

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DALMEVIN 50 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 48 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílá až slabě nažloutlá, kulatá, plochá, z obou stran hladká nepotahovaná tableta se zkosenými okraji o průměru 8 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

- jako monoterapie u pacientů, u kterých metformin není vhodný kvůli kontraindikacím nebo nesnášenlivosti.
- 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

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

Při podávání ve 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, může 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. Dvojitá dávka nemá být užita ve stejný den.

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

Další informace týkající se zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti (≥ 65 roků)

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 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 vildagliptinu 50 mg jednou denně (viz také body 4.4, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Perorální podání

DALMEVIN 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

Obecně

Vildagliptin není substituentem inzulínu u pacientů, kteří vyžadují inzulín. DALMEVIN nemá být užíván u pacientů s diabetem typu 1 nebo k léčbě diabetické ketoacidózy.

Porucha funkce ledvin

Zkušenosti u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD) na hemodialýze jsou omezené. DALMEVIN má proto být u těchto pacientů používán s opatrností (viz také body 4.2, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

DALMEVIN nemá 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 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 vrátily k normálním hodnotám. Jaterní funkční testy mají být provedeny před zahájením léčby vildagliptinem, aby byly známy jejich výchozí hodnoty. Jaterní funkční testy mají 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 další vyšetření funkce jater. U těchto pacientů má být prováděno i nadále vyšetření jaterních funkcí, a to až do doby, než se abnormalita(y) vrátí k normálním hodnotám. Pokud by zvýšení AST nebo ALT bylo

3x vyšší než horní hranice normálu (ULN) nebo zvýšení přetrvávalo, doporučuje se léčbu vildagliptinem ukončit.

U pacientů, u kterých se objeví žloutenka nebo jiné příznaky naznačující poškození funkce jater, má být léčba vildagliptinem ukončena.

Po vysazení vildagliptinu a normalizaci výsledků jaterních funkčních testů nesmí být léčba vildagliptinem znovu zahájena.

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 preexistujícího městnavého srdečního selhání v porovnání s placebem. Klinická zkušenost u pacientů s funkční třídou NYHA III léčených vildagliptinem je dosud omezená a výsledky jsou nejednoznačné (viz bod 5.1).

Nejsou zkušenosti s podáváním vildagliptinu v klinických studiích pacientům s NYHA funkční třídou IV, proto se jeho podávání těmto pacientům nedoporučuje.

Poruchy kůže

Ve 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, byla získána omezená zkušenost u pacientů s diabetickými kožními komplikacemi. Po uvedení přípravku na trh byly navíc hlášeny bulózní nebo exfoliativní kožní léze. Proto je u pacientů s diabetem doporučena 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.

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

Pomocné látky

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

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 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, ramiprilem, valsartanem nebo simvastatinem

Studie interakce lék-lék na zdravých jedincích byly provedeny s amlodipinem, ramiprilem, 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, thyroideální přípravky a sympatomimetika.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o použití vildagliptinu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly ve vysokých dávkách reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Z důvodu nedostatku údajů u člověka se DALMEVIN během těhotenství nemá užívat.

Kojení

Není známo, zda se u člověka vildagliptin vylučuje do mateřského mléka. Studie na zvířatech ukázaly, že vildagliptin do mléka vylučován je. DALMEVIN se během kojení nesmí užívat.

Fertilita

S vildagliptinem 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 nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Pacienti, u kterých se jako nežádoucí účinek objeví závratě, nesmí řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Údaje o bezpečnosti byly získány z celkového počtu 5 451 pacientů exponovaných vildagliptinu v denní dávce 100 mg (50 mg dvakrát denně) v randomizovaných, dvojitě-zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích, které trvaly alespoň 12 týdnů. Z tohoto počtu pacientů dostávalo 4 622 vildagliptin v monoterapii a 829 pacientů dostávalo placebo.

Většina nežádoucích účinků v těchto studiích byla mírného a přechodného charakteru a nevyžadovala přerušení léčby. Nebyla nalezena souvislost mezi nežádoucími účinky a věkem, etnikem, délkou léčby nebo denní dávkou. Hypoglykemie byla hlášena u pacientů užívajících vildagliptin souběžně s derivátem sulfonylurey a inzulinem. Při užívání vildagliptinu bylo hlášeno riziko akutní pankreatitidy (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali vildagliptin ve dvojitě slepé 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.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali vildagliptin v monoterapii nebo jako přídatnou léčbu v kontrolovaných klinických studiích a v postmarketingovém sledování

Třída orgánových systémů – nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	
Nazofaryngitida	Velmi časté
Infekce horních cest dýchacích	Časté
Poruchy metabolismu a výživy	
Hypoglykemie	Méně časté
Poruchy nervového systému	
Závrať	Časté
Bolest hlavy	Časté
Třes	Časté
Poruchy oka	
Rozmazané vidění	Časté
Gastrointestinální poruchy	
Zácpa	Časté
Nauzea	Časté
Gastroesofageální refluxní choroba	Časté
Průjem	Časté
Bolest břicha, včetně bolesti v nadbřišku	Časté
Zvracení	Časté
Plynatost	Méně časté
Pankreatitida	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	
Hepatitida	Není známo*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Hyperhidróza	Časté
Vyrážka	Časté
Pruritus	Časté
Dermatitida	Časté
Kopřivka	Méně časté
Exfoliativní a bulózní kožní léze včetně bulózního pemfigoidu	Není známo*
Kožní vaskulitida	Není známo*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	

Třída orgánových systémů – nežádoucí účinek	Frekvence
Artralgie	Časté
Myalgie	Časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Erektální dysfunkce	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Asténie	Časté
Periferní edém	Časté
Únava	Méně časté
Zimnice	Méně časté
Vyšetření	
Abnormální jaterní funkční testy	Méně časté
Zvýšení hmotnosti	Méně časté
*Na základě postmarketingového sledování	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Porucha funkce jater

Byly hlášeny vzácné případy hepatální dysfunkce (včetně hepatitidy). V těchto případech byli pacienti obvykle asymptomatictí, bez klinických následků a jaterní funkce se vrátily k normálu po vysazení léčby. V údajích z klinických studií kontrolované monoterapie a přídavné terapie v trvání až 24 týdnů byl výskyt zvýšených hodnot ALT nebo AST $\geq 3 \times$ ULN (klasifikovaný jako současný na alespoň 2 za sebou jdoucích měřeních nebo při konečné návštěvě za trvání léčby) 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, neprogresivní ve své povaze a nebyla spojena s cholestázou nebo žloutenkou.

Angioedém

Při podávání vildagliptinu byly hlášeny vzácné případy angioedému s podobnou četností jako u kontrol. Větší podíl případů byl hlášen, když byl vildagliptin podáván v kombinaci s inhibítozem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE inhibítozem). Většina případů byla z hlediska závažnosti mírná a byla vyřešena s pokračující léčbou vildagliptinem.

Hypoglykemie

Případy hypoglykemie byly méně časté, když byl vildagliptin (0,4%) používán v monoterapii ve srovnávacích kontrolovaných studiích monoterapie s aktivním komparátorem nebo placebem (0,2%). Nebyly hlášeny žádné těžké nebo závažné případy hypoglykemie. Při užívání jako přídatná terapie k metforminu se hypoglykemie vyskytla u 1 % pacientů léčených vildagliptinem a u 0,4 % pacientů léčených placebem. Když byl přidán pioglitazon, vyskytla se hypoglykemie u 0,6 % pacientů léčených vildagliptinem a u 1,9 % pacientů léčených placebem. Když byl přidán derivát sulfonylurey, vyskytla se hypoglykemie u 1,2 % pacientů léčených vildagliptinem a u 0,6 % pacientů léčených placebem. Když byl přidán derivát sulfonylurey a metformin, vyskytla se hypoglykemie u 5,1 % pacientů léčených vildagliptinem a u 1,9 % pacientů léčených placebem. U pacientů užívajících vildagliptin v kombinaci s inzulinem byl výskyt hypoglykemie 14 % u vildagliptinu a 16 % u placeba.

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 byly tři případy bolesti svalů a jednotlivé případy mírné a transienční parestezie, horečka, otoky a přechodné 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 jedinců byly zjištěny otoky nohou a ve dvou případech parestezie. Všechny symptomy a laboratorní abnormality vymizely bez léčby po vysazení studovaného léčivého přípravku.

Léčba

V případě předávkování se doporučuje podpůrná léčba. Vildagliptin nelze odstranit hemodialýzou. Nicméně hlavní metabolit vznikající hydrolýzou (LAY 151) 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 insulinotropní 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 50–100 mg denně u pacientů s diabetem typu 2 významně zlepšuje markery funkce beta buněk včetně HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), poměr proinzulinu a 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 se účastnilo dvojité slepých, placebem nebo aktivně kontrolovaných klinických studií, kdy doba léčby byla 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 starších ≥ 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 zlepšoval regulaci glykemie, pokud byl podáván formou monoterapie nebo užíván v kombinaci s metforminem, derivátem sulfonylurey, a thiazolidindionem. Toto bylo hodnoceno klinicky relevantním snížením HbA1c od výchozí hodnoty endpointu studie (viz Tabulka 2).

Snížení HbA1c v klinických studiích s vildagliptinem bylo větší u pacientů s vyšší výchozí hodnotou HbA1c.

V 52týdenní dvojité slepé kontrolované studii snížil vildagliptin (50 mg dvakrát denně) výchozí hodnotu HbA1c o -1 % v porovnání s -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 slepé kontrolované studii byl vildagliptin (50 mg dvakrát denně) porovnáván s rosiglitazonem (8 mg jednou denně). Průměrné snížení bylo -1,20 % s vildagliptinem a -1,48 % pro rosiglitazon u pacientů při výchozí hodnotě HbA1c 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 HbA1c -0,5 % u vildagliptinu a -0,6 % u gliklazidu, ze střední výchozí hodnoty HbA1c 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 (v dávce 50 mg dvakrát denně) srovnáván s pioglitazonem (30 mg jednou denně) u pacientů nedostatečně kompenzovaných metforminem (průměrná denní dávka: 2 020 mg). Průměrné snížení z výchozích hodnot HbA1c 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 HbA1c -0,4 % při kombinaci vildagliptinu a metforminu a -0,5 % při kombinaci glimepiridu a metforminu, ze střední výchozí hodnoty HbA1c 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 (po 2 letech) byl HbA1c v obou léčených skupinách podobný výchozím hodnotám a změny tělesné hmotnosti a rozdíly v hypoglykemii zůstaly stejné.

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 metforminem (dávka metforminu na začátku léčby 1 928 mg/den). Po jednom roce bylo průměrné snížení HbA1c -0,81 % při kombinaci vildagliptinu a metforminu (střední výchozí hodnota HbA1c 8,4 %) a -0,85 % při kombinaci gliklazidu a metforminu (střední výchozí hodnota HbA1c 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 redukovaly HbA1c 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 % ze střední výchozí hodnoty HbA1c 8,6 %. Pokles HbA1c pozorovaný u pacientů s výchozí hodnotou $\geq 10,0$ % byl vyšší.

Ve 24týdenní, multicentrické, randomizované, dvojité 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 HbA1c v porovnání s placebem (rozdíl -0,53 %) z průměrné výchozí hodnoty 7,9 %. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin vildagliptin významně snižoval HbA1c, v porovnání s placebem (rozdíl -0,56 %) z průměrné výchozí hodnoty 7,7 %.

24týdenní, randomizovaná, dvojité 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 HbA1c v porovnání s placebem. Průměrné placebem korigované snížení HbA1c bylo o -0,76 % z průměrné výchozí hodnoty 8,8 %.

24týdenní, randomizovaná, dvojité 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 HbA1c v porovnání s placebem. V celkové populaci bylo placebem korigované průměrné snížení -0,72 % HbA1c z průměrné výchozí hodnoty HbA1c 8,8 %. V podskupině léčené inzulinem se současným užíváním metforminu bylo placebem korigované průměrné snížení HbA1c -0,63 % a v podskupině léčené inzulinem bez současného užívání metforminu bylo placebem korigované průměrné snížení HbA1c -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 nebyl odpovídajícím způsobem kompenzován inzulinem (krátkodobým a dlouhodobým, průměrná dávka inzulinu 80 IU/den), bylo průměrné snížení hodnoty HbA1c 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, dvojité zaslepené studii, vedené u pacientů s diabetem typu 2 a měštnavým 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 měštnavého srdečního selhání. Přisouzené kardiovaskulární příhody byly celkově vyrovnané. U pacientů se srdečním selháním NYHA třídy III léčených vildagliptinem bylo o něco více 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 HbA1c v porovnání s placebem (rozdíl o 0,6 %), z průměrné výchozí hodnoty 7,8 % v týdnu 16. V podskupině třídy NYHA III byl pokles HbA1c 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.

Pětiletá, multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená studie (VERIFY) byla vedena u pacientů s diabetem typu 2, s cílem zhodnotit vliv časně kombinační 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.

Kombinační režim vildagliptin 50 mg dvakrát denně plus metformin vedl ke statisticky a klinicky významné relativní redukci rizika pro „dobu do potvrzeného selhání počáteční léčby“ (hodnota HbA1c $\geq 7\%$) 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 HbA1c $\geq 7\%$) byla 429 pacientů (43,6%) v kombinační léčebné skupině a 614 pacientů (62,1%) v následné léčebné skupině.

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 9599 (0,86 %) pacientů léčených vildagliptinem a u 85 ze 7102 (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 2 - Nejdůležitější výsledky účinnosti vildagliptinu u placebem kontrolované studie s monoterapií a ve studiích kombinované terapie (primární účinnost ITT populace)

Studie monoterapie kontrolovaná placebem	Průměrná výchozí hodnota u HbA1c (%)	Průměr změn od výchozí hodnoty u HbA1c (%) v týdnu 24	Placebem-korigované průměrné změny u HbA1c (%) 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)
* $p < 0,05$ srovnání proti placebu			

Studie s kombinovanou léčbou	Průměrná výchozí hodnota u HbA1c (%)	Průměr změn od výchozí hodnoty u HbA1c (%) v týdnu 24	Placebem-korigované průměrné změny u HbA1c (%) v týdnu 24 (95% CI)
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)
* $p < 0,05$ 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 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 s nebo bez jídla. 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

Metabolizmus je hlavní eliminační cestou vildagliptinu u člověka. Odhaduje se, že se takto vyloučí 69 % dávky. Hlavní metabolit (LAY 151) je farmakologicky inaktivní, je výsledkem hydrolýzy kyanové části molekuly 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 CYP 450 inhibitory 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 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 věkovém 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 mírným, středně závažným a závažným zhoršením funkce jater, podle Child-Pugh skóre (rozmezí od 6 pro mírné do 12 pro závažné) ve srovnání se zdravými jedinci. Po jedné dávce pacientům s mírným až středně závažným zhoršením funkce jater byla expozice vildagliptinu snížena (20 % a 8 %), zatímco u pacientů se závažným zhoršením funkce jater byla expozice vildagliptinu zvýšena o 22 %. Maximální změna (zvýšení nebo snížení) v expozici vildagliptinu je ~ 30 %, což není považováno 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 (mírný: 50 až <80 ml/min, středně těžký: 30 až <50 ml/min a těžký: <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 člověka 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 u potkanů (5násobek expozice u člověka dle AUC) a 750 mg/kg u myši (142násobek expozice u člověka) 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 (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 člověka) 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 člověka 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 člověka) a 100 mg/kg (16násobek expozice u člověka) nevyvolaly žádné takové změny. Zvýšená incidence těchto nádorů u myši není považována za reprezentativní a signifikantní riziko pro člověka na základě nedostatečné genotoxicity vildagliptinu a jeho základních metabolitů, výskytu nádorů pouze u jednoho druhu a vysokého stupně systémové expozice, při kterém byly nádory pozorovány.

Ve 13týdenní studii toxicity u opic cynomolgus byly při dávce ≥ 5 mg/kg/den zaznamenány kožní léze. Ty byly shodně lokalizované na koncových částech těla (ruce, nohy, uši, ocas). Při dávce 5 mg/kg/den (přibližně ekvivalent AUC expozici při dávce 100 mg u člověka) 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 AUC expozice při dávce 100 mg u člověka). 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

Mikrokrystalická celulóza

Laktosa

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

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

Krabičky obsahující 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 nebo 336 tablet v Al-Al (PA/Al/PVC-Al) blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

18/599/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 11. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 10. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 3. 2023