

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## **1. NÁZOV LIEKU**

Jalra 50 mg tablety

## **2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každá tableta obsahuje 50 mg vildagliptínu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá tableta obsahuje 47,82 mg (bezvodéj) laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## **3. LIEKOVÁ FORMA**

Tableta.

Biela až slabo nažltlá, okrúhla (priemer 8 mm), plochá tableta so skoseným okrajom. Na jednej strane je vyrazené označenie „NVR”, na druhej strane „FB”.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikácie**

Vildagliptín je indikovaný na liečbu diabetes mellitus 2. typu u dospelých:

Ako monoterapia

- u pacientov s nedostatočnou kompenzáciou samotnou diétou alebo telesnou aktivitou a u ktorých metformín nie je vhodný pre kontraindikácie alebo intoleranciu.

Ako duálna perorálna liečba v kombinácii s

- metformínom u pacientov s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou napriek maximálnej tolerovanej dávke monoterapie metformínom,
- sulfonylureovým antidiabetikom u pacientov s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou napriek maximálnej tolerovanej dávke sulfonylureového antidiabetika, u ktorých metformín nie je vhodný pre kontraindikácie alebo intoleranciu,
- tiazolidíndiónovým antidiabetikom u pacientov s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou, u ktorých je vhodné použitie tiazolidíndiónového antidiabetika.

Ako perorálna liečba v trojkombinácii so

- sulfonylureovým antidiabetikom a metformínom, keď sa diétou a telesnou aktivitou spolu s duálnou liečbou týmito liekmi nedosiahne dostatočná glykemická kompenzácia.

Vildagliptín je tiež indikovaný na použitie v kombinácii s inzulínom (s metformínom alebo bez neho), keď sa diétou a telesnou aktivitou spolu so stabilnou dávkou inzulínu nedosiahne dostatočná glykemická kompenzácia.

## 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 sulfonylureovým 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 sulfonylureovým antidiabetikom je odporúčaná dávka vildagliptínu 50 mg raz denne, podávaná ráno. U tejto populácie pacientov nebolo 100 mg vildagliptínu denne účinnejších než 50 mg vildagliptínu raz denne.

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

Dávky vyššie ako 100 mg sa neodporúčajú.

Ak sa vynechá dávka Jalry, má sa užiť hneď, ako 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 ≥ 50 ml/min). U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s terminálnym ochorením obličiek (ESRD) je odporúčaná dávka Jalry 50 mg raz denne (pozri tiež časti 4.4, 5.1 a 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

Jalra 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) (pozri tiež časti 4.4 a 5.2).

##### *Pediatrická populácia*

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

### Spôsob podávania

#### Perorálne použitie

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

## 4.3 Kontraindikácie

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

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Všeobecné

Jalra nie je náhrada inzulínu u pacientov, ktorí potrebujú inzulín. Jalra 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 Jalra u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri aj časti 4.2, 5.1 a 5.2).

### Porucha funkcie pečene

Jalra 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 Jalrou, aby sa zistila ich východisková hodnota u pacienta. Funkcia pečene sa má kontrolovať počas liečby Jalrou 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 Jalrou.

Pacienti, u ktorých vznikne žltacka alebo iné príznaky poukazujúce na dysfunkciu pečene, majú Jalru vysadiť.

Po ukončení liečby Jalrou a návratu testov funkcie pečene na normálne hodnoty sa liečba Jalrou 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) 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 s pacientmi 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 dávalo do súvislosti s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. Pacientov je potrebné informovať o charakteristických symptómoch akútnej pankreatitídy.

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

### Hypoglykémia

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

### Pomocné látky

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

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Vildagliptín má nízky potenciál pre interakcie so súčasne 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 látkami, 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 súčasnom 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 sympatikomimetík.

## **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 Jalra nemá používať počas gravidity.

### Dojčenie

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

### Fertilita

Štúdie o účinku Jalry 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 3 784 pacientov, ktorí dostávali vildagliptín v dennej dávke 50 mg (raz denne) alebo 100 mg (50 mg dvakrát denne alebo 100 mg raz denne) v kontrolovaných klinických skúšaní trvajúcich najmenej 12 týždňov. Z týchto pacientov 2 264 pacientov dostávalo vildagliptín ako monoterapiu a 1 520 pacientov dostávalo vildagliptín v kombinácii s iným liekom. 2 682 pacientov sa liečilo 100 mg vildagliptínu denne (buď 50 mg dvakrát denne, alebo 100 mg raz denne) a 1 102 pacientov sa liečilo 50 mg vildagliptínu raz denne.

Väčšina nežiaducich reakcií v týchto klinických skúšaní 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.

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 žltáčkou.

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.

## Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali Jalru v dvojito slepých klinických skúšaní ako monoterapiu a prídavné terapie, 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.

### Kombinácia s metformínom

**Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali Jalru 100 mg denne v kombinácii s metformínom v dvojito slepých klinických skúšaní (N=208)**

<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Časté	Hypoglykémia
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	Tremor
Časté	Bolesť hlavy
Časté	Závraty
Menej časté	Únava
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté	Nauzea

### *Popis vybraných nežiaducich reakcií*

V kontrolovaných klinických skúšaní kombinácie 100 mg vildagliptínu denne s metformínom nebolo hlásené žiadne ukončenie účasti pre nežiaduce reakcie v skupinách liečby 100 mg vildagliptínu denne s metformínom, ani placebo s metformínom.

V klinických skúšaní bola incidencia hypoglykémie častá u pacientov, ktorí dostávali 100 mg vildagliptínu denne v kombinácii s metformínom (1%) a menej častá u pacientov, ktorí dostávali placebo s metformínom (0,4%). V skupinách vildagliptínu neboli hlásené žiadne ťažké hypoglykemické udalosti.

V klinických skúšaní sa telesná hmotnosť nezmenila oproti východiskovým hodnotám, keď sa 100 mg vildagliptínu denne pridalo k metformínu (+0,2 kg pri vildagliptíne a -1,0 kg pri placebe).

V klinických skúšaní trvajúcich viac ako 2 roky sa neukázali žiadne ďalšie signály týkajúce sa bezpečnosti alebo nepredvídané riziká, keď sa vildagliptín pridával k metformínu.

### Kombinácia so sulfonylureovým antidiabetikom

**Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali Jalru 50 mg v kombinácii so sulfonylureovým antidiabetikom v dvojito slepých klinických skúšaní (N=170)**

<b>Infekcie a nákazy</b>	
Veľmi zriedkavé	Nazofaryngitída
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Časté	Hypoglykémia
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	Tremor
Časté	Bolesť hlavy
Časté	Závraty
Časté	Asténia
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Menej časté	Zápcha

#### *Popis vybraných nežiaducich reakcií*

V kontrolovaných klinických skúšaníach kombinácie 50 mg vildagliptínu so sulfonylureovým antidiabetikom bola celková incidencia ukončenia účasti pre nežiaduce reakcie 0,6% v skupine liečby 50 mg vildagliptínu so sulfonylureovým antidiabetikom oproti 0% v skupine liečby placebo so sulfonylureovým antidiabetikom.

V klinických skúšaníach bola incidencia hypoglykémie 1,2%, keď sa 50 mg vildagliptínu raz denne pridávalo ku glimepiridu, oproti 0,6% pri placebe s glimepiridom. V skupinách vildagliptínu neboli hlásené žiadne ťažké hypoglykemické udalosti.

V klinických skúšaníach sa telesná hmotnosť nezmenila oproti východiskovým hodnotám, keď sa 50 mg vildagliptínu denne pridalo ku glimepiridu (-0,1 kg pri vildagliptíne a -0,4 kg pri placebe).

#### Kombinácia s tiazolidíndiónovým antidiabetikom

**Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali Jalru 100 mg denne v kombinácii s tiazolidíndiónovým antidiabetikom v dvojito slepých klinických skúšaníach (N=158)**

<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Časté	Zvýšenie telesnej hmotnosti
Menej časté	Hypoglykémia
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Menej časté	Bolesť hlavy
Menej časté	Asténia
<b>Poruchy ciev</b>	
Časté	Periférny edém

#### *Popis vybraných nežiaducich reakcií*

V kontrolovaných klinických skúšaníach kombinácie 100 mg vildagliptínu denne s tiazolidíndiónovým antidiabetikom nebolo hlásené žiadne ukončenie účasti pre nežiaduce reakcie v skupinách liečby 100 mg vildagliptínu denne s tiazolidíndiónovým antidiabetikom, ani placebo s tiazolidíndiónovým antidiabetikom.

V klinických skúšaníach bola incidencia hypoglykémie menej častá u pacientov, ktorí dostávali vildagliptín s pioglitazónom (0,6%), ale častá u pacientov, ktorí dostávali placebo s pioglitazónom (1,9%). V skupinách vildagliptínu neboli hlásené žiadne ťažké hypoglykemické udalosti.

V klinickom skúšaní prídavnej terapie s pioglitazónom bolo absolútne zvýšenie telesnej hmotnosti pri placebe 1,4 kg a pri Jalre 100 mg denne 2,7 kg.

Incidencia periférneho edému, keď sa 100 mg vildagliptínu denne pridávalo k maximálnej dávke základnej liečby pioglitazónom (45 mg raz denne), bola 7,0% v porovnaní s 2,5% pri základnej liečbe samotným pioglitazónom.



## Monoterapia

**Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali Jalru 100 mg denne ako monoterapiu v dvojito slepých klinických skúšaníach (N=1 855)**

<b>Infekcie a nákazy</b>	
Veľmi zriedkavé	Infekcia horných dýchacích ciest
Veľmi zriedkavé	Nazofaryngitída
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Menej časté	Hypoglykémia
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	Závraty
Menej časté	Bolesť hlavy
<b>Poruchy ciev</b>	
Menej časté	Periférny edém
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Menej časté	Zápcha
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Menej časté	Artralgia

### *Popis vybraných nežiaducich reakcií*

Okrem toho v kontrolovaných klinických skúšaníach monoterapie vildagliptínom nebola celková incidencia ukončenia účasti pre nežiaduce reakcie vyššia u pacientov liečených vildagliptínom v dávke 100 mg denne (0,3%) ako pri placebe (0,6%) alebo komparátoroch (0,5%).

V porovnávacích kontrolovaných klinických skúšaníach monoterapie bola hypoglykémia menej častá, hlásená u 0,4% (7 z 1 855) pacientov liečených 100 mg vildagliptínu denne v porovnaní s 0,2% (2 z 1 082) pacientov v skupinách liečených účinným komparátorom alebo placebom, pričom sa nezaznamenali žiadne vážne alebo ťažké udalosti.

V klinických skúšaníach sa telesná hmotnosť nezmenila oproti východiskovým hodnotám, keď sa 100 mg vildagliptínu denne podávalo ako monoterapia (-0,3 kg pri vildagliptíne a -1,3 kg pri placebe).

V klinických skúšaníach trvajúcich až 2 roky sa pri monoterapii vildagliptínom neukázali žiadne ďalšie signály týkajúce sa bezpečnosti alebo nepredvídané riziká.

### Kombinácia s metformínom a sulfonylureovým antidiabetikom

**Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali Jalru 50 mg dvakrát denne v kombinácii s metformínom a sulfonylureovým antidiabetikom (N=157)**

<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Časté	Hypoglykémia
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	Závraty, tremor
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Časté	Nadmerné potenie
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Časté	Asténia

### *Popis vybraných nežiaducich reakcií*

Ukončenia liečby pre nežiaduce reakcie neboli hlásené v skupine liečby vildagliptínu s metformínom a glimepiridom oproti 0,6% v skupine liečby placeba s metformínom a glimepiridom.

Incidencia hypoglykémie bola častá v oboch skupinách liečby (5,1% v skupine vildagliptínu s metformínom a glimepiridom oproti 1,9% v skupine placeba s metformínom a glimepiridom). Jedna ťažká hypoglykemická príhoda sa zaznamenala v skupine vildagliptínu.

Účinnok na priemernú telesnú hmotnosť na konci klinického skúšania bol neutrálny (+0,6 kg v skupine vildagliptínu a -0,1 kg v skupine placebo).

#### Kombinácia s inzulínom

**Tabuľka 6 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali Jalru 100 mg denne v kombinácii s inzulínom (s metformínom alebo bez neho) v dvojito zaslepených klinických skúšaniach (N=371)**

<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Časté	Znížená glukóza v krvi
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	Bolesť hlavy, triaška
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté	Nauzea, gastroezofágová refluxná choroba
Menej časté	Hnačka, flatulencia

#### *Popis vybraných nežiaducich reakcií*

V kontrolovaných klinických skúšaniach, v ktorých sa podávalo 50 mg vildagliptínu dvakrát denne v kombinácii s inzulínom, súbežne s metformínom alebo bez neho, bola celková incidencia ukončenia liečby pre nežiaduce reakcie 0,3% v skupine liečby vildagliptínom a žiadne ukočenie v skupine placebo.

Incidencia hypoglykémie bola podobná v oboch skupinách liečby (14,0% v skupine vildagliptínu oproti 16,4% v skupine placebo). Dvaja pacienti hlásili ťažké hypoglykemické príhody v skupine vildagliptínu a 6 pacienti v skupine placebo.

Účinnok na priemernú telesnú hmotnosť na konci klinického skúšania bol neutrálny (zmena +0,6 kg oproti východiskovej hodnote v skupine vildagliptínu a žiadna zmena hmotnosti v skupine placebo).

#### Skúsenosti po uvedení na trh

**Tabuľka 7 Nežiaduce reakcie po uvedení na trh**

<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Neznáme	Pankreatitída
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Neznáme	Hepatitída (reverzibilná po vysadení lieku)
	Abnormálne testy funkcie pečene (reverzibilné po vysadení lieku)
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Neznáme	Myalgia
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Neznáme	Urtikária
	Exfoliatívne a bulózne kožné lézie vrátane bulózneho pemfigoidu

#### 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 vildagliptínu sú obmedzené.

### Symptómy

Informácie o pravdepodobných symptómoch predávkovania sa získali v štúdiu tolerancie pri zvyšujúcich sa dávkach u zdravých osôb, ktorým sa podávala Jalra 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 vo dvoch prípadoch s parestéziou. Všetky symptómy a laboratórne abnormality ustúpili bez liečby po vysadení skúšaného lieku.

### Liečba

V prípade predávkovania sa odporúča podporná liečba. Vildagliptín sa nedá odstrániť hemodialýzou. Naproti tomu hlavný metabolit hydrolýzy (LAY 151) možno odstrániť hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Vildagliptín, ktorý patrí do triedy stimulátorov buniek Langerhansových ostrovčekov, 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 slepých, placebom alebo účinnou látkou kontrolovaných klinických skúšaní, v ktorých liečba trvala viac ako 2 roky. V týchto klinických skúšaní 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 1 900 pacientov, ktorí dostávali 50 mg vildagliptínu raz denne alebo 100 mg denne, bolo vo veku  $\geq 65$  rokov. V týchto klinických skúšaní 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 tiazolidíndiónovým antidiabetikom, čo sa stanovilo na základe klinicky významného poklesu HbA<sub>1c</sub> na konci klinického skúšania oproti východiskovej hodnote (pozri Tabuľku 8).

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

V dvojito slepom, kontrolovanom klinickom skúšaní trvajúcim 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 incidencia gastrointestinálnych nežiaducich reakcií v porovnaní s pacientmi liečenými metformínom.

V dvojito slepom, kontrolovanom klinickom skúšaní trvajúcim 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 trvajúcim 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 trvajúcim 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 trvajúcim 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 ťažkou poruchou funkcie obličiek (N=294) alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (N=221). Na začiatku klinického skúšania bolo 68,8% pacientov so stredne ťažkou a 80,5% s ťažkou poruchou funkcie obličiek liečených inzulínom (priemerná denná dávka 56 jednotiek a 51,6 jednotiek). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek vildagliptín v porovnaní s placebom významne znížil HbA<sub>1c</sub> (rozdiel -0,53%) oproti východiskovej hodnote 7,9%. U pacientov s ťažkou 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 uzávery. 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%.

#### Kardiovaskulárne riziko

Uskutočnila sa metaanalýza nezávisle a prospektívne potvrdených kardiovaskulárnych udalostí z 37 klinických skúšaní 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, cievnej mozgovej príhody alebo smrti z kardiovaskulárnej príčiny bol podobný pri vildagliptíne v porovnaní s kombinovanými účinnými komparátormi a placebom [pomer rizík 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 8** 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 vildagliptínom 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 Jalru 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 objem distribúcie vildagliptínu v rovnovážnom stave po intravenóznom podaní ( $V_{ss}$ ) je 71 litrov, čo poukazuje na extravaskulárnu distribúciu.

### Biotransformácia

Metabolizmus je hlavnou dráhou eliminácie vildagliptínu u ľudí, pripadá naň 69% dávky. Hlavný metabolit (LAY 151) je farmakologicky inaktívny produkt hydrolýzy kyanoskupiny molekuly, na ktorý pripadá 57% dávky, po ňom nasledujú produkty glukuronidácie (BQS867) a hydrolýzy amidu (4% dávky). Údaje o mikrozómoch ľudskej obličky *in vitro* naznačujú, že oblička môže byť jedným z hlavných orgánov prispievajúcich k hydrolýze vildagliptínu na jeho hlavný inaktívny metabolit LAY151. K hydrolýze 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 súčasne 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 súčasne 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 ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene, hodnoteným podľa Childa-Pugha (skóre od 6 pre ľahkú po 12 pre ťažkú poruchu) v porovnaní so zdravými osobami. Expozícia vildagliptínu sa po jednorazovej dávke pacientom s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene znížila (o 20% a 8%), zatiaľ čo expozícia vildagliptínu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie 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 terapeutickojej 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 ťažký: 30 až < 50 ml/min a ťažký: < 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 ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek. AUC metabolitov LAY151 a BQS867 sa v priemere zvýšila približne 1,5-, 3- a 7-násobne u pacientov s ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek. Obmedzené údaje u pacientov s terminálnou chorobou obličiek (ESRD) naznačujú, že expozícia vildagliptínu je podobná ako u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. Koncentrácie LAY151 boli približne 2- až 3-krát vyššie ako u pacientov s ťažkou 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 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 u potkanov a myší. Dávka bez účinku bola u potkanov 25 mg/kg (5-násobok expozície u ľudí na základe AUC) a u myší 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 u potkanov a králikov. U potkanov 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 myší 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**

Bezvodá laktóza  
Mikrokryštalická celulóza  
Sodná soľ karboxymetyľškrobu (typ A)  
Magnéziumstearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

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

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

Blister hliník/hliník (PA/Al/PVC//Al)

Dostupné v baleniach obsahujúcich 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 alebo 336 tabliet a v multibaleniach obsahujúcich 336 (3 balenia po 112) tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/08/485/001-011

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

Dátum prvej registrácie: 19. november 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. júl 2012

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberg  
Nemecko

Lek d.d.  
Verovskova ulica 57  
Ljubljana 1526  
Slovinsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Aktualizovaný RMP sa predkladá každé tri roky.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA JEDNOTLIVÉHO BALENIA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Jalra 50 mg tablety  
vildagliptín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 50 mg vildagliptínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu (ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľa).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tableta

7 tabliet

14 tabliet

28 tabliet

30 tabliet

56 tabliet

60 tabliet

90 tabliet

112 tabliet

180 tabliet

336 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Jalra 50 mg



**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**  
**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (VRÁTANE BLUE BOX)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Jalra 50 mg tablety  
vildagliptín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 50 mg vildagliptínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu (ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľa).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tableta

Multibalenie: 336 (3 balenia po 112) tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/08/485/011      336 tabliet (3 balenia po 112)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Jalra 50 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA PRECHODNÉHO BALENIA V MULTIBALENÍ (BEZ BLUE BOX)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Jalra 50 mg tablety  
vildagliptín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 50 mg vildagliptínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu (ďalšie údaje pozri v písomnej informácii pre používateľa).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tableta

112 tabliet. Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/08/485/011      336 tabliet (3 balenia po 112)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Jalra 50 mg

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Jalra 50 mg tablety  
vildagliptín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Jalra 50 mg tablety vildagliptín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Jalra a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Jalru
3. Ako užívať Jalru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Jalru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Jalra a na čo sa používa**

Liečivo v Jalre, vildagliptín, patrí do skupiny liečiv nazývaných „perorálne antidiabetiká“.

Jalra sa používa na liečbu dospelých pacientov s cukrovkou 2. typu. Používa sa, keď nie je možné cukrovku účinne liečiť len samotnou diétou alebo telesnou aktivitou. Pomáha upraviť hladinu cukru v krvi. Váš lekár vám predpíše Jalru buď samotnú, alebo spolu s niektorými inými antidiabetikami, ktoré už užívate, ak sa preukázalo, že nie sú dost' účinné na liečbu cukrovky.

Cukrovka 2. typu vzniká, keď telo netvorí dostatočné množstvo inzulínu alebo keď inzulín vytvorený v tele nepôsobí tak dobre, ako by mal. Cukrovka sa môže vyvinúť aj vtedy, ak telo vytvára priveľa glukagónu.

Inzulín je látka, ktorá pomáha znižovať hladinu cukru v krvi, najmä po jedle. Glukagón je látka, ktorá spúšťa tvorbu cukru v pečeni, čo spôsobuje zvýšenie hladiny cukru v krvi. Obe tieto látky tvoria podžalúdková žľaza.

#### **Ako účinkuje Jalra**

Účinkom Jalry podžalúdková žľaza vytvára viac inzulínu a menej glukagónu. Pomáha to upraviť hladinu cukru v krvi. Preukázalo sa, že tento liek znižuje cukor v krvi, čo môže pomôcť zabrániť komplikáciám cukrovky. Aj keď teraz začínate užívať liek proti cukrovke, je dôležité, aby ste podľa odporúčaní naďalej dodržiavali diétu a/alebo mali dost' pohybu.



## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Jalru

### Neužívajte Jalru:

- ak ste alergický na vildagliptín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický na vildagliptín alebo na niektorú z ďalších zložiek Jalry, neužite tento liek a porozprávajte sa so svojím lekárom.

### Upozornenia a opatrenia

**Predtým, ako začnete užívať Jalru, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:**

- ak máte cukrovku 1. typu (t.j. vaše telo netvorí inzulín) alebo máte stav, ktorý sa označuje ako ketoacidóza.
- ak užívate proti cukrovke liek nazývaný sulfonylureové antidiabetikum (lekár vám možno bude chcieť znížiť dávku sulfonylureového antidiabetika, ak ho užívate spolu s Jalrou, aby sa zabránilo nízkej hladine cukru v krvi [hypoglykémia]).
- ak máte stredne závažné alebo závažné ochorenie obličiek (budete musieť užívať nižšiu dávku Jalry).
- ak sa liečíte dialýzou.
- ak máte ochorenie pečene.
- ak trpíte na srdcové zlyhávanie.
- ak máte alebo ste v minulosti mali ochorenie podžalúdkovej žľazy.

Ak ste v minulosti užívali vildagliptín, ale museli ste užívanie ukončiť pre ochorenie pečene, nesmiete znovu užívať tento liek.

Poškodenia kože spôsobené cukrovkou sú častou komplikáciou cukrovky. Dodržujte odporúčania pre starostlivosť o kožu a nohy, ktoré dostanete od svojho lekára alebo zdravotnej sestry. Počas užívania Jalry venujte tiež mimoriadnu pozornosť vzniku nových pľuzgierov alebo vredov. Ak sa u vás vyskytnú, okamžite sa poraďte so svojím lekárom.

Test, ktorým sa zistí, ako vám funguje pečeň, vám vykonajú pred začatím liečby Jalrou, raz za tri mesiace počas prvého roka a následne v pravidelných intervaloch. Čo najskôr sa tak rozpoznajú príznaky zvýšenia pečeňových enzýmov.

### Deti a dospievajúci

Použitie Jalry u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov sa neodporúča.

### Iné lieky a Jalra

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Váš lekár možno bude chcieť zmeniť vašu dávku Jalry, ak užívate iné lieky, napríklad:

- tiazidy alebo iné diuretiká (nazývané aj tablety na odvodnenie)
- kortikosteroidy (používajú sa spravidla na liečbu zápalu)
- lieky na choroby štítnej žľazy
- niektoré lieky účinkujúce na nervový systém.

### Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Neužívajte Jalru počas tehotenstva. Nie je známe, či Jalra prechádza do materského mlieka. Neužívajte Jalru, ak dojčíte alebo mienite dojčiť.

### Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak pociťujete závraty počas užívania Jalry, nevedzte vozidlo a neobsluhujte stroje.

### **Jalra obsahuje laktózu**

Jalra obsahuje laktózu (mliečny cukor). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

### **Jalra obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Jalru**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Koľko lieku užiť a kedy**

Množstvo Jalry, ktoré ľudia musia užívať, je rôzne a závisí od ich ochorenia. Váš lekár vám presne povie, koľko tabliet Jalry máte užívať. Najvyššia denná dávka je 100 mg.

Zvyčajná dávka Jalry je buď:

- 50 mg denne, ktoré sa užívajú ako jedna dávka ráno, ak užívate Jalru s iným liekom označovaným ako sulfonylurea.
- 100 mg denne, ktoré sa užívajú ako dávka 50 mg ráno a 50 mg večer, ak užívate Jalru samotnú, s iným liekom nazvaným metformín alebo glitazón, v kombinácii s metformínom a sulfonylureovým antidiabetikom, alebo s inzulínom.
- 50 mg denne ráno, ak máte stredne ťažké alebo ťažké ochorenie obličiek alebo ak sa liečite dialýzou.

### **Ako užívať Jalru**

- Prehltnite tabletu celú a zapite ju trochou vody.

### **Ako dlho sa má užívať Jalra**

- Užívajte Jalru každý deň tak dlho, ako vám lekár povie. Možno budete túto liečbu potrebovať dlhodobo.
- Váš lekár bude pravidelne sledovať váš zdravotný stav, aby si overil, či liečba má požadovaný účinok.

### **Ak užijete viac Jalry, ako máte**

Ak užijete priveľa tabliet Jalry alebo ak niekto iný užil váš liek, **ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi**. Môže si to vyžiadať lekárske ošetrovanie. Ak máte navštíviť lekára alebo ísť do nemocnice, vezmite si so sebou balenie lieku.

### **Ak zabudnete užiť Jalru**

Ak si zabudnete vziať dávku tohto lieku, vezmite si ju hneď, ako si spomeniete. Potom si zoberte najbližšiu dávku vo zvyčajnom čase. Ak je už takmer čas na užitie ďalšej dávky, vynechajte dávku, na ktorú ste zabudli. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

### **Ak prestanete užívať Jalru**

Neprestaňte užívať Jalru, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár. Ak máte otázky o tom, ako dlho máte užívať tento liek, porozprávajte sa so svojím lekárom.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

##### **Niektoré príznaky vyžadujú okamžité lekárske ošetrovanie:**

Prestaňte užívať Jalru a okamžite navštívte svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky:

- Angioedém (zriedkavé: môže postihnúť až 1 z 1 000 ľudí): k príznakom patrí opuch tváre, jazyka alebo hrdla, ťažkosti pri prehĺtaní, ťažkosti s dýchaním, náhly vznik vyrážok alebo žihľavky, čo môže poukazovať na reakciu označovanú ako „angioedém“
- Ochorenie pečene (hepatitída) (zriedkavé): k príznakom patrí žltá koža a oči, nutkanie na vracanie, strata chuti do jedenia alebo tmavé sfarbenie moču, čo môže poukazovať na ochorenie pečene (hepatitída)
- Zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída) (častot' neznáma): k príznakom patrí silná a pretrvávajúca bolesť brucha (v oblasti žalúdka), ktorá môže vyžarovať až do chrbta, ako aj nutkanie na vracanie a vracanie

##### **Iné vedľajšie účinky**

U niektorých pacientov sa vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky počas užívania Jalry a metformínu:

- Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí): chvenie, bolesť hlavy, závraty, nutkanie na vracanie, nízka hladina glukózy v krvi
- Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí): únava

U niektorých pacientov sa vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky počas užívania Jalry a sulfonylurey:

- Časté: chvenie, bolesť hlavy, závraty, slabosť, nízka hladina glukózy v krvi
- Menej časté: zápcha
- Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí): bolesť hrdla, výtok z nosa

U niektorých pacientov sa vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky počas užívania Jalry a glitazónu:

- Časté: zvýšenie telesnej hmotnosti, opuch rúk, členkov alebo chodidiel (edém)
- Menej časté: bolesť hlavy, slabosť, nízka hladina glukózy v krvi

U niektorých pacientov sa vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky počas užívania Jalry samotnej:

- Časté: závraty
- Menej časté: bolesť hlavy, zápcha, opuch rúk, členkov alebo chodidiel (edém), bolesť kĺbov, nízka hladina glukózy v krvi
- Veľmi zriedkavé: bolesť hrdla, výtok z nosa, horúčka

U niektorých pacientov sa vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky počas užívania Jalry, metformínu a sulfonylureového antidiabetika:

- Časté: závraty, tras, slabosť, nízky obsah cukru v krvi, nadmerné potenie

U niektorých pacientov sa vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky počas užívania Jalry a inzulínu (s metformínom alebo bez neho):

- Časté: bolesť hlavy, triaška, nutkanie na vracanie, nízky obsah cukru v krvi, pálenie záhy
- Menej časté: hnačka, plynatosť

Po uvedení tohto lieku na trh boli hlásené aj nasledujúce vedľajšie účinky:

- Častot' neznáma (nemožno ju odhadnúť z dostupných údajov): svrbíace vyrážky, zápal podžalúdkovej žľazy, ohraničené olupovanie kože alebo pľuzgiere, bolesť svalov

## Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Jalru

- Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuľke po „EXP“.
- Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
- Nepoužite balenie Jalry, ktoré je poškodené alebo nesie známky nedovoleného zaobchádzania.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Jalra obsahuje

- Liečivo je vildagliptín.  
Každá tableta obsahuje 50 mg vildagliptínu.
- Ďalšie zložky sú bezvodá laktóza, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A) a magnéziumstearát.

### Ako vyzerá Jalra a obsah balenia

Jalra 50 mg tablety sú okrúhle, biele až slabo nažltlé a ploché, s označením „NVR” na jednej strane a „FB” na druhej strane.

Jalra 50 mg tablety sú dostupné v baleniach obsahujúcich 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 alebo 336 tabliet a v multibaleníach zložených z 3 škatuliek, z ktorých každá obsahuje 112 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh vo vašej krajine.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

### Výrobca

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberg  
Nemecko

Lek d.d.  
Verovskova ulica 57  
Ljubljana 1526  
Slovinsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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

**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

**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

**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

**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

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>