu) u pacientů, u kterých není glykemie dostatečně kontrolována dietou a cvičením spolu se 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) je doporučená 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 jednou denně ráno. U této skupiny pacientů nebyla dávka 100 mg vildagliptinu denně účinnější než dávka 50 mg vildagliptinu jednou denně.

Pokud se přípravek užívá v kombinaci s derivátem sulfonylurey, měla by být zvážena nižší dávka derivátu sulfonylurey ke snížení rizika hypoglykemie.

Dávky vyšší než 100 mg se nedoporučují.

Pokud se dávka vildagliptinu vynechá, má být užita, jakmile si pacient vzpomene. Nemá se užívat zdvojená dávka v jednom dni.

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).

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nesmí být vildagliptin podáván, včetně pacientů, kteří mají zvýšené hodnoty alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) > 3 x horní hranice normálu (ULN) před zahájením léčby (viz také body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Perorální podání

Vildagliptin může být podáván s jídlem nebo mezi jídly (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

Obecná

Vildagliptin není náhradou inzulínu u pacientů, kteří potřebují inzulín. Vildagliptin nemá být používán u pacientů s diabetem typu 1 nebo k léčbě diabetické ketoacidózy.

Porucha funkce ledvin

Zkušenosti u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD), kteří jsou na hemodialýze, jsou omezené. Proto má být vildagliptin těmto pacientům podáván s opatrností (viz také body 4.2, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

Anvildis nemá být podáván pacientům s poruchou funkce jater, včetně pacientů, kteří mají zvýšené hodnoty alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) > 3x horní hranice normálu (ULN) před zahájením léčby (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 známy jejich výchozí hodnoty. Jaterní funkční testy musí být během prvního roku léčby vildagliptinem monitorovány v tříměsíčních intervalech, dále pak pravidelně v průběhu léčby. Pacientům, u kterých se zjistí zvýšení hladin transamináz, má být pro potvrzení nálezů provedeno opakované vyšetření funkce jater. U těchto pacientů má 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 horní hranice normálu (ULN) nebo pokud by zvýšení přetrvávalo, doporučuje se léčbu vildagliptinem ukončit.

U pacientů, u kterých se objeví žloutenka nebo jiné projevy nasvědčující poškození funkce jater, musí být léčba vildagliptinem ukončena.

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

Srdeční selhání

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

Nejsou zkušenosti s podáváním vildagliptinu v klinických studiích pacientům s funkční třídou NYHA IV, 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 nebyl pozorován zvýšený výskyt kožních lézí, zkušenosti u pacientů s diabetickými kožními defekty jsou omezené. Po uvedení přípravku na trh byly navíc hlášeny bulózní nebo exfoliativní kožní léze. Z toho důvodu se u pacientů s diabetem doporučuje pravidelná kontrola a sledování kožních poruch, 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.

Při podezření na pankreatitidu má být vildagliptin vysazen. Pokud je potvrzena akutní pankreatitida, léčba vildagliptinem nemá být znovu zahájena. U pacientů s akutní pankreatidou v anamnéze je zapotřebí opatrnost.

Hypoglykemie

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

Pomocné látky

Přípravek Anvildis obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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 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.

Kombinace s pioglitazonem, metforminem a glibenklamidem

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

Digoxin (Pgp substrát), warfarin (CYP2C9 substrát)

Klinické studie provedené u zdravých subjektů neprokázaly klinicky relevantní farmakokinetické interakce. Avšak tyto studie nebyly provedeny na cílové populaci.

Kombinace s amlodipinem, ramipilem, valsartanem nebo simvastatinem

Studie lékových interakcí u zdravých subjektů byly provedeny s amlodipinem, ramipilem, valsartanem a simvastatinem. V těchto studiích nebyly při souběžném podávání vildagliptinu pozorovány žádné klinicky relevantní farmakokinetické interakce.

Kombinace s inhibitory ACE

U pacientů užívajících současně inhibitory ACE 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, thyroideální přípravky a sympatomimetika.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

Není známo, jestli se vildagliptin vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech ukázaly, že se vildagliptin vylučuje do mléka. Vildagliptin se nemá podávat při kojení.

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, nemají řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Údaje o bezpečnosti byly získány z kontrolovaných studií trvajících po dobu nejméně 12 týdnů u celkem 3 784 pacientů léčených vildagliptinem v denní dávce 50 mg (jednou denně) nebo 100 mg (50 mg dvakrát denně nebo 100 mg jednou denně). Z toho 2 264 pacientů dostávalo vildagliptin jako monoterapii a 1 520 pacientů dostávalo vildagliptin v kombinaci s jinými léčivými přípravky.

2 682 pacientů bylo léčeno vildagliptinem v dávce 100 mg denně (buď 50 mg dvakrát denně nebo 100 mg jednou denně) a 1 102 pacientů bylo léčeno vildagliptinem v dávce 50 mg jednou denně.

Většina nežádoucích účinků v těchto studiích byla mírného a přechodného charakteru a nevyžadovala přerušeni léčby. Nebyla nalezena souvislost mezi nežádoucími účinky a věkem, pohlavím, etnikem, 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 přídatné terapie v trvání až 24 týdnů byla incidence zvýšení ALT nebo AST na $\geq 3 \times$ ULN (hodnoceno jako zvýšení zjištěné 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, jehož výskyt byl srovnatelný s kontrolními skupinami. Větší množství případů bylo zaznamenáno, pokud byl vildagliptin podáván v kombinaci s inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (inhibitory ACE). Většina případů byla mírného charakteru a odezněla v průběhu léčby vildagliptinem.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali vildagliptin ve dvojitě zaslepené studii jako monoterapii a kteří dostávali přídatnou 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, kteří dostávali vildagliptin 100 mg denně v kombinaci s metforminem ve dvojitě zaslepených studiích (N = 208)

Systémová třída orgánů	Frekvence	Preferenční termín
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hypoglykemie
Poruchy nervového systému	Časté	Třes

	Časté	Bolest hlavy
	Časté	Závratě
	Méně časté	Únava
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

V klinických studiích byl výskyt hypoglykemie častý u pacientů užívajících vildagliptin v dávce 100 mg denně 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 nedošlo ke změně tělesné hmotnosti proti výchozí hodnotě po přidání vildagliptinu v dávce 100 mg k metforminu (+0,2 kg u vildagliptinu a -1,0 kg u placeba).

Klinické studie trvající více než 2 roky neukázaly žádné další bezpečnostní signály či nepředvídaná rizika po přidání vildagliptinu k metforminu.

Kombinace s derivátem sulfonylurey

Tabulka 2 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali vildagliptin 50 mg denně v kombinaci s derivátem sulfonylurey ve dvojitě zaslepených studiích (N = 170)

Systémová třída orgánů	Frekvence	Preferenční termín
Infekce a infestace	Velmi vzácné	Nazofaryngitida
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hypoglykemie
Poruchy nervového systému	Časté	Třes Bolest hlavy Závratě Asténie
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Zácpa

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

V klinických studiích s přidavnou 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 u vildagliptinu a -0,4 kg u placeba).

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)

Systémová třída orgánů	Frekvence	Preferenční termín
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Zvýšení hmotnosti
	Méně časté	Hypoglykemie
Poruchy nervového systému	Méně časté	Bolest hlavy

	Méně časté	Asténie
Cévní poruchy	Časté	Periferní edém

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

V klinických studiích s přídatnou terapií 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 přídatné 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 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 dvojité zaslepených studiích (N = 1 855)

Systémová třída orgánů	Frekvence	Preferenční termín
Infekce a infestace	Velmi vzácné	Infekce horních cest dýchacích
	Velmi vzácné	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 vildagliptinem nebyla celková incidence přerušeni léčby v těchto studiích v důsledku nežádoucích účinků vyšší 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, hlášena byla 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 nedošlo ke změně tělesné hmotnosti proti výchozí hodnotě při podávání denní dávky 100 mg vildagliptinu v monoterapii (-0,3 kg u vildagliptinu a -1,3 kg u placeba).

Klinické studie trvající více než 2 roky neukázaly žádné další bezpečnostní signály či nepředvídaná rizika při monoterapii vildagliptinem.

Kombinace s metforminem a derivátem sulfonylurey

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

Systémová třída orgánů	Frekvence	Preferenční termín
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	Asténie

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.

Incidence hypoglykemie byla častá u obou léčebných skupin (5,1 % ve skupině vildagliptin + metformin + glimepirid oproti 1,9 % ve skupině placebo + metformin + glimepirid). Ve skupině s vildagliptinem byla hlášena jedna závažná hypoglykemická příhoda.

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 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)

Systémová třída orgánů	Frekvence	Preferenční termín
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená glukóza v krvi
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesti hlavy, zimnice
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea, gastroezofageální refluxní choroba
	Méně časté	Průjem, plynatost

Popis vybraných nežádoucích účinků

V kontrolovaných klinických studiích, v nichž byl podáván vildagliptin 50 mg dvakrát denně v kombinaci s inzulinem, s metforminem nebo bez metforminu, byla celková incidence vyřazení z důvodu nežádoucích účinků 0,3 % ve skupině s vildagliptinem a nebylo hlášeno žádné vyřazení v placebo skupině.

Incidence hypoglykemie byla podobná v obou léčebných skupinách (14,0 % v léčebné skupině s vildagliptinem oproti 16,4 % ve skupině s placebem). Dva pacienti ve skupině s vildagliptinem a 6 pacientů ve skupině s placebem hlásili závažné hypoglykemické příhody.

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

Zkušenosti po uvedení na trh

Tabulka 7 Nežádoucí účinky zaznamenané po uvedení na trh

Systémová třída orgánů	Frekvence	Preferenční termín
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 tkáň	Není známo	Kopřivka Exfoliativní a bulózní kožní léze
------------------------------	------------	---

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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Informace týkající se předávkování vildagliptinem jsou omezené.

Symptomy

Informace o možných symptomech předávkování byly převzaty ze studie snášenlivosti se vzrůstající dávkou, kdy byl zdravým jedincům podáván vildagliptin po dobu 10 dnů. Po dávce 400 mg se vyskytly tři případy bolesti svalů a ojedinělé případy mírné a přechodné parestezie, horečky, otoky a přechodného zvýšení hladin lipázy. Při dávce 600 mg se u jednoho subjektu objevily otoky nohou a rukou, zvýšení kreatinfosfokinázy (CPK), aspartátaminotransferázy (AST), C-reaktivního proteinu (CRP) a hladiny myoglobinu. U tří dalších subjektů byly zjištěny otoky nohou a ve dvou případech parestezie. Všechny symptomy a laboratorní změny vymizely bez léčby po vysazení studijní medikace.

Léčba

V případě předávkování se doporučuje podpurná léčba. Vildagliptin nemůže být odstraněn hemodialýzou. Nicméně hlavní hydrolyzovaný metabolit (LAY 151) může být hemodialýzou odstraněn.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léky užívané při léčbě diabetu, inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP4), ATC kód: A10BH02

Vildagliptin patří do skupiny stimulátorů 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 (glukózodependentní insulinotropní polypeptid) nalačno i po jídle.

Farmakodynamické účinky

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

Známy účinek zvýšených hladin GLP-1 na zpomalení vyprazdňování žaludku není při léčbě vildagliptinem pozorován.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dvojitě zaslepených, placebem nebo aktivně kontrolovaných klinických studií s dobou léčby více než dva roky se zúčastnilo více než 15 000 pacientů s diabetem typu 2. 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. Vildagliptin 50 mg jednou denně nebo 100 mg denně dostávalo více než 5000 mužů a více než 4000 žen. Více než 1 900 pacientů, kteří dostávali vildagliptin 50 mg jednou denně nebo 100 mg denně, bylo starších ≥ 65 let. 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.

Vildagliptin celkově zlepšuje regulaci glykemie, pokud je podáván jako monoterapie nebo v kombinaci s metforminem, derivátem sulfonylurey a thiazolidindionem, na základě klinicky relevantního snížení HbA_{1c} proti výchozí hodnotě na konci studie (viz Tabulka 8).

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

V 52týdenní dvojitě zaslepené kontrolované studii snížil vildagliptin (50 mg dvakrát denně) výchozí hodnotu HbA_{1c} o -1 % proti -1,6 % u metforminu (titrovaného na 2 g/den), i když nebylo dosaženo statisticky významné non-inferiority. Pacienti léčení vildagliptinem hlásili signifikantně nižší výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků ve srovnání s pacienty léčenými metforminem.

Ve 24týdenní dvojitě zaslepené kontrolované studii byl vildagliptin (50 mg dvakrát denně) porovnáván s rosiglitazonem (8 mg jednou denně). Průměrné snížení bylo -1,20 % u vildagliptinu a -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 % proti 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 spojován s menším počtem hypoglykemických příhod (0,7 %) než gliklazid (1,7 %).

Ve 24týdenní studii byl vildagliptin (v dávce 50 mg dvakrát denně) porovnáván s pioglitazonem (30 mg jednou denně) u pacientů nedostatečně kompenzovaných na metforminu (průměrná denní dávka: 2020 mg). Průměrné snížení proti výchozí hodnotě 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 užívajících vildagliptin současně s metforminem.

V klinické studii trvající 2 roky byl vildagliptin (50 mg dvakrát denně) porovnáván 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, z průměrné 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) porovnáván 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/1 000 mg dvakrát denně). Vildagliptin/metformin 50 mg/1 000 mg dvakrát denně způsobily pokles HbA_{1c} o -1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg dvakrát denně o -1,61 %, metformin 1 000 mg dvakrát denně o -1,36 % a vildagliptin 50 mg dvakrát denně o -1,09 % proti průměrné výchozí hodnotě 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). 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 %) proti průměrné výchozí hodnotě 7,9 %. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin vildagliptin významně snižoval HbA_{1c} v porovnání s placebem (rozdíl -0,56 %) proti průměrné výchozí hodnotě 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 (≥ 1 500 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 % proti průměrné výchozí hodnotě 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 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 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 provedené 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. Nicméně kardiovaskulární riziko stanovené na začátku studie bylo nevyrovnané ve prospěch placeba 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 jako u kombinovaných aktivních komparátorů a placeba [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).

Tabulka 8 Nejdůležitější výsledky účinnosti vildagliptinu v placebem kontrolovaných studiích monoterapie a ve studiích přídavné kombinované terapie (primární ITT populace pro hodnocení účinnosti)

Studie monoterapie kontrolovaná placebem	Průměrná výchozí hodnota HbA_{1c} (%)	Průměrná změna od výchozí hodnoty HbA_{1c} (%) v týdnu 24	Placebem korigované průměrné změny u HbA_{1c} (%) 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 pro porovnání proti placebu	
Studie s přídavnou/kombinovanou léčbou			
Vildagliptin 50 mg dvakrát denně + metformin (N = 143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Vildagliptin 50 mg denně + glimepiridin (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 srovnání proti placebu + komparátor	

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání nalačno je vildagliptin rychle absorbován a maximální plazmatické koncentrace jsou pozorovány za 1,7 hodiny. Potrava mírně prodlužuje dobu dosažení maximální 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 krevní plazmy je nízká (9,3 %) a vildagliptin je rovnoměrně distribuován mezi plazmou a erytrocyty. Průměrný distribuční objem vildagliptinu v rovnovážném stavu je po intravenózním podání (V_{ss}) 71 litrů, což nasvědčuje 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 glukuronidovou (BQS867) a amidovou hydrolyzou (4 % dávky). Údaje in vitro u mikrozomů lidských ledvin nasvědčují, že ledviny mohou být hlavním orgánem přispívajícím k hydrolyze vildagliptinu na jeho hlavní inaktivní metabolit LAY 151. Podle in vivo studií u DPP-4 deficientních potkanů přispívá DPP-4 částečně k 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 léky, které jsou CYP 450 inhibitory nebo induktory. V in vitro studiích bylo prokázáno, 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 zvláštních skupin 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.

Starší pacienti

U zdravých starších osob (≥ 70 let) se celková expozice vildagliptinu (100 mg jednou denně) zvýšila 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 hodnocen 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 subjekty. Po jedné dávce pacientům s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater byla expozice vildagliptinu snížena (20 % a 8 %), zatímco u pacientů se těžkou poruchou funkce jater byla expozice vildagliptinu zvýšena o 22 %. Maximální změna (zvýšení nebo snížení) v expozici vildagliptinu je ~ 30 %, která není považována za klinicky relevantní. Není korelace mezi závažností 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 zahájené za 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 myší byla v plicích pozorována akumulace pěnových alveolárních makrofágů. Do dávky 25 mg/kg (5násobek expozice u lidí dle AUC) a 750 mg/kg u myší (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 žebere 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 karcinogenity 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 karcinogenity 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 myší 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 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 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

Mikrokrytalická celulóza (PH102)
Laktosa
Částečně předbobtnalý kukuřičný škrob
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al (PA/Al/PVC//Al) blistr
Velikost balení: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 nebo 336 tablet a vícečetné balení obsahující 336 (3 balení po 112) tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vipharm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłów 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

18/269/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 6. 2021
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 6. 2021