

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Melkart 50 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 50 mg vildagliptinu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 119,59 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 8,0 mm ± 0,5 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 diabetem mellitem 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 údaje dostupné 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 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, měla by být zvážena nižší

dávka derivátu sulfonylurey ke snížení rizika hypoglykemie.

Dávky vyšší než 100 mg se nedoporučují.

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

Bezpečnost a účinnost vildagliptinu jako trojité perorální léčby v kombinaci 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 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 přípravku Melkart 50 mg jednou denně (viz body 4.4, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Perorální podání

Melkart může být podáván s jídlem nebo na lačno (viz 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

Melkart není substituentem inzulínu u pacientů, kteří vyžadují inzulín. Melkart se nemá užívat k léčbě pacientů s diabetem typu 1 nebo diabetické ketoacidózy.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k omezeným zkušenostem u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD), kteří jsou na hemodialýze, má být Melkart těmto pacientům podáván s opatrností (viz také body 4.2, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

Melkart nesmí být podáván pacientům s poruchou funkce jater, včetně pacientů, kteří mají

zvýšené hodnoty alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) > 3x nad horní hranicí 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 asymptomatictí, bez klinických následků a výsledky funkčních jaterních testů se po vysazení léčby vrátily k normálním hodnotám. Jaterní funkční testy by měly být provedeny před zahájením léčby přípravkem Melkart, aby byly známy jejich výchozí hodnoty. Jaterní funkční testy musí být během prvního roku léčby přípravkem Melkart monitorovány v tříměsíčních intervalech, dále pak pravidelně v průběhu léčby. Pacientům, u kterých se zjistí zvýšení hladin transamináz, by mělo být pro potvrzení nálezů provedeno další vyšetření funkce jater. U těchto pacientů by mělo být prováděno i nadále 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 zvýšení přetrvávalo, doporučuje se léčbu Melkartem ukončit.

U pacientů, u kterých se objeví žloutenka nebo jiné příznaky naznačující poškození funkce jater, musí být léčba přípravkem Melkart ukončena.

Po vysazení léčby přípravkem Melkart a normalizaci výsledků jaterních funkčních testů nesmí být léčba přípravkem Melkart 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 předcházejícího 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 třídy IV, a 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 nebyly pozorovány ve zvýšeném výskytu kožní léze, 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 by měli být informováni o typickém příznaku akutní pankreatitidy.

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

Hypoglykemie

Deriváty sulfonylurey jsou známé tím, že způsobují hypoglykémii. Pacienti užívající vildagliptin

v kombinaci s derivátem sulfonylurey mohou být ohroženi hypoglykemií. Proto by měla být zvážena nižší dávka derivátu sulfonylurey, aby se snížilo riziko hypoglykemie.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, 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. Avšak tyto studie 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, thyroidální 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 Melkart 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. Melkart se během kojení nesmí podávat.

Fertilita

S přípravkem Melkart 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, by neměli 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, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických hodnoceních, 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 inzulínem. 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 dvojité 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.

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

Třídy 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
Refluxní choroba jícnu	Časté
Průjem	Časté
Bolest břicha, včetně bolesti v nadbříšku	Časté
Zvracení	Časté
Plynatost	Méně časté
Pankreatitida	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	
Hepatitida	Není známo*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
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 tkáň	
Artralgie	Časté
Myalgie	Časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Erektální dysfunkce	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Astenie	Časté
Periferní edém	Časté
Únava	Méně časté
Třesavka	Méně časté
Vyšetření	
Abnormální funkční jaterní testy	Méně časté
Zvýšení tělesné hmotnosti	Méně časté
* Na základě postmarketingového sledování.	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Porucha funkce jater

Byly hlášeny vzácné případy poruchy funkce jater (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 hodnocení 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 hladin aminotransferáz 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 inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE inhibitorem). 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 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 symptomy a laboratorní změny vymizely bez léčby po vysazení studijní medikace.

Léčba

V případě předávkování se doporučuje podpůrná 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 (DPP- 4), ATC kód: A10BH02

Vildagliptin patří do skupiny stimulátorů ostrůvků a je účinným a selektivním DPP-4 inhibítozem.

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 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.

Znamý 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 zaslepených, 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 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 zlepšuje regulaci glykemie, pokud je podáván formou monoterapie nebo v kombinaci s metforminem, derivátem sulfonylurey, a thiazolidindionem. Toto bylo hodnoceno klinicky relevantním snížením HbA_{1c} od výchozí hodnoty endpointu studie (viz Tabulka 2).

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

V 52týdenní dvojité zaslepené kontrolované studii snížil vildagliptin (50 mg dvakrát denně) výchozí hodnotu HbA_{1c} o -1% proti -1,6% 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 léčeni 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% s vildagliptinem a -1,48% pro rosiglitazon u pacientů při výchozí hodnotě 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% vzájemně).

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 (v dávce 50 mg dvakrát denně) srovnáván s pioglitazonem (30 mg jednou denně) u pacientů nedostatečně kompenzovaných na metforminu (průměrná denní dávka: 2020 mg). Průměrné snížení od výchozích hodnot HbA_{1c} 8,4% bylo -0,9% při přidání vildagliptinu k metforminu a -1,0% při přidání pioglitazonu k metforminu. U pacientů užívajících pioglitazon spolu s metforminem byl pozorován průměrný nárůst hmotnosti o 1,9 kg ve srovnání s 0,3 kg u těch pacientů, kteří užívali vildagliptin současně s metforminem.

V klinické studii trvající 2 roky byl vildagliptin (50 mg dvakrát denně) srovnáván s glimepiridem (až 6 mg/den – průměrná dávka po 2 letech: 4,6 mg) u pacientů léčených metforminem (průměrná denní dávka: 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 vildagliptinu (1,7%) ve srovnání se skupinou glimepiridu (16,2%). V době hodnocení (2 roky) byl HbA_{1c} v obou léčených skupinách podobný výchozím hodnotám a změny tělesné hmotnosti a rozdíly výskytu hypoglykemií trvaly.

V klinické studii trvající 52 týdnů byl vildagliptin (50 mg dvakrát denně) srovnáván s gliklazidem (průměrná denní dávka: 229,5 mg) u pacientů nedostatečně kompenzovaných na metforminu (dávka metforminu na začátku léčby 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 redukovaly 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% 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, 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 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, 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 ($\geq 1\,500$ 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% 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 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, dvojité 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 týdnů 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.

Pětiletá, multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená studie (VERIFY) byla vedena u pacientů s diabetem typu 2, s cílem zhodnotit vliv časně kombinované terapie vildagliptinem a metforminem (n = 998) oproti iniciační monoterapii metforminem ve standardním režimu podávání, následovaném kombinací s vildagliptinem (následná léčebná skupina) (n = 1 003) u nově diagnostikovaných pacientů s diabetem typu 2. Kombinovaný 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 $HbA_{1c} \geq 7\%$) vs monoterapie metforminem v léčbě pacientů bez předchozí léčby s diabetem typu 2 po dobu 5letého trvání studie (HR [95% CI]: 0,51 [0,45, 0,58]; $p < 0,001$). Incidence selhání počáteční léčby (hodnota $HbA_{1c} \geq 7\%$) byla 429 pacientů (43,6 %) v kombinované 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 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 2 Nejdůležitější výsledky účinnosti vildagliptinu v placebem kontrolovaných hodnocení s monoterapií a v hodnoceních přídatné kombinované terapie (primární účinnost ITT populace)

Studie s monoterapií kontrolované placebem	Průměrná výchozí hodnota u HbA_{1c} (%)	Průměr změn od výchozí hodnoty u 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)
* $p < 0,05$ srovnání proti placebu			
Studie s přídatnou/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 =	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)

136)			
Vildagliptin 50 mg dvakrát denně + metformin + glimepirid (n = 152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p< 0,05 srovnání proti placebo + komparátor			

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním přípravkem obsahujícím 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 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 přibližně 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 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%, 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 (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 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 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 otlačení na ocasu s odpovídajícími histopatologickými změnami byly 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

Laktosa

Natrium-stearyl-fumarát

Mikrokrystalická celulóza (PH102) (E460)

Sodná sůl kroskarmelosy (E468)

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/OPA-Al-PVC blistr

Velikost balení: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 nebo 336 tablet a vícečetné balení obsahuje 336 (3 balení po 112) tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G.L.Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

18/183/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 4. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 2. 2024