

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Tutecvi 50 mg  
tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 50 mg vildagliptínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 47 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biela až sivobiela okrúhla plochá tableta (s priemerom približne 8,1 mm) s označením „VLD“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Vildagliptín je indikovaný ako prídavná liečba k diéte a telesnej aktivite na zlepšenie glykemickej kompenzácie u dospelých s diabetes mellitus 2. typu:

- ako monoterapia u pacientov, u ktorých metformín nie je vhodný pre kontraindikácie alebo intoleranciu.
- v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetu, vrátane inzulínu, ak tieto neposkytujú dostatočnú glykemickú kompenzáciu (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1 pre dostupné údaje o rôznych kombináciách).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### *Dospelí*

Pri použití ako monoterapia v kombinácii s metformínom, v kombinácii s tiazolidíndiónovým antidiabetikom, v kombinácii s metformínom a sulfonylmočovinovým antidiabetikom alebo v kombinácii s inzulínom (s metformínom alebo bez neho) je odporúčaná denná dávka vildagliptínu 100 mg, ktorá sa podáva ako jedna dávka 50 mg ráno a jedna dávka 50 mg večer.

Pri duálnej kombinácii so sulfonylmočovinovým antidiabetikom je odporúčaná dávka vildagliptínu 50 mg raz denne podávaná ráno. U tejto populácie pacientov nebolo 100 mg vildagliptínu denne účinnejších ako 50 mg vildagliptínu raz denne.

Pri použití v kombinácii so sulfonylmočovinovým antidiabetikom sa má zvážiť nižšia dávka sulfonylmočovinového antidiabetika, aby sa znížilo riziko hypoglykémie.

Dávky vyššie ako 100 mg sa neodporúčajú.

Ak sa vynechá dávka Tutecvi, má sa užiť ihneď, len čo si pacient spomenie. Dvojitá dávka sa nemá užiť v tom istom dni.

Bezpečnosť a účinnosť vildagliptínu ako perorálnej liečby v trojkombinácii s metformínom a tiazolidíndiónovým antidiabetikom sa nestanovili.

#### Ďalšie informácie o osobitných skupinách pacientov

##### *Starší ľudia (≥ 65 rokov)*

Úprava dávky nie je potrebná u starších pacientov (pozri tiež časti 5.1 a 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $\geq 50$  ml/min). U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s terminálnym ochorením obličiek (ESRD) je odporúčaná dávka Tutecvi 50 mg raz denne (pozri tiež časti 4.4, 5.1 a 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

Tutecvi sa nemá používať u pacientov s poruchou funkcie pečene vrátane pacientov, ktorých hodnoty alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) pred liečbou sú  $> 3$ -násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (ULN, upper limit of normal) (pozri tiež časti 4.4 a 5.2).

##### *Pediatrická populácia*

Tutecvi sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich ( $< 18$  rokov). Bezpečnosť a účinnosť Tutecvi u detí a dospievajúcich ( $< 18$  rokov) neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje (pozri tiež časť 5.1).

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tutecvi možno užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri tiež časť 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Všeobecné

Tutecvi nie je náhrada inzulínu u pacientov, ktorí potrebujú inzulín. Tutecvi sa nemá používať u pacientov s diabetes mellitus 1. typu alebo na liečbu diabetickej ketoacidózy.

#### Porucha funkcie obličiek

Skúsenosti u hemodialyzovaných pacientov s ESRD sú obmedzené. Preto sa má Tutecvi u týchto pacientov používať s opatnosťou (pozri tiež časti 4.2, 5.1 a 5.2).

#### Porucha funkcie pečene

Tutecvi sa nemá používať u pacientov s poruchou funkcie pečene vrátane pacientov, ktorých hodnoty ALT alebo AST pred liečbou sú  $> 3$ -násobok ULN (pozri aj časti 4.2 a 5.2).

#### Monitorovanie pečeňových enzýmov

Zaznamenali sa zriedkavé prípady dysfunkcie pečene (vrátane hepatitídy). Pacienti v týchto prípadoch boli spravidla asymptomatickí bez klinických následkov a výsledky testov funkcie pečene sa po ukončení liečby vrátili na normálne hodnoty. Testy funkcie pečene sa majú vykonať pred začatím liečby Tutecvi, aby sa zistila ich východisková hodnota u pacienta. Funkcia pečene sa má kontrolovať počas liečby týmto liekom v trojmesačných intervaloch počas prvého roka a následne v pravidelných intervaloch. U pacientov, u ktorých sa zvýšia hladiny aminotransferáz, sa má nález potvrdiť ďalším hodnotením funkcie pečene, po ktorom majú nasledovať časté testy funkcie pečene až do návratu abnormality na normálnu hodnotu. Ak pretrváva zvýšenie AST alebo ALT na 3-násobok ULN alebo viac, odporúča sa ukončiť liečbu Tutecvi.

Pacienti, u ktorých vznikne žltacka alebo iné prejavy poukazujúce na dysfunkciu pečene, majú Tutecvi vysadiť.

Po ukončení liečby Tutecvi a návratu testov funkcie pečene na normálne hodnoty sa liečba týmto liekom nemá znovu začať.

### Srdcové zlyhávanie

Klinické skúšanie vildagliptínu u pacientov s funkčnou triedou I-III podľa New York Heart Association (NYHA) ukázalo, že liečba vildagliptínom sa nespájala so zmenou funkcie ľavej komory alebo zhoršením už prítomného kongestívneho zlyhávania srdca (CHF, congestive heart failure) oproti placebo. Klinické skúsenosti u pacientov s funkčnou triedou III podľa NYHA liečených vildagliptínom sú stále obmedzené a výsledky sú nejednoznačné (pozri časť 5.1).

Nie sú skúsenosti s použitím vildagliptínu v klinických skúšaniach u pacientov s funkčnou triedou IV podľa NYHA, preto sa jeho použitie u týchto pacientov neodporúča.

### Ochorenia kože

Kožné lézie vrátane pľuzgierov a ulcerácie sa zaznamenali na končatinách opíc v neklinických toxikologických štúdiách (pozri časť 5.3). Hoci sa zvýšená incidencia kožných lézií nepozorovala v klinických skúšaniach, skúsenosti u pacientov s diabetickými kožnými komplikáciami boli obmedzené.

Okrem toho boli po uvedení na trh hlásené bulózne a exfoliatívne kožné lézie. Preto sa v súlade s rutinnou starostlivosťou o diabetického pacienta odporúča sledovať ochorenia kože, ako je tvorba pľuzgierov alebo ulcerácia.

### Akútna pankreatitída

Použitie vildagliptínu sa spájalo s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. Pacientov je potrebné informovať o charakteristických príznakoch akútnej pankreatitídy.

Pri podozrení na pankreatitídu sa má Tutecvi vysadiť; ak sa akútna pankreatitída potvrdí, Tutecvi sa nemá znova podávať. Opatrnosť je potrebná u pacientov s akútnou pankreatitídou v anamnéze.

### Hypoglykémia

Je známe, že sulfonylmočovínové antidiabetiká vyvolávajú hypoglykémiu. U pacientov, ktorí dostávajú vildagliptín v kombinácii so sulfonylmočovínovým antidiabetikom, môže byť riziko hypoglykémie. Preto sa môže zväziť nižšia dávka sulfonylmočovínového antidiabetika, aby sa znížilo riziko hypoglykémie.

### Tutecvi obsahuje laktózu

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Vildagliptín má nízky potenciál pre interakcie so súbežne podávanými liekmi. Keďže vildagliptín nie je substrát enzýmu cytochrómu P (CYP) 450 a neinhibuje ani neindukuje enzýmy CYP 450, nie je pravdepodobné, že bude interagovať s liečivami, ktoré sú substrátmi, inhibítormi alebo induktormi týchto enzýmov.

### Kombinácia s pioglitazónom, metformínom a glyburidom

Výsledky štúdií vykonaných s týmito perorálnymi antidiabetikami neukázali žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie.

### Digoxín (substrát Pgp), warfarín (substrát CYP2C9)

Klinické štúdie vykonané so zdravými osobami neukázali žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie. Toto sa však nestanovilo u cieľovej populácie.

### Kombinácia s amlodipínom, ramiprilom, valsartanom alebo simvastatínom

Štúdie liekových interakcií u zdravých osôb sa vykonali s amlodipínom, ramiprilom, valsartanom a simvastatínom. V týchto štúdiách sa nepozorovali žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie po súbežnom podaní s vildagliptínom.

### Kombinácia s inhibítormi ACE

U pacientov súbežne užívajúcich inhibítory ACE môže byť zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.8).

Tak ako pri iných perorálnych antidiabetikách, hypoglykemický účinok vildagliptínu môžu oslabiť niektoré liečivá vrátane tiazidov, kortikosteroidov, hormónov štítnej žľazy a sympatomimetík.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití vildagliptínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Vzhľadom na chýbajúce údaje u ľudí sa vildagliptín nemá užívať počas gravidity.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa vildagliptín vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách ukázali vylučovanie vildagliptínu do mlieka. Vildagliptín sa nemá používať počas dojčenia.

### Fertilita

Štúdie o účinku vildagliptínu na fertilitu ľudí sa nevykonali (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, u ktorých sa ako nežiaduca reakcia vyskytnú závraty, nemajú viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Súhrn profilu bezpečnosti

Údaje o bezpečnosti sa získali od celkovo 5 451 pacientov, ktorí dostávali vildagliptín v dennej dávke 100 mg (50 mg dvakrát denne) v randomizovaných dvojito zaslepených placebom kontrolovaných skúšaníach trvajúcich najmenej 12 týždňov. Z týchto pacientov 4 622 pacientov dostávalo vildagliptín ako monoterapiu a 829 pacientov dostávalo placebo.

Väčšina nežiaducich reakcií v týchto klinických skúšaníach bola mierna a prechodná a nevyžiadala si ukončenie liečby. Nezistila sa žiadna súvislosť medzi nežiaducimi reakciami a vekom, etnickou príslušnosťou, trvaním expozície alebo dennou dávkou. U pacientov užívajúcich vildagliptín súbežne so sulfonylureovým antidiabetikom a inzulínom sa hlásila hypoglykémia. Pri používaní vildagliptínu sa hlásilo riziko akútnej pankreatitídy (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali vildagliptín v dvojito zaslepených klinických skúšaníach ako monoterapiu a prídavnú terapiu, sú uvedené nižšie pre každú indikáciu podľa triedy orgánových systémov a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali vildagliptín ako monoterapiu alebo ako prídavnú terapiu v kontrolovaných klinických skúšaníach a zo skúseností po uvedení na trh**

<b>Trieda orgánových systémov – nežiaduca reakcia</b>	<b>Frekvencia</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	
Nazofaryngitída	Veľmi časté
Infekcia horných dýchacích ciest	Časté
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Hypoglykémia	Menej časté
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Závraty	Časté
Bolesť hlavy	Časté
Tremor	Časté
<b>Poruchy oka</b>	
Rozmazané videnie	Časté
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Zápcha	Časté
Nauzea	Časté
Gastroezofágová refluxná choroba	Časté
Hnačka	Časté
Bolesť brucha vrátane hornej časti	Časté
Vracanie	Časté
Flatulencia	Menej časté
Pankreatitída	Zriedkavé
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Hepatitída	Neznáme*
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Nadmerné potenie	Časté
Vyrážka	Časté
Pruritus	Časté
Dermatitída	Časté
Urtikária	Menej časté
Exfoliatívne a bulózne kožné lézie vrátane bulózneho pemfigoidu	Neznáme*

<b>Trieda orgánových systémov – nežiaduca reakcia</b>	<b>Frekvencia</b>
Kožná vaskulitída	Neznáme*
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Artralgia	Časté
Myalgia	Časté
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	
Erektálna dysfunkcia	Menej časté
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Asténia	Časté
Periférny edém	Časté
Únava	Menej časté
Triaška	Menej časté
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Abnormálne testy funkcie pečene	Menej časté
Zvýšenie telesnej hmotnosti	Menej časté
* na základe skúseností po uvedení na trh.	

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Porucha funkcie pečene*

Zaznamenali sa zriedkavé prípady dysfunkcie pečene (vrátane hepatitídy). Pacienti v týchto prípadoch boli spravidla asymptomatickí bez klinických následkov a výsledky testov funkcie pečene sa po ukončení liečby vrátili na normálne hodnoty. Podľa údajov z kontrolovaných klinických skúšaní monoterapie a prídavnej terapie trvajúcich až 24 týždňov bola incidencia zvýšenia ALT alebo AST  $\geq$  3-násobok ULN (hodnotené ako prítomné pri najmenej 2 po sebe nasledujúcich meraniach alebo pri záverečnej návšteve počas liečby) 0,2 % pri 50 mg vildagliptínu raz denne, 0,3 % pri 50 mg vildagliptínu dvakrát denne a 0,2 % pri všetkých komparátoroch. Tieto zvýšenia aminotransferáz boli spravidla asymptomatické, neprogredujúce a nespájali sa s cholestázou alebo žltackou.

#### *Angioedém*

Pri vildagliptíne boli hlásené zriedkavé prípady angioedému s výskytom podobným ako v kontrolných skupinách. Vyšší podiel prípadov bol hlásený, keď sa vildagliptín podával v kombinácii s inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (inhibitor ACE). Väčšina udalostí bola mierna čo do závažnosti a zmizla pri pokračujúcej liečbe vildagliptínom.

#### *Hypoglykémia*

Hypoglykémia bola menej častá, keď sa vildagliptín (0,4 %) používal ako monoterapia v porovnávacích kontrolovaných skúšaní monoterapie s aktívnym komparátorom alebo placebom (0,2 %). Nehlásili sa žiadne ťažké alebo závažné prípady hypoglykémie. Keď sa liek používal ako prídavná liečba k metformínu, hypoglykémia sa vyskytla u 1 % pacientov liečených vildagliptínom a u 0,4 % pacientov liečených placebom. Po pridaní pioglitazónu sa hypoglykémia vyskytla u 0,6 % pacientov liečených vildagliptínom a u 1,9 % pacientov liečených placebom. Po pridaní sulfonylureového antidiabetika, hypoglykémia sa vyskytla u 1,2 % pacientov liečených vildagliptínom a u 0,6 % pacientov liečených placebom. Po pridaní sulfonylureového antidiabetika a metformínu sa hypoglykémia vyskytla u 5,1 % pacientov liečených vildagliptínom a u 1,9 % pacientov liečených placebom. U pacientov užívajúcich vildagliptín v kombinácii s inzulínom bola incidencia hypoglykémie 14 % pri vildagliptíne a 16 % pri placebe.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

Informácie o predávkovaní vildagliptínom sú obmedzené.

### Príznaky

Informácie o pravdepodobných príznakoch predávkovania sa získali v štúdiu tolerancie pri zvyšujúcich sa dávkach u zdravých osôb, ktorým sa podával vildagliptín počas 10 dní. Pri 400 mg sa vyskytli tri prípady svalovej bolesti a jednotlivé prípady miernej a prechodnej parestézie, horúčky, edému a prechodného zvýšenia hladiny lipázy. Pri 600 mg sa u jednej osoby vyskytol edém nôh a rúk, ako aj zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy (CPK), aspartátaminotransferázy (AST), C-reaktívneho proteínu (CRP) a myoglobínu. U troch ďalších osôb sa vyskytol edém nôh, z toho v dvoch prípadoch s parestéziou. Všetky príznaky a laboratórne abnormality ustúpili bez liečby po vysadení skúšaného lieku.

### Liečba

V prípade predávkovania sa odporúča podporná liečba. Vildagliptín sa nedá odstrániť hemodialýzou. Avšak hlavný metabolit hydrolyzy (LAY 151) možno odstrániť hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiabetiká, inhibítory dipeptidyl 4 (DPP-4) peptidázy, ATC kód: A10BH02

Vildagliptín, ktorý patrí do triedy stimulátorov buniek Langerhansových ostrovčiek, je účinný a selektívny inhibítor DPP-4.

### Mechanizmus účinku

Podávanie vildagliptínu má za následok rýchlu a úplnú inhibíciu aktivity DPP-4, čo spôsobuje nalačno aj postprandiálne zvýšenie endogénnej hladiny inkretínových hormónov GLP-1 (glukagónu podobný peptid 1) a GIP (glukózodependentný inzulínotropný polypeptid).

### Farmakodynamické účinky

Zvyšovaním endogénnej hladiny týchto inkretínových hormónov vildagliptín zvyšuje citlivosť betabuniek na glukózu, čo vedie k lepšej sekrécii inzulínu závislej od glukózy. Liečba 50-100 mg vildagliptínu denne u pacientov s diabetom 2. typu významne zlepšila markery funkcie betabuniek vrátane HOMA- $\beta$  (hodnotenie podľa modelu homeostázy- $\beta$ ), pomeru proinzulínu k inzulínu a mieru schopnosti betabuniek reagovať pri teste tolerancie jedla s častými odbermi. U osôb bez diabetu (s normálnou glykémiou) vildagliptín nestimuluje sekréciu inzulínu, ani neznižuje hladinu glukózy.

Zvyšovaním hladiny endogénneho GLP-1 vildagliptín zvyšuje aj citlivosť alfabuniek na glukózu, čo vedie k sekrécii glukagónu, ktorá je viac úmerná glukóze.

Výraznejšie zvýšenie pomeru inzulín/glukagón pri hyperglykémii spôsobené vyššou hladinou inkretínových hormónov má za následok pokles tvorby glukózy v pečeni nalačno a postprandiálne, čo vedie k zníženiu glykémie.

Známy účinok zvýšenej hladiny GLP-1 spôsobujúci spomalené vyprázdňovanie žalúdka sa pri liečbe vildagliptínom nepozoruje.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Viac ako 15 000 pacientov s diabetom 2. typu sa zúčastnilo na dvojito zaslepených, placebom alebo účinnou látkou kontrolovaných klinických skúšaniach, v ktorých liečba trvala viac ako 2 roky. V týchto klinických skúšaniach sa vildagliptín podával viac ako 9 000 pacientom v denných dávkach 50 mg raz denne, 50 mg dvakrát denne alebo 100 mg raz denne. Viac ako 5 000 pacientov a viac ako 4 000 pacientok dostávalo 50 mg vildagliptínu raz denne alebo 100 mg denne. Viac ako 1900 pacientov, ktorí dostávali 50 mg vildagliptínu raz denne alebo 100 mg denne, bolo vo veku  $\geq 65$  rokov. V týchto klinických skúšaniach sa vildagliptín podával ako monoterapia pacientom s diabetom 2. typu, ktorí predtým neužívali žiadne lieky, alebo v kombinácii pacientom, ktorých diabetes nebol dostatočne kompenzovaný inými antidiabetikami.

Vildagliptín celkovo zlepšil glykemickú kompenzáciu, keď sa podával ako monoterapia alebo keď sa používal v kombinácii s metformínom, sulfonylureovým antidiabetikom a tiazolidindiónovým antidiabetikom, čo sa stanovilo na základe klinicky významného poklesu HbA<sub>1c</sub> na konci klinického skúšania oproti východiskovej hodnote (pozri Tabuľku 2).

V klinických skúšaniach bola miera zníženia HbA<sub>1c</sub> pri vildagliptíne väčšia u pacientov s vyššou východiskovou hodnotou HbA<sub>1c</sub>.

V dvojito zaslepenom, kontrolovanom klinickom skúšaní trvajúcom 52 týždňov, v ktorom vildagliptín (50 mg dvakrát denne) znížil východiskovú hodnotu HbA<sub>1c</sub> o -1 % v porovnaní s -1,6 % pri metformíne (titrovanom na 2 g/deň), sa nedosiahla štatistická noninferiorita. Pacienti liečení vildagliptínom hlásili významne nižšiu incidenciu gastrointestinálnych nežiaducich reakcií v porovnaní s pacientmi liečenými metformínom.

V dvojito zaslepenom, kontrolovanom klinickom skúšaní trvajúcom 24 týždňov sa porovnával vildagliptín (50 mg dvakrát denne) s rosiglitazónom (8 mg raz denne). Priemerné zníženie bolo -1,20 % pri vildagliptíne a -1,48 % pri rosiglitazóne u pacientov s priemernou východiskovou hodnotou HbA<sub>1c</sub> 8,7 %. Pacienti, ktorí dostávali rosiglitazón, zaznamenali priemerné zvýšenie telesnej hmotnosti (+1,6 kg), zatiaľ čo u pacientov, ktorí dostávali vildagliptín, nedošlo k zvýšeniu telesnej hmotnosti (-0,3 kg). Incidencia periférneho edému bola nižšia v skupine vildagliptínu ako v skupine rosiglitazónu (2,1 % oproti 4,1 %).

V klinickom skúšaní trvajúcom 2 roky sa vildagliptín (50 mg dvakrát denne) porovnával s gliklazidom (do 320 mg/deň). Po dvoch rokoch priemerné zníženie HbA<sub>1c</sub> bolo -0,5 % pri vildagliptíne a -0,6 % pri gliklazide oproti priemernej východiskovej hodnote HbA<sub>1c</sub> 8,6 %. Štatistická noninferiorita sa nedosiahla. Vildagliptín sa spájal s menším počtom hypoglykemických udalostí (0,7 %) ako gliklazid (1,7 %).

V klinickom skúšaní trvajúcom 24 týždňov sa vildagliptín (50 mg dvakrát denne) porovnával s pioglitazónom (30 mg raz denne) u pacientov nedostatočne kompenzovaných metformínom (priemerná denná dávka: 2020 mg). Priemerné zníženie HbA<sub>1c</sub> oproti východiskovej hodnote 8,4 % bolo -0,9 % pri vildagliptíne pridanom k metformínu a -1,0 % pri pioglitazóne pridanom k metformínu. Priemerné zvýšenie telesnej hmotnosti +1,9 kg sa pozorovalo u pacientov, ktorí dostávali pioglitazón pridaný k metformínu, v porovnaní s +0,3 kg u pacientov, ktorí dostávali vildagliptín pridaný k metformínu.

V klinickom skúšaní trvajúcom 2 roky sa vildagliptín (50 mg dvakrát denne) porovnával s glimepiridom (do 6 mg/deň – priemerná dávka po 2 rokoch: 4,6 mg) u pacientov liečených metformínom (priemerná denná dávka: 1894 mg). Po 1 roku bolo priemerné zníženie HbA<sub>1c</sub> pri vildagliptíne pridanom k metformínu -0,4 % a pri glimepiride pridanom k metformínu -0,5 % oproti priemernej východiskovej hodnote HbA<sub>1c</sub> 7,3 %. Zmena telesnej hmotnosti bola pri vildagliptíne -0,2 kg oproti +1,6 kg pri glimepiride. Incidencia hypoglykémie bola významne nižšia v skupine vildagliptínu (1,7 %) ako v skupine glimepiridu (16,2 %). V koncovom bode štúdie (2 roky) bol HbA<sub>1c</sub> podobný ako východiskové hodnoty v oboch skupinách liečby a pretrvávali zmeny telesnej hmotnosti a rozdiely v hypoglykémii.



V klinickom skúšaní trvajúcom 52 týždňov sa vildagliptín (50 mg dvakrát denne) porovnával s gliklazidom (priemerná denná dávka: 229,5 mg/deň) u pacientov nedostatočne kompenzovaných metformínom (východisková dávka metformínu 1928 mg/deň). Po 1 roku priemerné zníženie HbA<sub>1c</sub> bolo -0,81 % pri vildagliptíne pridanom k metformínu (priemerná východisková hodnota HbA<sub>1c</sub> 8,4 %) a -0,85 % pri gliklazide pridanom k metformínu (priemerná východisková hodnota HbA<sub>1c</sub> 8,5 %); dosiahla sa štatistická noninferiorita (95 % IS -0,11 – 0,20). Zmena telesnej hmotnosti bola pri vildagliptíne +0,1 kg v porovnaní so zvýšením hmotnosti +1,4 kg pri gliklazide.

V klinickom skúšaní trvajúcom 24 týždňov sa vyhodnotila účinnosť pevnej kombinácie dávok vildagliptínu a metformínu (postupne titrovanej na dávku 50 mg/500 mg dvakrát denne alebo 50 mg/1000 mg dvakrát denne) ako začiatkovej liečby u pacientov, ktorí dovtedy nedostávali žiadne lieky. Vildagliptín/metformín 50 mg/1000 mg dvakrát denne znížil HbA<sub>1c</sub> o -1,82 %, vildagliptín/metformín 50 mg/500 mg dvakrát denne o -1,61 %, metformín 1000 mg dvakrát denne o -1,36 % a vildagliptín 50 mg dvakrát denne o -1,09 % oproti priemernej východiskovej hodnote HbA<sub>1c</sub> 8,6 %. Pokles HbA<sub>1c</sub> pozorovaný u pacientov s východiskovou hodnotou  $\geq 10,0$  % bol väčší.

Vykonalo sa multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie trvajúce 24 týždňov na vyhodnotenie účinku liečby vildagliptínom 50 mg raz denne v porovnaní s placebom u 515 pacientov s diabetom 2. typu a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (N=294) alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (N=221). Na začiatku klinického skúšania bolo 68,8 % pacientov so stredne závažnou a 80,5 % so závažnou poruchou funkcie obličiek liečených inzulínom (priemerná denná dávka 56 jednotiek a 51,6 jednotiek). U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek vildagliptín v porovnaní s placebom významne znížil HbA<sub>1c</sub> (rozdiel -0,53 %) oproti východiskovej hodnote 7,9 %. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek vildagliptín v porovnaní s placebom významne znížil HbA<sub>1c</sub> (rozdiel -0,56 %) oproti východiskovej hodnote 7,7 %.

Randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie trvajúce 24 týždňov sa vykonalo s 318 pacientmi na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti vildagliptínu (50 mg dvakrát denne) v kombinácii s metformínom ( $\geq 1500$  mg denne) a glimepiridom ( $\geq 4$  mg denne). Vildagliptín v kombinácii s metformínom a glimepiridom významne znížil HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s placebom. Priemerné zníženie korigované placebom oproti priemernej východiskovej hodnote HbA<sub>1c</sub> 8,8 % bolo -0,76 %.

Randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie trvajúce 24 týždňov sa vykonalo so 449 pacientmi na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti vildagliptínu (50 mg dvakrát denne) v kombinácii so stabilnou dávkou bazálneho alebo predmiešaného inzulínu (priemerná denná dávka 41 jednotiek) so súbežne používaným metformínom (N=276), alebo bez neho (N=173). Vildagliptín v kombinácii s inzulínom významne znížil HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s placebom. Priemerné zníženie korigované placebom oproti priemernej východiskovej hodnote HbA<sub>1c</sub> 8,8 % v celkovej populácii bolo -0,72 %. V podskupinách liečených inzulínom so súbežne podávaným metformínom bolo priemerné zníženie HbA<sub>1c</sub> korigované placebom -0,63 % a bez súbežne podávaného metformínu -0,84 %. Incidencia hypoglykémie v celkovej populácii bola 8,4 % v skupine vildagliptínu a 7,2 % v skupine placebo. U pacientov, ktorí dostávali vildagliptín, nedošlo k zvýšeniu telesnej hmotnosti (+0,2 kg), zatiaľ čo u pacientov, ktorí dostávali placebo, sa znížila telesná hmotnosť (-0,7 kg).

V ďalšom klinickom skúšaní trvajúcom 24 týždňov s pacientmi s pokročilejším diabetom 2. typu, ktorí neboli dostatočne kompenzovaní inzulínom (s krátkym a dlhým účinkom, priemerná dávka inzulínu 80 IU/deň), bolo priemerné zníženie HbA<sub>1c</sub>, keď sa vildagliptín (50 mg dvakrát denne) pridal k inzulínu, štatisticky významne väčšie ako pri placebe s inzulínom (0,5 % oproti 0,2 %). Incidencia hypoglykémie bola nižšia v skupine vildagliptínu ako v skupine placebo (22,9 % oproti 29,6 %).

Multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie trvajúce 52 týždňov sa vykonalo u pacientov s diabetom 2. typu a kongestívnym zlyhávaním srdca (funkčná trieda I-III podľa NYHA) na vyhodnotenie účinku 50 mg vildagliptínu dvakrát denne (N=128) na ejekčnú frakciu ľavej komory (LVEF) v porovnaní s placebom (N=126). Vildagliptín sa nespájal so zmenou funkcie ľavej komory alebo zhoršením už prítomného CHF. Potvrdené kardiovaskulárne udalosti boli celkovo vyrovnané.

U pacientov so zlyhávaním srdca triedy III podľa NYHA liečených vildagliptínom sa vyskytlo viac kardiálnych udalostí v porovnaní s placebom. Pri východiskovom kardiovaskulárnom riziku však bola nerovnováha v prospech placebo a počet udalostí bol nízky, čo znemožňuje jednoznačné závery. V porovnaní s placebom vildagliptín po 16 týždňoch významne znížil HbA<sub>1c</sub> (rozdiel 0,6 %) oproti priemernej východiskovej hodnote 7,8 %. V podskupine s triedou III podľa NYHA bol pokles HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s placebom nižší (rozdiel 0,3 %), ale tento záver je obmedzený malým počtom pacientov (n=44). Incidencia hypoglykémie v celkovej populácii v skupine vildagliptínu bola 4,7 % a v skupine placebo 5,6 %.

U pacientov s diabetom 2. typu sa uskutočnilo päťročné multicentrické randomizované dvojito zaslepené klinické skúšanie (VERIFY) s cieľom vyhodnotiť účinok včasnej kombinovanej liečby vildagliptínom s metformínom (N=998) oproti štandardnej začiatkovej monoterapii metformínom, po ktorej nasledovala kombinácia s vildagliptínom (skupina so sekvenčnou liečbou) (N=1 003) u novodiagnostikovaných pacientov s diabetom 2. typu. Režim kombinácie vildagliptínu 50 mg dvakrát denne s metformínom viedol k štatisticky a klinicky významnému relatívnemu zníženiu rizika „času do potvrdeného zlyhania začiatkovej liečby“ (hodnota HbA<sub>1c</sub> ≥7%) oproti monoterapii metformínom u predtým neliečených pacientov s diabetom 2. typu počas 5-ročného trvania skúšania (HR [95% IS]: 0,51 [0,45; 0,58]; p<0,001). Výskyt zlyhania začiatkovej liečby (hodnota HbA<sub>1c</sub> ≥7%) bol 429 (43,6%) pacientov v skupine s kombinovanou liečbou a 614 (62,1%) pacientov v skupine so sekvenčnou liečbou.

#### Kardiovaskulárne riziko

Uskutočnila sa metaanalýza nezávisle a prospektívne potvrdených kardiovaskulárnych udalostí z 37 klinických štúdií fázy III a IV monoterapie a kombinovanej liečby trvajúcich viac ako 2 roky (priemerná expozícia vildagliptínu bola 50 týždňov a komparátorom 49 týždňov), ktorá ukázala, že liečba vildagliptínom sa v porovnaní s komparátormi nespájala so zvýšením kardiovaskulárneho rizika. Zložený ukazovateľ potvrdených závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (MACE) vrátane akútneho infarktu myokardu, cievej mozgovej príhody alebo smrti z kardiovaskulárnej príčiny bol podobný pri vildagliptíne v porovnaní s kombinovanými účinnými komparátormi a placebom [pomer rizika podľa Mantela–Haenszela (M-H RR) 0,82 (95 % IS 0,61-1,11)]. MACE sa vyskytla u 83 z 9 599 (0,86 %) pacientov liečených vildagliptínom a u 85 zo 7 102 (1,20 %) pacientov liečených komparátorom. Vyhodnotenie každej jednotlivéj zložky MACE nepreukázalo zvýšené riziko (podobný M-H RR). Potvrdené udalosti srdcového zlyhávania (SZ) definované ako SZ vyžadujúce hospitalizáciu alebo nový výskyt SZ boli hlásené u 41 (0,43 %) pacientov liečených vildagliptínom a u 32 (0,45 %) pacientov liečených komparátorom, s M-H RR 1,08 (95 % IS 0,68–1,70).

**Tabuľka 2** Kľúčové výsledky účinnosti vildagliptínu v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach monoterapie a prídavnej kombinovanej terapie (primárna účinnosť v ITT populácii)

Placebom kontrolované klinické skúšania monoterapie	Priemerná východisková hodnota HbA <sub>1c</sub> (%)	Priemerná zmena HbA <sub>1c</sub> (%) oproti východiskovej hodnote v 24. týždni	Priemerná zmena HbA <sub>1c</sub> (%) v 24. týždni korigovaná na placebo (95 %IS)
Klinické skúšanie 2301: vildagliptín 50 mg dvakrát denne (N=90)	8.6	-0.8	-0.5* (-0.8, -0.1)
Klinické skúšanie 2384: vildagliptín 50 mg dvakrát denne (N=79)	8.4	-0.7	-0.7* (-1.1, -0.4)
		* p< 0,05 pre porovnanie oproti placebo	
<b>Klinické skúšanie prídavnej/kombinovanej terapie</b>			
Vildagliptín 50 mg dvakrát denne + metformín (N=143)	8.4	-0.9	-1.1* (-1.4, -0.8)
Vildagliptín 50 mg denne + glimepirid (N=132)	8.5	-0.6	-0.6* (-0.9, -0.4)

Vildagliptín 50 mg dvakrát denne + pioglitazón (N=136)	8.7	-1.0	-0.7* (-0.9, -0.4)
Vildagliptín 50 mg dvakrát denne + metformín + glimepirid (N=152)	8.8	-1.0	-0.8* (-1.0, -0.5)
	* p< 0,05 pre porovnanie oproti placebo + komparátoru		

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim vildagliptín vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre diabetes mellitus 2. typu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po perorálnom podaní nalačno sa vildagliptín rýchlo vstrebáva a maximálna plazmatická koncentrácia sa pozoruje po 1,7 hodiny. Jedlo mierne predlžuje čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie na 2,5 hodiny, ale nemení celkovú expozíciu (AUC). Podanie vildagliptínu s jedlom viedlo k poklesu  $C_{max}$  (19 %). Rozsah zmeny však nie je klinicky významný, takže vildagliptín možno užívať s jedlom alebo bez neho. Absolútna biologická dostupnosť je 85 %.

### Distribúcia

Väzba vildagliptínu na bielkoviny plazmy je nízka (9,3 %) a vildagliptín sa rovnako distribuuje do plazmy a erytrocytov. Priemerný distribučný objem vildagliptínu v rovnovážnom stave po intravenóznom podaní ( $V_{ss}$ ) je 71 litrov, čo poukazuje na extravaskulárnu distribúciu.

### Biotransformácia

Metabolizmus je hlavnou cestou eliminácie vildagliptínu u ľudí, pripadá naň 69 % dávky. Hlavný metabolit (LAY 151) je farmakologicky inaktívny produkt hydrolyzy kyanoskupiny molekuly, na ktorý pripadá 57 % dávky, po ňom nasledujú produkty glukuronidácie (BQS867) a hydrolyzy amidu (4 % dávky). Údaje o mikrozómoch ľudskej obličky *in vitro* naznačujú, že oblička môže byť jedným z hlavných orgánov prispievajúcich k hydrolyze vildagliptínu na jeho hlavný inaktívny metabolit LAY151. K hydrolyze vildagliptínu čiastočne prispieva DPP-4 podľa štúdie *in vivo* na potkanoch s deficitom DPP-4. Vildagliptín sa v kvantifikovateľnom rozsahu nemetabolizuje prostredníctvom enzýmov CYP 450. Preto sa nepredpokladá, že by metabolický klírens vildagliptínu ovplyvňovali súbežne podávané liečivá, ktoré sú inhibítormi a/alebo induktormi CYP 450. Štúdie *in vitro* ukázali, že vildagliptín neinhibuje/neindukuje enzýmy CYP 450. Preto nie je pravdepodobné, že by vildagliptín ovplyvňoval metabolický klírens súbežne podávaných liečiv, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 alebo CYP 3A4/5.

### Eliminácia

Po perorálnom podaní vildagliptínu značeného [ $^{14}C$ ] sa približne 85 % dávky vylúčilo do moču a 15 % dávky sa našlo v stolici. Na vylučovanie nezmeneného vildagliptínu obličkami po perorálnom podaní pripadá 23 % dávky. Po intravenóznom podaní vildagliptínu zdravým osobám bol celkový plazmatický klírens 41 l/hod a obličkový klírens 13 l/hod. Priemerný polčas eliminácie po intravenóznom podaní je približne 2 hodiny. Polčas eliminácie po perorálnom podaní je približne 3 hodiny.

### Linearita/nelinearita

$C_{max}$  vildagliptínu a plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie v závislosti od času (AUC) sa v rozmedzí terapeutických dávok zväčšili približne úmerne veľkosti dávky.

## Charakteristika u osobitných skupín pacientov

### Pohlavie

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike vildagliptínu medzi zdravými mužmi a ženami v rámci širokého rozmedzia veku a indexu telesnej hmotnosti (BMI). Pohlavie nemá vplyv na inhibíciu DPP-4 vildagliptínom.

### Starší ľudia

U zdravých starších ľudí ( $\geq 70$  rokov) sa celková expozícia vildagliptínu (100 mg raz denne) zvýšila o 32 % a maximálna plazmatická koncentrácia o 18 % v porovnaní s mladými zdravými osobami (18-40 rokov). Tieto zmeny sa však nepovažujú za klinicky významné. Vek nemá vplyv na inhibíciu DPP-4 vildagliptínom.

### Porucha funkcie pečene

Vplyv zhoršenia funkcie pečene na farmakokinetiku vildagliptínu sa skúmal u pacientov s ľahkou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene, hodnoteným podľa Childa-Pugha (skóre od 6 pre ľahké po 12 pre ťažké poškodenie) v porovnaní so zdravými osobami. Expozícia vildagliptínu sa po jednorazovej dávke pacientom s ľahkou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene znížila (o 20 % a 8 %), zatiaľ čo expozícia vildagliptínu u pacientov so závažnou poruchou pečene sa zvýšila o 22 %. Najväčšia zmena (zvýšenie alebo zníženie) expozície vildagliptínu je ~30 %, čo sa nepokladá za klinicky významné. Medzi závažnosťou ochorenia pečene a zmenou expozície vildagliptínu nebola korelácia.

### Porucha funkcie obličiek

Otvorené klinické skúšanie s opakovaným podávaním sa vykonalo na vyhodnotenie farmakokinetiky nižšej terapeutической dávky vildagliptínu (50 mg raz denne) u pacientov s rôznym stupňom chronickej poruchy funkcie obličiek definovaným klírensom kreatinínu (ľahký: 50 až < 80 ml/min, stredne závažný: 30 až < 50 ml/min a závažný: < 30 ml/min) v porovnaní s kontrolnou skupinou normálnych zdravých osôb.

V porovnaní s normálnymi zdravými osobami sa AUC vildagliptínu v priemere zvýšila 1,4-, 1,7- a 2-násobne u pacientov s ľahkou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek. AUC metabolitov LAY151 a BQS867 sa v priemere zvýšila približne 1,5-, 3- a 7-násobne u pacientov s ľahkou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek. Obmedzené údaje u pacientov s terminálnou chorobou obličiek (ESRD) naznačujú, že expozícia vildagliptínu je podobná ako u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek. Koncentrácie LAY151 boli približne 2- až 3-krát vyššie ako u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

Vildagliptín sa v obmedzenej miere odstránil hemodialýzou (3 % počas hemodialýzy trvajúcej 3-4 hodiny, ktorá začala 4 hodiny po podaní).

### Etnická príslušnosť

Obmedzené údaje naznačujú, že rasa nemá významný vplyv na farmakokinetiku vildagliptínu.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Spomalenie intrakardiálneho prevodu vzruchu sa pozorovalo u psov, s dávkou bez účinku 15 mg/kg (7-násobok expozície u ľudí na základe  $C_{max}$ ).

Hromadenie penových alveolárnych makrofágov v pľúcach sa pozorovalo na potkanoch a myšiach. Dávka bez účinku bola na potkanoch 25 mg/kg (5-násobok expozície u ľudí na základe AUC) a u myši 750 mg/kg (142-násobok expozície u ľudí).

Gastrointestinálne príznaky, najmä mäkká stolica, hlienovitá stolica, hnačka a pri vyšších dávkach krv v stolici sa pozorovali u psov. Hladina dávky bez účinku sa nestanovila.

Vildagliptín nebol mutagénny v bežných testoch genotoxicity *in vitro* a *in vivo*.

Štúdia fertility a včasného embryonálneho vývinu potkanov nepriniesla dôkaz o zhoršení fertility, reprodukčných schopností alebo včasného embryonálneho vývinu účinkom vildagliptínu. Embryonálna a fetálna toxicita sa hodnotila na potkanoch a králikoch. Na potkanoch sa pozorovala zvýšená incidencia zvlnených rebier spolu so zníženými parametrami telesnej hmotnosti samíc, pričom dávka bez účinku bola 75 mg/kg (10-násobok expozície u ľudí). U králikov sa zaznamenala znížená hmotnosť plodu a odchýlky skeletu poukazujúce na spomalenie vývinu iba pri závažných toxických príznakoch u samíc, s dávkou bez účinku 50 mg/kg (9-násobok expozície u ľudí). Štúdia pre- a postnatálneho vývoja sa vykonala na potkanoch. Nálezy sa pozorovali iba v súvislosti s toxicitou u samíc pri  $\geq 150$  mg/kg a zahŕňali prechodný pokles telesnej hmotnosti a zníženú motorickú aktivitu generácie F1.

Dvojročná štúdia karcinogenity sa uskutočnila na potkanoch pri perorálnych dávkach do 900 mg/kg (približne 200-násobok expozície u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke). Nepozorovala sa zvýšená incidencia nádorov, ktorú by bolo možné pripísať vildagliptínu. Ďalšia dvojročná štúdia karcinogenity sa uskutočnila na myšiach pri perorálnych dávkach do 1 000 mg/kg. Pozorovala sa zvýšená incidencia adenokarcinómov mliečnej žľazy s dávkou bez účinku 500 mg/kg (59-násobok expozície u ľudí) a hemangiosarkómov s dávkou bez účinku 100 mg/kg (16-násobok expozície u ľudí). Nepredpokladá sa, že zvýšená incidencia týchto nádorov u myši predstavuje významné riziko pre ľudí vzhľadom na to, že vildagliptín a jeho hlavný metabolit nie sú genotoxické, nádory sa vyskytujú len u jedného živočíšneho druhu a pomer systémovej expozície, pri ktorom sa nádory pozorovali, je vysoký.

V toxikologickej štúdii trvajúcej 13 týždňov na makakoch krabožravých sa zaznamenali kožné lézie pri dávkach  $\geq 5$  mg/kg/deň. Pravidelne sa nachádzali na akrálnych častiach tela (ruky, nohy, uši a chvost). Pri 5 mg/kg/deň (rovná sa približne expozícii AUC u ľudí pri dávke 100 mg) sa pozorovali iba pľuzgiere. Boli reverzibilné napriek pokračujúcemu podávaniu a nespájali sa s histopatologickými abnormalitami. Vločkovitá a odlupujúca sa koža, chrasty a bolestivé miesta na chvoste so zodpovedajúcimi histopatologickými zmenami sa zistili pri dávkach  $\geq 20$  mg/kg/deň (približne 3-násobok expozície AUC u ľudí pri dávke 100 mg). Nekrotické lézie na chvoste sa pozorovali pri  $\geq 80$  mg/kg/deň. Kožné lézie neboli reverzibilné u opíc, ktoré dostávali 160 mg/kg/deň počas 4-týždňového obdobia rekonvalescencie.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

laktóza  
celulóza, mikrokryštalická  
predželatínový kukuričný škrob  
stearát horečnatý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister hliník/hliník

Balenia obsahujú 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 alebo 336 tabliet  
Multibalenie obsahuje 336 (3 balenia po 112) tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

18/0283/21-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 23. november 2021

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2023