

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Jalra 50 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 47,82 mg laktosy (bezvodá).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílá až lehce nažloutlá, kulatá (průměr 8 mm), plochá tableta se zkosenými okraji. Na jedné straně s vytlačeným „NVR“ a s „FB“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vildagliptin je indikován k léčbě diabetes mellitus typu 2 u dospělých:

Jako monoterapie

- u pacientů, u kterých není onemocnění dostatečně kontrolováno samotnou dietou a cvičením a pro které není metformin vhodný kvůli kontraindikacím nebo nesnášenlivosti.

Jako léčba dvěma perorálními přípravky v kombinaci s

- metforminem, u pacientů s nedostatečně upravenou glykemií, navzdory maximální tolerované dávce při monoterapii metforminem,
- derivátem sulfonylurey, u pacientů s nedostatečně upravenou glykemií, i při maximální tolerované dávce derivátu sulfonylurey a u kterých je metformin nevhodný z důvodu kontraindikace nebo nesnášenlivosti,
- thiazolidindionem, u pacientů s nedostatečně upravenou glykemií a u kterých je vhodné užívání thiazolidindionu.

Jako léčba třemi perorálními přípravky v kombinaci se

- sulfonylureou a metforminem u pacientů, u kterých není glykemie dostatečně kontrolována dietou a cvičením plus léčbou těmito dvěma léčivými přípravky.

Vildagliptin je také indikován k užití v kombinaci s inzulínem (s metforminem nebo bez metforminu) u pacientů, u kterých není glykemie dostatečně kontrolována dietou a cvičením plus stabilní dávkou inzulínu.

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 sulfonylureou nebo v kombinaci s inzulínem (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 se sulfonylureou, měla by být zvážena nižší dávka sulfonylurey ke snížení rizika hypoglykemie.

Dávky vyšší než 100 mg se nedoporučují.

Pokud se dávka přípravku Jalra 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 Jalra 50 mg jednou denně (viz body 4.4, 5.1 a 5.2).

Zhoršená funkce jater

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Perorální podání

Přípravek Jalra 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

Přípravek Jalra není substituentem inzulínu u pacientů, kteří vyžadují inzulín. Přípravek Jalra by neměl být užíván 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, by měl být přípravek Jalra těmto pacientům podáván s opatrností (viz také body 4.2, 5.1 a 5.2).

Zhoršená funkce jater

Přípravek Jalra nesmí být podáván pacientům se zhoršenou funkcí jater, včetně pacientů, kteří mají zvýšené hodnoty alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) > 3x nad horní hranici normálu (ULN) před zahájením léčby (viz také body 4.2 a 5.2).

Monitorování jaterních enzymů

Byly hlášeny vzácné případy poruchy funkce jater (včetně hepatitidy). V těchto případech byli pacienti obvykle asymptomaticí, bez klinických následků a výsledky funkčních jaterních testů se po vysazení léčby vrátily k normálním hodnotám. Jaterní funkční testy by měly být provedeny před zahájením léčby přípravkem Jalra, aby byly známy jejich výchozí hodnoty. Jaterní funkční testy musí být během prvního roku léčby přípravkem Jalra 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 přípravkem Jalra ukončit.

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

Po vysazení léčby přípravkem Jalra a normalizaci výsledků jaterních funkčních testů nesmí být léčba přípravkem Jalra 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 třídou 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 se sulfonylureou mohou být ohroženi hypoglykemií. Proto by měla být zvážena nižší dávka sulfonylurey, aby se snížilo riziko hypoglykemie.

Jiné

Tento lék obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, hereditárním deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento lék užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vildagliptin má nízký potenciál pro interakce se souběžně podávanými léčivými přípravky. Protože vildagliptin není substrát pro enzymy cytochromu P (CYP) 450 a neinhibuje ani neindukuje enzymy CYP 450, není pravděpodobné, že by ovlivňoval léčivé látky, které jsou substráty, inhibitory nebo induktory těchto enzymů.

Kombinace s pioglitazonem, metforminem a glibenklamidem

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

Digoxin (Pgp substrát), warfarin (CYP2C9 substrát)

Klinické studie provedené u zdravých jedinců neprokázaly klinicky relevantní farmakokinetické interakce. 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, thyroïdální 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 Jalra 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. Jalra se během kojení nesmí podávat.

Fertilita

S přípravkem Jalra 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 kontrolovaných studií trvajících po dobu nejméně 12 týdnů u celkem 3 784 pacientů léčených vildagliptinem denní dávkou 50 mg (jednou denně) nebo 100 mg (50 mg dvakrát denně nebo 100 mg jednou denně). Z toho 2 264 pacientů dostávalo vildagliptin jako monoterapii a 1 520 pacientů dostávalo vildagliptin v kombinaci s jinými léčivými přípravky. 2 682 pacientů bylo léčeno dávkou 100 mg denně (buď 50 mg dvakrát denně nebo 100 mg jednou denně) a 1 102 pacientů bylo léčeno vildagliptinem dávkou 50 mg jednou denně.

Většina nežádoucích účinků v těchto studiích byla mírného a přechodného charakteru a nevyžadovala přerušeni léčby. Nebyla nalezena souvislost mezi nežádoucími účinky a věkem, pohlavím, etnikem, délkou léčby nebo denní dávkou.

Byly hlášeny vzácné případy poruchy funkce jater (včetně hepatitidy). V těchto případech byli pacienti obvykle asymptomatictí, bez klinických následků a hodnoty funkčních jaterních testů se po vysazení léčby vrátily k normálním hodnotám. V údajích z kontrolovaných studií monoterapie a přídatné terapie, v délce trvání až 24 týdnů, byla incidence zvýšení ALT nebo AST $\geq 3x$ 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 transamináz byla obvykle asymptomatická, neprogresivního charakteru a nebyla doprovázena cholestázou nebo žloutenkou.

U vildagliptinu byly hlášeny vzácné případy angioedému, výskyt byl srovnatelný s kontrolní skupinou. Větší množství případů bylo zaznamenáno, pokud byl vildagliptin podáván v kombinaci s inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE inhibitory). Většina případů byla mírného charakteru a odezněla v průběhu léčby vildagliptinem.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali přípravek Jalra ve dvojitě slepé studii jako monoterapii a kteří dostávali přídatnou terapii, jsou uvedeny níže pro každou indikaci podle třídy orgánových systémů a absolutní frekvence. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Kombinace s metforminem

Tabulka 1 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali přípravek Jalra 100 mg denně v kombinaci s metforminem ve dvojitě slepých studiích (N = 208)

Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Hypoglykemie
Poruchy nervového systému	
Časté	Třes
Časté	Bolest hlavy
Časté	Závratě
Méně časté	Únava
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Nevolnost

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

V klinických studiích byl výskyt hypoglykemie častý u pacientů užívajících 100 mg vildagliptinu denně s metforminem (1%) a méně častý u pacientů, kteří dostávali placebo + metformin (0,4%). U vildagliptinu nebyly hlášeny žádné závažné hypoglykemické příhody.

V klinických studiích při denní dávce 100 mg, vildagliptin neovlivnil tělesnou hmotnost, pokud byl podáván s metforminem (resp. +0,2 a -1,0 kg pro vildagliptin a placebo).

Klinická hodnocení trávající více než 2 roky neukázala žádné další bezpečnostní signály či nepředvídaná rizika při přidání vildagliptinu k metforminu.

Kombinace se sulfonylureou

Tabulka 2 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali přípravek Jalra 50 mg denně v kombinaci se sulfonylureou ve dvojitě slepých studiích (N = 170)

Infekce a infestace	
Velmi vzácné	Nazofaryngitida
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Hypoglykemie
Poruchy nervového systému	
Časté	Třes
Časté	Bolest hlavy
Časté	Závratě
Časté	Astenie
Gastrointestinální poruchy	
Méně časté	Zácpa

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

V klinických studiích s přídatnou terapií byla incidence hypoglykemie 1,2% pro 50 mg vildagliptinu denně s glimepiridem proti 0,6% pro placebo + glimepirid. U vildagliptinu nebyly hlášeny žádné závažné hypoglykemické příhody.

V klinických studiích při denní dávce 50 mg, vildagliptin neovlivnil tělesnou hmotnost, pokud byl podáván s glimepiridem (resp. -0,1 a -0,4 kg pro vildagliptin a placebo).

Kombinace s thiazolidindionem

Tabulka 3 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali přípravek Jalra 100 mg denně v kombinaci s thiazolidindionem ve dvojité slepých studiích (N = 158)

Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Přírůstek hmotnosti
Méně časté	Hypoglykemie
Poruchy nervového systému	
Méně časté	Bolest hlavy
Méně časté	Astenie
Cévní poruchy	
Časté	Periferní edém

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

V klinických studiích s přídatnou terapií byla hypoglykemie méně častá u pacientů užívajících vildagliptin + pioglitazon (0,6%), avšak častá u pacientů, kteří dostávali placebo + pioglitazon (1,9%). U vildagliptinu nebyly hlášeny žádné závažné hypoglykemické příhody.

V dodatkové studii s pioglitazonem došlo ke zvýšení absolutní hmotnosti ve skupině s placebem o 1,4 kg a ve skupině s přípravkem Jalra 100 mg denně o 2,7 kg.

Výskyt periferních otoků při dodatečném přidání 100 mg vildagliptinu denně k maximální dávce základního pioglitazonu (45 mg denně) byl 7,0% oproti 2,5% při podání samotného pioglitazonu.

Monoterapie

Tabulka 4 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali přípravek Jalra 100 mg denně jako monoterapii ve dvojité slepých studiích (N = 1 855)

Infekce a infestace	
Velmi vzácné	Infekce horní části dýchacích cest
Velmi vzácné	Nazofaryngitida
Poruchy metabolismu a výživy	
Méně časté	Hypoglykemie
Poruchy nervového systému	
Časté	Závratě
Méně časté	Bolesti hlavy
Cévní poruchy	
Méně časté	Periferní edém
Gastrointestinální poruchy	
Méně časté	Zácpa
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté	Artralgie

Popis vybraných nežádoucích účinků

V kontrolovaných studiích s monoterapií vildagliptinu nebyl celkový rozsah přerušeni léčby v těchto studiích v důsledku nežádoucích účinků větší než u pacientů léčených dávkou 100 mg vildagliptinu denně (0,3%) ve srovnání s placebem (0,6%) nebo komparátory (0,5%).

Ve srovnávacích kontrolovaných studiích s monoterapií byla hypoglykemie méně častá. Byla hlášena u 0,4% (7 z 1 885) pacientů léčených dávkou 100 mg vildagliptinu denně ve srovnání s 0,2% (2 z 1 082) pacientů ve skupině léčené komparátorem nebo placebem. Závažné nebo těžké příhody nebyly hlášeny.

V klinických studiích při denní dávce 100 mg, vildagliptin neovlivnil tělesnou hmotnost, pokud byl podáván jako monoterapie (resp. -0,3 a -1,3 kg pro vildagliptin a placebo).

Klinická hodnocení trávající více než 2 roky neukázala žádné další bezpečnostní signály či nepředvídaná rizika v monoterapii vildagliptinem.

Kombinace s metforminem a sulfonylureou

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

Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Hypoglykemie
Poruchy nervového systému	
Časté	Závratě, třes
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Hyperhidróza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Asténie

Popis vybraných nežádoucích účinků

Není známo žádné vyřazení z důvodu nežádoucích účinků hlášených v léčebné skupině vildagliptin + metformin + glimepirid oproti 0,6% v placebo + metformin + glimepirid skupině.

Četnost výskytu hypoglykemie byla častá u obou léčebných skupin (5,1% ve skupině vildagliptin + metformin + glimepirid oproti 1,9% v placebo + metformin + glimepirid skupině). Jedna závažná hypoglykemická událost byla hlášena ve skupině s vildagliptinem.

Na konci studie byl účinek na průměrnou tělesnou hmotnost neutrální (+0,6 kg ve skupině vildagliptinu a -0,1 kg v placebo skupině).

Kombinace s inzulinem

Tabulka 6 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří užívali přípravek Jalra 100 mg denně v kombinaci s inzulinem (s nebo bez metforminu) ve dvojité zaslepených studiích (N=371)

Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Snížená glukóza v krvi
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolesti hlavy, zimnice
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Nauzea, gastroesofageální refluxní choroba
Méně časté	Průjem, plynatost

Popis vybraných nežádoucích účinků

V kontrolovaných klinických studiích, kde byl užíván vildagliptin 50 mg dvakrát denně v kombinaci s inzulinem, s nebo bez metforminu, byl celkový počet vyřazení z důvodu nežádoucích účinků 0,3% ve skupině s vildagliptinem a nebylo hlášeno žádné vyřazení v placebo skupině.

Četnost výskytu hypoglykemie byla podobná u obou léčebných skupin (14,0% v léčebné skupině s vildagliptinem oproti 16,4% v placebo skupině). Dva pacienti hlásili závažné hypoglykemické příhody ve skupině s vildagliptinem a 6 pacientů v placebo skupině.

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

Postmarketingové sledování

Tabulka 7 Postmarketingové nežádoucí účinky

Gastrointestinální poruchy	
Není známo	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Hepatitida (reverzibilní po vysazení léčivého přípravku)
	Abnormální jaterní funkční testy (reverzibilní po vysazení léčivého přípravku)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Není známo	Myalgie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Není známo	Kopřivka
	Exfoliativní a bulózní kožní léze včetně bulózního pemfigoidu

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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

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 přípravek Jalra 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 podpurná léčba. Vildagliptin nemůže být odstraněn hemodialýzou. Nicméně hlavní hydrolyzovaný metabolit (LAY 151) může být hemodialýzou odstraněn.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Vildagliptin patří do skupiny stimulatorů ostrůvků a je účinným a selektivním DPP-4 inhibitorem.

Mechanismus účinku

Podání vildagliptinu vede k rychlé a kompletní inhibici účinku DPP-4 s následným zvýšením endogenních hladin inkretinových hormonů GLP-1 (glukagonu-podobný peptid 1) a GIP (glukózo-dependentní insulinotropní polypeptid) na lačno i po jídle.

Farmakodynamické účinky

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

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

Větší zvýšení poměru inzulín/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 participovalo ve dvojitě slepých, 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, sulfonylureou, a thiazolidindionem. Toto bylo hodnoceno klinicky relevantním snížením HbA_{1c} od výchozí hodnoty endpointu studie (viz Tabulka 8).

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

V 52týdenní dvojitě slepé 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 léčení metforminem.

Ve 24týdenní dvojitě slepé kontrolované studii byl vildagliptin (50 mg dvakrát denně) porovnáván s rosiglitazonem (8 mg jednou denně). Průměrné snížení bylo -1,20% s vildagliptinem a -1,48% pro rosiglitazon u pacientů při výchozí hodnotě 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: 1894 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 1928 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/1000 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 1000 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, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii byl hodnocen léčebný účinek vildagliptinu 50 mg jedenkrát denně v porovnání s placebem u 515 pacientů s diabetem typu 2 a středně těžkou poruchou funkce ledvin (N = 294) nebo těžkou poruchou funkce ledvin (N = 221). 68,8% pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a 80,5% pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin bylo léčeno při vstupu do studie inzulinem (průměrná denní dávka 56 jednotek a 51,6 jednotek, v uvedeném pořadí). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin vildagliptin významně snižoval HbA_{1c}, v porovnání s placebem (rozdíl -0,53%) 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, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie byla provedena u 318 pacientů s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost vildagliptinu (v dávce 50 mg dvakrát denně) v kombinaci s metforminem (≥ 1500 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, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie byla provedena u 449 pacientů s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost vildagliptinu (v dávce 50 mg dvakrát denně) v kombinaci se stabilní dávkou bazálního inzulinu nebo kombinovaného inzulinu (průměrná denní dávka 41 jednotek), při současném užívání metforminu (N=276) nebo bez současného užívání metforminu (N=173). Vildagliptin v kombinaci s inzulinem významně snížil HbA_{1c} v porovnání s placebem. V celkové populaci bylo placebem korigované průměrné snížení o -0,72% HbA_{1c} z průměrné výchozí hodnoty HbA_{1c} 8,8%. V podskupině léčené inzulinem se současným užíváním metforminu bylo placebem korigované průměrné snížení HbA_{1c} o -0,63% a v podskupině léčené inzulinem bez současného užívání metforminu bylo placebem korigované průměrné snížení HbA_{1c} o -0,84%. Četnost výskytu hypoglykemie v celkové populaci byla 8,4% ve skupině s vildagliptinem a 7,2% v placebo skupině. U pacientů užívajících vildagliptin nebyl pozorován téměř žádný nárůst hmotnosti (+0,2 kg), zatímco u pacientů užívajících placebo byl pozorován úbytek hmotnosti (-0,7 kg).

V další 24týdenní studii u pacientů s pokročilejším diabetem typu 2, který není odpovídajícím způsobem kompenzován inzulinem (krátkodobým a dlouhodobým, průměrná dávka inzulinu 80 IU/den), bylo průměrné snížení hodnoty HbA_{1c} u vildagliptinu (v dávce 50 mg dvakrát denně) přidaného k inzulinu významně větší než u placeba s inzulinem (0,5% oproti 0,2%). Četnost výskytu hypoglykemie byla nižší u skupiny s vildagliptinem než v placebo skupině (22,9% oproti 29,6%).

V 52týdenní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené studii, 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 týdnu 16. V podskupině třídy NYHA III byl pokles HbA_{1c} ve srovnání s placebem nižší (rozdíl 0,3%), ale tento závěr je omezen malým počtem pacientů (n = 44). Výskyt hypoglykemie v celkové populaci byl 4,7% ve skupině s vildagliptinem a 5,6% ve skupině s placebem.

Kardiovaskulární riziko

Byla provedena metaanalýza nezávisle a prospektivně určených kardiovaskulárních příhod z 37 klinických studií fáze III a IV s monoterapií a kombinovanou terapií, které trvaly více než 2 roky (průměrná expozice 50 týdnů pro vildagliptin a 49 týdnů pro komparátory), a tato metaanalýza ukázala, že léčba vildagliptinem nebyla spojena se zvýšením kardiovaskulárního rizika oproti komparátorům. Kombinovaný cílový parametr určených významných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE - Major Adverse Cardiovascular Events) včetně akutního infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin byl podobný u vildagliptinu 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 8 Nejdůležitější výsledky účinnosti vildagliptinu u placebem kontrolované studie s monoterapií a ve studiích kombinované terapie (primární účinnost ITT populace)

Studie monoterapie kontrolovaná placebem	Průměrná výchozí hodnota u 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 kombinovanou léčbou			
Vildagliptin 50 mg dvakrát denně + metformin (N = 143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Vildagliptin 50 mg denně + glimepiridín (N = 132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg dvakrát denně + pioglitazon (N = 136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg dvakrát denně + metformin + glimepirid (N = 152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p < 0,05 srovnání proti placebu + komparátor			

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání na lačno je vildagliptin rychle absorbován a vrchol koncentrace v plazmě byl pozorován za 1,7 hodiny. Potrava mírně prodlužuje dobu dosažení vrcholu koncentrace v plazmě na 2,5 hodiny, ale nemění celkovou expozici (AUC). Podávání vildagliptinu s jídlem má za následek snížení C_{max} (19%). Velikost změny však není klinicky významná, takže přípravek Jalra 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 3 hodiny.

Linearita/nelinearita

V terapeutickém rozmezí dávek C_{max} vildagliptinu a plocha pod křivkou plazmatické koncentrace za čas (AUC) stoupaly v závislosti na dávce.

Charakteristika u specifických skupin pacientů

Pohlaví

U zdravých jedinců, mužů a žen v širokém rozmezí věkovém a body mass indexu (BMI) nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly farmakokinetiky. DPP-4 inhibice vildagliptinem není pohlavím ovlivněna.

Starší jedinci

U zdravých starších jedinců (≥ 70 roků) byla celková expozice vildagliptinu (100 mg jednou denně) zvýšena o 32%, s 18% zvýšením vrcholové koncentrace v plazmě, ve srovnání s mladými zdravými jedinci (18 - 40 roků). Tyto změny však nejsou považovány za klinicky významné. Inhibice DPP-4 vildagliptinem není ovlivněna věkem.

Zhoršená 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 $\sim 30\%$, 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 žeber spojená se sníženou hmotností matek, přičemž dávka 75 mg/kg (10násobek expozice u lidí) byla bez efektu. Snížení hmotnosti plodů a změny na skeletu indikující opožděný vývoj byly pozorovány u králíků pouze při závažné toxicitě pro matky, dávky do 50 mg/kg (9násobek expozice u 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 otláčeniny na ocasu s odpovídajícími histopatologickými změnami nebyly zaznamenány při dávkách ≥ 20 mg/kg/den (přibližně 3násobek lidské AUC expozice při dávce 100 mg). Nekrotické změny na ocasu byly pozorovány při dávce ≥ 80 mg/kg/den. Kožní léze nebyly reverzibilní u opic léčených dávkou 160 mg/kg/den během 4týdenního období regenerace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Laktosa
Mikrokryсталická celulóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Aluminium/Aluminium (PA/Al/PVC//Al) blistr

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/08/485/001-011

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. listopadu 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 28. listopadu 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Novartis Farmacéutica SA
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Barcelona
Španělsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberk
Německo

Lek d.d.
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1526
Slovinsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Aktualizovaný RMP se předkládá každé tři roky.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jalra 50 mg tablety
vildagliptinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu (viz příbalová informace).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

7 tablet
14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
60 tablet
90 tablet
112 tablet
180 tablet
336 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/485/001	7 tablets
EU/1/08/485/002	14 tablets
EU/1/08/485/003	28 tablets
EU/1/08/485/004	30 tablets
EU/1/08/485/005	56 tablets
EU/1/08/485/006	60 tablets
EU/1/08/485/007	90 tablets
EU/1/08/485/008	112 tablets
EU/1/08/485/009	180 tablets
EU/1/08/485/010	336 tablets

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Jalra 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jalra 50 mg tablety
vildagliptinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu (viz příbalová informace).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

Vícečetné balení: 336 (3 balení po 112) tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/485/011 336 tablet (3 balení po 112)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jalra 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jalra 50 mg tablety
vildagliptinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu (viz příbalová informace).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

112 tablet. Součást vícečetného balení. Neprodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/485/011 336 tablet (3 balení po 112)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jalra 50 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jalra 50 mg tablety
vildagliptinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Jalra 50 mg tablety vildagliptinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Jalra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Jalra užívat
3. Jak se Jalra užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Jalra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Jalra a k čemu se používá

Léčivá látka přípravku Jalra, vildagliptin, patří do skupiny léků nazývaných „perorální antidiabetika“.

Přípravek Jalra je užíván k léčbě dospělých pacientů s diabetem (cukrovkou) typu 2. Je užíván v případech, kdy diabetes nemůže být upraven pouze dietou a cvičením. To pomáhá udržovat hladinu cukru v krvi. Váš lékař Vám předepíše přípravek Jalra buď samotný nebo společně s některými léky ke kontrole (regulování) diabetu, které již užíváte, ale které samotné nejsou dostatečně účinné v kontrole diabetu.

Diabetes typu 2 se projeví, pokud organismus neprodukuje dostatek inzulínu nebo pokud inzulín neúčinkuje tak, jak by měl. Může se také objevit, pokud organismus produkuje příliš mnoho glukagonu.

Inzulín je látka, která pomáhá snižovat hladinu cukru v krvi především po jídle. Glukagon je látka, která spouští produkci cukru v játrech a působí tak zvýšení hladiny krevního cukru. Slinivka břišní (pankreas) produkuje obě tyto látky.

Jak Jalra působí

Přípravek Jalra účinkuje tak, že slinivka břišní produkuje více inzulínu a méně glukagonu. Toto pomáhá regulovat hladinu krevního cukru. Ukázalo se, že tento lék snižuje krevní cukr, což může pomoci předcházet komplikacím diabetu. Přestože nyní začnete užívat lék na Váš diabetes, je velmi důležité, abyste pokračoval v dodržování diety a/nebo cvičení tak, jak Vám bylo doporučeno.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Jalra užívat

Neužívejte Jalra:

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku vildagliptin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si myslíte, že můžete být alergický(á) na vildagliptin nebo na kteroukoli látku přípravku Jalra, neužívejte tento lék a řekněte to svému lékaři.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Jalra se porad'te se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou

- jestliže máte diabetes typu 1 (tj. Vaše tělo neprodukuje inzulín) nebo jestliže máte stav zvaný diabetická ketoacidóza.
- jestliže užíváte antidiabetikum známé jako sulfonylmočovina (Váš lékař může chtít snížit dávku sulfonylmočoviny, pokud ji užíváte spolu s přípravkem Jalra, aby se zabránilo nízké hladině cukru v krvi [hypoglykemie]).
- jestliže trpíte středně těžkým nebo těžkým onemocněním ledvin (bude třeba, abyste užíval(a) nižší dávku přípravku Jalra).
- jestliže jste na dialýze.
- jestliže trpíte onemocněním jater.
- jestliže trpíte srdečním selháním.
- pokud máte nebo jste měl(a) onemocnění slinivky břišní.

Jestliže jste již dříve užíval(a) vildagliptin a musel(a) jste ukončit jeho užívání kvůli onemocnění jater, nesmíte tento lék znovu užívat.

Kožní léze jsou častou komplikací u diabetu. Dodržujte rady lékaře nebo zdravotní sestry, týkající se péče o kůži a nohy. Bude Vám doporučeno věnovat zvláštní pozornost nově vzniklým puchýřům nebo vředům během léčby přípravkem Jalra. Pokud se tyto potíže objeví, porad'te se neprodleně se svým lékařem.

Jaterní testy Vám budou provedeny před zahájením léčby přípravkem Jalra, ve tříměsíčních intervalech během prvního roku a potom opakovaně. Tyto testy budou prováděny, aby případné zvýšení jaterních enzymů bylo zjištěno co nejdříve.

Děti a dospívající

Podávání přípravku Jalra dětem a mladistvým do 18 let se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a Jalra

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Je možné, že Vám lékař upraví dávku přípravku Jalra, pokud užíváte jiné léky (jako:

- thiazidy nebo další diuretika (nazývané také tablety na odvodnění)
- kortikosteroidy (obecně užívané k léčbě zánětu)
- léky určené k léčbě štítné žlázy
- určité léky ovlivňující nervovou soustavu).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Jalra se nemá užívat během těhotenství.

Není známo, zda Jalra přechází do mateřského mléka. Pokud kojíte nebo plánujete kojit, nesmíte přípravek Jalra užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud máte při užívání přípravku Jalra závratě, neřid'te ani neobsluhujte stroje.

Jalra obsahuje laktózu

Jalra obsahuje laktózu (mléčný cukr). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Jalra obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Jalra užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik máte přípravku Jalra užívat a kdy

Množství přípravku Jalra, jaké mají lidé užívat, je různé a záleží na jejich zdravotním stavu. Váš lékař Vám řekne přesně, kolik tablet přípravku Jalra máte užívat. Maximální denní dávka je 100 mg.

Obvyklá dávka přípravku Jalra je buď:

- 50 mg denně užívaná jako jedna dávka ráno, jestliže užíváte přípravek Jalra společně s dalším přípravkem, který obsahuje sulfonylureu.
- 100 mg denně užívaná jako 50 mg ráno a 50 mg večer, pokud užíváte přípravek Jalra samotný, společně s jiným přípravkem, který obsahuje metformin nebo glitazon, s kombinací metforminu a sulfonylmočoviny nebo s inzulinem.
- 50 mg denně ráno, jestliže máte středně těžké nebo těžké onemocnění ledvin, nebo jestliže jste na dialýze.

Jak užívat Jalra

- Tablety polykejte celé a zapíjejte je vodou.

Jak dlouho se Jalra užívá

- Užívejte přípravek Jalra každý den tak dlouho, jak Vám řekl lékař. Možná, že budete tento lék užívat dlouhodobě.
- Váš lékař bude pravidelně sledovat Váš zdravotní stav, aby kontroloval, zda má léčba požadovaný účinek.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Jalra, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Jalra nebo někdo jiný užil Váš lék, **oznamte to okamžitě Vašemu lékaři**. Můžete potřebovat lékařskou pomoc. Pokud musíte navštívit lékaře nebo jít do nemocnice, vezměte sebou lék i s krabičkou.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Jalra

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku tohoto léku, vezměte si ji, jakmile si na to vzpomenete. Dále lék užívejte v obvyklém čase. Pokud je to však v době, kdy máte užít další dávku, zapomenutou dávku vynechte. Nezdvoujnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat Jalra

Jalra nepřestávejte užívat, aniž by Vám to řekl Váš lékař. Jestliže máte otázku, jak dlouho lék užívat, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé příznaky vyžadují okamžitou lékařskou pozornost:

Musíte přestat užívat přípravek Jalra a navštívit neprodleně svého lékaře, jestliže se u Vás vyskytnou následující nežádoucí účinky:

- Angioedém (vzácně: může se vyskytnout u 1 z 1 000 pacientů): Příznaky zahrnují otok obličeje, jazyka nebo hrdla, potíže s polykáním, potíže s dýcháním, náhlý výskyt vyrážky nebo kopřivky, které mohou naznačovat reakci zvanou „angioedém“
- Onemocnění jater (hepatitida) (vzácně): Příznaky zahrnují zežloutnutí kůže a očí, žaludeční nevolnost, ztráta chuti k jídlu nebo tmavě zbarvená moč, které mohou být známkou onemocnění jater (hepatitida)
- Zánět slinivky břišní (pankreatitida) (četnost není známa): příznaky zahrnují silnou a přetrvávající bolest v břiše (oblast žaludku), která může vystřelovat do zad, stejně jako pocit na zvracení a zvracení.

Jiné nežádoucí účinky

Někteří pacienti měli při užívání přípravku Jalra s metforminem následující nežádoucí účinky:

- Časté (mohou se vyskytnout u 1 z 10 pacientů): Třes, bolesti hlavy, závratě, nevolnost, nízká hladina krevní glukózy
- Méně časté (mohou se vyskytnout u 1 ze 100 pacientů): Únava

Někteří pacienti měli při užívání přípravku Jalra se sulfonylureou následující nežádoucí účinky:

- Časté: Třes, bolesti hlavy, závratě, slabost, nízká hladina krevní glukózy
- Méně časté: Zácpa
- Velmi vzácné (mohou se vyskytnout u 1 z 10000 pacientů): Bolest v krku, rýma

Někteří pacienti měli při užívání přípravku Jalra s glitazonem následující nežádoucí účinky:

- Časté: Zvýšení hmotnosti, otoky (edémy) rukou, kotníků nebo nohou
- Méně časté: Bolest hlavy, slabost, nízká hladina krevní glukózy

Někteří pacienti měli při užívání samotného přípravku Jalra následující nežádoucí účinky:

- Časté: Závratě
- Méně časté: Bolesti hlavy, zácpa, otoky (edémy) rukou, kotníků nebo nohou, bolesti kloubů, nízká hladina krevní glukózy
- Velmi vzácné: Bolest v krku, rýma, horečka

U některých pacientů užívajících přípravek Jalra, metformin a sulfonylmočovinu se vyskytly následující nežádoucí účinky:

- Časté: Závratě, třes, slabost, nízká hladina glukózy v krvi, nadměrné pocení

U některých pacientů užívajících přípravek Jalra a inzulin (s metforminem nebo bez metforminu) se vyskytly následující nežádoucí účinky:

- Časté: Bolest hlavy, zimnice, pocit na zvracení (nevolnost), nízká hladina cukru v krvi, pálení žáhy
- Méně časté: Průjem, nadýmání

Od doby uvedení přípravku na trh byly pozorovány také následující nežádoucí účinky:

- Četnost výskytu není známa (z dostupných údajů nelze určit): Svědivá vyrážka, zánět slinivky břišní, lokalizované odlupování kůže nebo puchýře, bolest svalů

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Jalra uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
- Nepoužívejte balení přípravku Jalra, pokud si všimnete známek poškození nebo viditelných známek manipulace.

6. Obsah balení a další informace

Co Jalra obsahuje

- Léčivou látkou je vildagliptinum.
Jedna tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg.
- Dalšími složkami jsou: laktosa, mikrokryсталická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), magnesium-stearát.

Jak Jalra vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Jalra 50 mg tablety jsou kulaté, bílé až slabě nažloutlé a ploché s označením „NVR“ na jedné straně a „FB“ na straně druhé.

Přípravek Jalra 50 mg tablety jsou dostupné v baleních obsahujících 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 nebo 336 tablet. Vícečetné balení zahrnuje 3 krabičky, z nichž každá obsahuje 112 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

Výrobce

Novartis Farmacéutica SA
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Barcelona
Španělsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberk
Německo

Lek d.d.
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1526
Slovinsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Apontis Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 2173 8955 4949

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12
ή
WIN MEDICA ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 74 88 821

España

Esteve Pharmaceuticals, S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Bialport-Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>