Sp. zn. sukls51387/2026

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Glypvilo 50 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé nebo téměř bílé až žlutavě bílé, kulaté tablety se zkosenými hranami, 8 mm v průměru.

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 denně účinnější než dávka 50 mg vildagliptinu podávána jednou denně.

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

Dávky vyšší než 100 mg se nedoporučují.

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

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 let)
U starších pacientů nejsou nutné úpravy dávky (viz také body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s lehkou 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 Glypvilo 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 přípravek Glypvilo podáván, včetně pacientů, kteří mají zvýšené hodnoty alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) > 3× nad horní hranicí normálu (ULN) před zahájením léčby (viz také body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Perorální podání
Přípravek Glypvilo může být podáván s jídlem nebo bez jídla (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

Obecné
Přípravek Glypvilo není substituentem inzulinu u pacientů, kteří vyžadují inzulin. Přípravek Glypvilo nemá být používán u pacientů s diabetem typu 1 nebo k léčbě diabetické ketoacidózy.

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

Porucha funkce jater
Přípravek Glypvilo nesmí být podáván pacientům s poruchou funkce jater, včetně pacientů, kteří mají zvýšené hodnoty ALT nebo AST > 3× 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 asymptomatičtí, bez klinických následků a výsledky funkčních jaterních testů se po vysazení léčby vrátily k normálním hodnotám. Funkční jaterní testy mají být provedeny před zahájením léčby přípravkem Glypvilo, aby byly známy jejich výchozí hodnoty. Funkční jaterní testy musí být během prvního roku léčby přípravkem Glypvilo monitorovány v tříměsíčních intervalech, dále pak pravidelně v průběhu léčby. Pacientům, u kterých se zjistí zvýšení hladin aminotransferáz, 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 změna(y) vrátí k normálním hodnotám. Pokud by zvýšení hladiny AST nebo ALT rovno nebo 3× vyšší než horní hranice normálu (ULN) přetrvávalo, doporučuje se léčbu přípravkem Glypvilo ukončit.

U pacientů, u kterých se objeví žloutenka nebo jiné známky naznačující poruchu funkce jater, musí být léčba přípravkem Glypvilo ukončena.

Po vysazení léčby přípravkem Glypvilo a normalizaci výsledků funkčních jaterních testů nesmí být léčba přípravkem Glypvilo 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 funkční třídou NYHA IV, a proto se jeho podávání těmto pacientům nedoporučuje.

Poruchy kůže
V neklinických studiích toxicity byly u opic hlášeny 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 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 známé tím, že způsobují hypoglykemii. 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.

Sodík
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 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 jedinců neprokázaly klinicky relevantní farmakokinetické interakce. Avšak tyto studie nebyly provedeny na cílové populaci.

Kombinace s amlodipinem, ramiprilem, valsartanem nebo simvastatinem
Studie lékových interakcí na zdravých jedincích byly provedeny s amlodipinem, ramiprilem, valsartanem a simvastatinem. V těchto studiích nebyly po 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, tyreoidální 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 známé. Z důvodu nedostatku údajů u člověka se přípravek Glypvilo během těhotenství nemá podávat.

Kojení
Není známo, zda se vildagliptin vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování vildagliptinu do mléka. Přípravek Glypvilo se v období kojení nemá podávat.

Fertilita
S přípravkem Glypvilo 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, nemají řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu
Údaje o bezpečnosti byly získány z randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií trvajících po dobu nejméně 12 týdnů u celkem 5 451 pacientů léčených vildagliptinem v denní dávce 100 mg (50 mg dvakrát denně). Z toho 4 622 pacientů dostávalo vildagliptin v monoterapii a 829 pacientů dostávalo placebo.

Většina nežádoucích účinků v těchto studiích byla lehkého a přechodného charakteru a nevyžadovala přerušení léčby. Nebyla zjištěna 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 zaslepených studiích jako monoterapii a přídatnou terapii, jsou uvedeny níže pro každou indikaci podle tříd orgánových systémů a absolutní frekvence. Frekvence jsou definovány jako velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 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 uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali vildagliptin v monoterapii nebo jako přídatnou léčbu v kontrolovaných klinických studiích a po uvedení na trh

Třídy orgánových systémů – nežádoucí účinek	**Frekvence**
Infekce and 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 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	
Artralgie	Časté
Myalgie	Časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	

Erektilní 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 zkušeností po uvedení na trh.	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Porucha funkce jater

Byly hlášeny vzácné případy poruchy funkce jater (včetně hepatitidy). V těchto případech byli pacienti obvykle asymptomatičtí, 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 délce trvání až 24 týdnů, byla incidence zvýšení hodnot ALT nebo AST ≥ 3× ULN (hodnoceno jako přítomnost zvýšení nejméně ve 2 po sobě jdoucích vyšetřeních nebo při poslední návštěvě) 0,2 % pro vildagliptin 50 mg jednou denně, 0,3 % pro vildagliptin 50 mg dvakrát denně a 0,2 % pro všechny komparátory. Tato zvýšení hladin aminotransferáz byla obvykle asymptomatická, neprogresivního charakteru a nebyla doprovázena cholestázou nebo žloutenkou.

Angioedém

Při podávání vildagliptinu byly hlášeny vzácné případy angioedému, výskyt byl srovnatelný s kontrolními skupinami. Větší množství případů bylo hlášeno, pokud byl vildagliptin podáván v kombinaci s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (inhibitory ACE). Většina případů byla lehkého charakteru a odezněla v průběhu pokračující léčby 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 užívajících placebo. Když byl přidán pioglitazon, vyskytla se hypoglykemie u 0,6 % pacientů léčených vildagliptinem a u 1,9 % pacientů užívajících placebo. Když byl přidán derivát sulfonylurey, vyskytla se hypoglykemie u 1,2 % pacientů léčených vildagliptinem a u 0,6 % pacientů užívajících placebo. Když byly přidány derivát sulfonylurey a metformin, vyskytla se hypoglykemie u 5,1 % pacientů léčených vildagliptinem a u 1,9 % pacientů užívajících placebo. 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: http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Informace týkající se předávkování vildagliptinem jsou omezené.

Symptomy
Informace o pravděpodobných 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 lehké a transientní parestezie, horečky, otoku a přechodného zvýšení hladin lipázy. Při dávce 600 mg se u jednoho jedince objevily otoky nohou a rukou a zvýšení hladin kreatinfosfokinázy (CPK), aspartátaminotransferázy (AST), C-reaktivního proteinu (CRP) a myoglobinu. U tří dalších jedinců se objevily otoky nohou a ve dvou případech s parestezií. Všechny symptomy a laboratorní abnormality vymizely bez léčby po vysazení zkoumaného léčivého přípravku.

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: léčiva k terapii diabetu, inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP-4), 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 (glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid) na lačno i po jídle.

Farmakodynamické účinky
Zvýšením endogenních hladin inkretinových hormonů zvyšuje vildagliptin senzitivitu beta-buněk ke glukóze s výsledným zlepšením sekrece glukózo-dependentního inzulinu. Léčba vildagliptinem 50-100 mg denně u pacientů s diabetem typu 2 signifikantně zlepšuje markery funkce beta-buněk včetně HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), poměr proinzulinu a inzulinu a měření citlivosti funkce beta-buněk na opakované toleranční testy. U nediabetických jedinců (s normální glykemií) vildagliptin nestimuluje sekreci inzulinu, ani nesnižuje hladiny glukózy.

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

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost
Více než 15 000 pacientů s diabetem typu 2 se účastnilo dvojitě zaslepených, placebem nebo aktivně kontrolovaných klinických studií, kdy doba léčby trvala až více než 2 roky. V těchto studiích byl vildagliptin podáván více než 9 000 pacientů 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 ≥ 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 kontrolován jinými antidiabetiky.

Souhrnně, vildagliptin zlepšuje regulaci glykemie, pokud je podáván formou monoterapie nebo v kombinaci s metforminem, derivátem sulfonylurey, a thiazolidindionem, měřeno klinicky relevantním snížením hladiny HbA1c od výchozí hodnoty endpointu studie (viz Tabulka 2).

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

V 52týdenní dvojitě zaslepené kontrolované studii snížil vildagliptin (50 mg dvakrát denně) výchozí hodnotu HbA1c o -1 % proti -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 účinků ve srovnání s těmi, kteří byli léčeni 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 % pro vildagliptin a -1,48 % pro rosiglitazon u pacientů při výchozí hodnotě HbA1c 8,7 %. U pacientů, kteří dostávali rosiglitazon, bylo zaznamenáno 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 % resp. 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 hladiny HbA1c -0,5 % u vildagliptinu a -0,6 % u gliklazidu, z průměrné výchozí hodnoty HbA1c 8,6 %. Nebylo dosaženo statistické non-inferiority. Vildagliptin byl spojen s menším počtem hypoglykemických příhod (0,7 %) než gliklazid (1,7 %).

Ve 24týdenní studii byl vildagliptin (50 mg dvakrát denně) porovnáván s pioglitazonem (30 mg jednou denně) u pacientů nedostatečně kompenzovaných na metforminu (průměrná denní dávka: 2 020 mg). Průměrné snížení od 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 tělesné 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) 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 hodnot HbA1c -0,4 % při přidání vildagliptinu k metforminu a -0,5 % při přidání glimepiridu k metforminu, z průměrné 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 (2 roky) byla hodnota HbA1c v obou léčených skupinách podobná výchozím hodnotám a změny tělesné hmotnosti a rozdíly výskytu hypoglykemií přetrvávaly.

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 hodnot HbA1c -0,81 % při přidání vildagliptinu k metforminu (průměrná výchozí hodnota HbA1c 8,4 %) a -0,85 % při přidání gliklazidu k metforminu (průměrná 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 snížily hodnotu 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 % z průměrné výchozí hodnoty HbA1c 8,6 %. Snížení hodnoty HbA1c pozorované u pacientů s výchozí hodnotou ≥10,0 % bylo větší.

Ve 24týdenní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii byl hodnocen léčebný účinek vildagliptinu 50 mg jednou 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 hladinu HbA1c, v porovnání s placebem (rozdíl -0,53 %) z průměrné výchozí hodnoty 7,9 %. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin vildagliptin významně snižoval hladinu HbA1c, v porovnání s placebem (rozdíl -0,56 %) z průměrné výchozí hodnoty 7,7 %.

24týdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie byla provedena u 318 pacientů s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost vildagliptinu (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 hodnotu HbA1c v porovnání s placebem. Průměrné placebem korigované snížení hladiny HbA1c bylo -0,76 % z průměrné výchozí hodnoty 8,8 %.

24týdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie byla provedena u 449 pacientů s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost vildagliptinu (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 hodnotu HbA1c v porovnání s placebem. V celkové populaci bylo placebem korigované průměrné snížení hladiny HbA1c -0,72 % z průměrné výchozí hodnoty 8,8 %. V podskupině léčené inzulinem se současným užíváním metforminu bylo placebem korigované průměrné snížení hladiny 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 % ve skupině s placebem. U pacientů užívajících vildagliptin nebyl zaznamenán téměř žádný nárůst tělesné hmotnosti (+0,2 kg), zatímco u pacientů užívajících placebo byl zaznamenán úbytek tělesné hmotnosti (-0,7 kg).

V další 24týdenní studii u pacientů s pokročilejším diabetem typu 2, který není odpovídajícím způsobem kompenzován inzulinem (krátkodobě působícím a dlouhodobě působícím, průměrná dávka inzulinu 80 IU/den), bylo průměrné snížení hodnoty HbA1c u vildagliptinu (50 mg dvakrát denně) přidaného k inzulinu statisticky významně větší než u placeba s inzulinem (0,5 % oproti 0,2 %). Četnost výskytu hypoglykemie byla nižší u skupiny s vildagliptinem než ve skupině s placebem (22,9 % oproti 29,6 %).

V 52týdenní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené studii, provedené u pacientů s diabetem typu 2 a městnavým srdečním selháním (funkční třída NYHA 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 třídy NYHA 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 hodnotu 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 hladiny 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, dvojitě zaslepená studie (VERIFY) byla provedena u pacientů s diabetem typu 2, s cílem zhodnotit vliv časné kombinované terapie vildagliptinem a metforminem (n = 998) oproti iniciální monoterapii metforminem ve standardním režimu podávání, následované 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 HbA1c ≥ 7%) oproti monoterapii metforminem u dosud neléčených pacientů 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 HbA1c ≥ 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 až 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 [Mantelovo-Haenszelovo 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 (stejné 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 kontrolovaných studií s monoterapií a ve studiích přídatné kombinované terapie (primární účinnost ITT populace)

Studie monoterapie kontrolované placebem	**Průměrná výchozí hodnota HbA1c (%)**	**Průměrná změna od výchozí hodnoty HbA1c (%) v týdnu 24**	**Placebem-korigovaná průměrná změna hodnoty 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 přídatné/kombinované léčby			
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 + komparátoru

Pediatrická populace
Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s vildagliptinem 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 je 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 přípravek Glypvilo může být podáván s jídlem nebo nalačno. Absolutní biologická dostupnost je 85 %.

Distribuce
Vazba vildagliptinu na plazmatické proteiny 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 člověka, představuje 69 % dávky. Hlavní metabolit (LAY 151) je farmakologicky inaktivní, je výsledkem hydrolýzy kyanoskupiny 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 jedním z hlavních orgánů přispívajících k hydrolýze vildagliptinu na jeho hlavní inaktivní metabolit LAY 151. Na základě studií *in vivo* na potkanech s deficitem DPP-4 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 byla ovlivněna souběžně podávanými léky, které jsou inhibitory a/nebo induktory CYP 450. Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že vildagliptin neinhibuje/neindukuje enzymy CYP 450. Proto není pravděpodobné, že by vildagliptin ovlivňoval metabolickou clearance souběžně podávaných léků metabolizovaných enzymy CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4/5.

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 intravenózním podání zdravým jedincům je 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 přibližně proporcionálně v závislosti na dávce.

Charakteristiky u zvláštních skupin pacientů
Pohlaví
U zdravých mužů a žen v širokém rozmezí věku a body mass indexu (BMI) nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice vildagliptinu. Inhibice DPP-4 vildagliptinem není pohlavím ovlivněna.

Starší pacienti
U zdravých starších jedinců (≥ 70 let) 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 let). Tyto změny však nejsou považovány za klinicky významné. Inhibice DPP-4 vildagliptinem není ovlivněna věkem.

Porucha funkce jater
Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku vildagliptinu byl studován u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater, skóre dle Childa a Pugha (rozmezí od 6 pro lehkou do 12 pro těžkou) ve srovnání se zdravými jedinci. Po jedné dávce pacientům s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater byla expozice vildagliptinu snížena (20 %, resp. 8 %), zatímco u pacientů s 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 (lehká: 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 lehkou poruchou 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 lehkou poruchou 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 rozsahu eliminován hemodialýzou (3 % po 3–4hodinové hemodialýze, iniciované 4 hodiny po podání dávky).

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

U potkanů a myší 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 myší (142násobek expozice u člověka) nebyl pozorován žádný účinek.

U psů byly pozorovány gastrointestinální symptomy, především řídká stolice, mukoidní stolice, průjem a při vyšších 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 na potkanech neodhalily zhoršení fertility, reprodukční schopnosti ani časného embryonálního vývoje způsobené vildagliptinem. Embryofetální toxicita byla hodnocena u potkanů a králíků. U potkanů byla pozorována zvýšená incidence volných žeber spojená se sníženou tělesnou hmotností matek, přičemž dávky do 75 mg/kg (10násobek expozice u člověka) neměly žádný účinek. Snížení hmotnosti plodů a změny na skeletu indikující opožděný vývoj byly pozorovány u králíků pouze při závažné toxicitě pro matky, přičemž 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 na potkanech při perorálních dávkách až 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 při 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), v uvedeném pořadí, nevyvolaly žádné takové změny. Zvýšená incidence těchto nádorů u myší není považována za reprezentativní a signifikantní riziko pro člověka na základě chybějící genotoxicity vildagliptinu a jeho hlavních metabolitů, výskytu nádorů pouze u jednoho druhu a vysokého stupně systémové expozice, při kterém byly nádory pozorovány.

Ve 13týdenní studii toxicity na makacích jávských byly při dávce ≥ 5 mg/kg/den zaznamenány kožní léze. Tyto byly shodně lokalizované na koncových částech těla (ruce, nohy, uši, ocas). Při dávce 5 mg/kg/den (přibližně ekvivalentní 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 vředy na ocasu s odpovídajícími histopatologickými změnami byly zaznamenány při dávkách ≥ 20 mg/kg/den (přibližně 3násobek AUC expozice při dávce 100 mg u člověka). Nekrotické léze na ocasu byly pozorovány při dávce ≥ 80 mg/kg/den. Kožní léze nebyly u opic léčených dávkou 160 mg/kg/den během 4týdenního období regenerace reverzibilní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)
Velmi nízkoviskózní hyprolosa
Částečně substituovaná hyprolosa
Mikrokrystalická celulosa
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Natrium-stearyl-fumarát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (OPA/Al/PVC//Al fólie): 28, 30, 56, 60, 90, 112 a 180 tablet, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

18/891/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 5. 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 25. 10. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 2. 2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).