

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xiliarx 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 jako přídatná léčba k dietě a cvičení ke zlepšení kontroly glykemie u dospělých s diabetes mellitus typu 2:

- jako monoterapie u pacientů, u kterých metformin není vhodný kvůli kontraindikacím nebo nesnášenlivosti.
- v kombinaci s ostatními léčivými přípravky, určenými k léčbě diabetu, včetně inzulinu, pokud tyto léčivé přípravky neposkytují adekvátní kontrolu glykemie (viz body 4.4, 4.5 a 5.1 pro data dostupná k různým kombinacím).

-

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

#### Dospělí

Při podávání jako monoterapie, v kombinaci s metforminem, v kombinaci s thiazolidindionem, v kombinaci s metforminem a sulfonylureou nebo v kombinaci s inzulinem (s metforminem nebo bez metforminu) se doporučuje denní dávka vildagliptinu 100 mg, podávaná jako jedna dávka 50 mg ráno a jedna dávka 50 mg večer.

Při podávání v dvojkombinaci s derivátem sulfonylurey se doporučuje dávka vildagliptinu 50 mg, podávaná jednou denně ráno. U této skupiny pacientů nebyla dávka 100 mg vildagliptinu podávaná jednou denně účinnější než dávka 50 mg vildagliptinu.

Pokud se přípravek užívá v kombinaci se sulfonylureou, měla by být zvážena nižší dávka sulfonylurey ke snížení rizika hypoglykemie.

Dávky vyšší než 100 mg se nedoporučují.

Pokud se dávka přípravku Xiliarx 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  $\geq 50$  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 Xiliarx 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 Xiliarx dětem a dospívajícím ( $< 18$  let se nedoporučuje. Bezpečnost a účinnost Xiliarx 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 Xiliarx 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 Xiliarx není substituentem inzulínu u pacientů, kteří vyžadují inzulín. Přípravek Xiliarx 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 Xiliarx těmto pacientům podáván s opatrností (viz také body 4.2, 5.1 a 5.2).

#### Zhoršená funkce jater

Přípravek Xiliarx 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 asymptomatictí, bez klinických následků a výsledky funkčních jaterních testů se po vysazení léčby vrátily k normálním hodnotám. Jaterní funkční testy by měly být provedeny před zahájením léčby přípravkem Xiliarx, aby byly známy jejich výchozí hodnoty. Jaterní funkční testy musí být během prvního roku léčby přípravkem Xiliarx 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 Xiliarx ukončit.

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

Po vysazení léčby přípravkem Xiliarx a normalizaci výsledků jaterních funkčních testů nesmí být léčba přípravkem Xiliarx 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, thyroideální 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 Xiliarx 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. Xiliarx se během kojení nesmí podávat.

#### Fertilita

S přípravkem Xiliarx 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 přídavné 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 Xiliarx ve dvojité slepé studii jako monoterapii a kteří dostávali přídavnou 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 Xiliarx 100 mg denně v kombinaci s metforminem ve dvojité slepých studiích (N = 208)**

|                                     |              |
|-------------------------------------|--------------|
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b> |              |
| Časté                               | Hypoglykemie |
| <b>Poruchy nervového systému</b>    |              |
| Časté                               | Třes         |
| Časté                               | Bolest hlavy |
| Časté                               | Závratě      |
| Méně časté                          | Únava        |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>   |              |
| 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 trvajících 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 Xiliarx 50 mg denně v kombinaci se sulfonylureou ve dvojité slepých studiích (N = 170)

|                                     |                 |
|-------------------------------------|-----------------|
| <b>Infekce a infestace</b>          |                 |
| Velmi vzácné                        | Nazofaryngitida |
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b> |                 |
| Časté                               | Hypoglykemie    |
| <b>Poruchy nervového systému</b>    |                 |
| Časté                               | Třes            |
| Časté                               | Bolest hlavy    |
| Časté                               | Závratě         |
| Časté                               | Astenie         |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>   |                 |
| 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 Xiliarx 100 mg denně v kombinaci s thiazolidindionem ve dvojité slepých studiích (N = 158)

|                                     |                     |
|-------------------------------------|---------------------|
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b> |                     |
| Časté                               | Přírůstek hmotnosti |
| Méně časté                          | Hypoglykemie        |
| <b>Poruchy nervového systému</b>    |                     |
| Méně časté                          | Bolest hlavy        |
| Méně časté                          | Astenie             |
| <b>Cévní poruchy</b>                |                     |
| 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 Xiliarx 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 Xiliarx 100 mg denně jako monoterapii ve dvojitě slepých studiích (N = 1 855)**

|   |                                    |
|---|------------------------------------|
| <b>Infekce a infestace</b>                                  |                                    |
| Velmi vzácné  | Infekce horní části dýchacích cest |
| Velmi vzácné  | Nazofaryngitida                    |
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b>                         |                                    |
| Méně časté  | Hypoglykemie                       |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                            |                                    |
| Časté   | Závratě                            |
| Méně časté  | Bolesti hlavy                      |
| <b>Cévní poruchy</b>  |                                    |
| Méně časté  | Periferní edém                     |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                           |                                    |
| Méně časté  | Zácpa                              |
| <b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b> |                                    |
| 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 trvající 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 Xiliarx 50 mg dvakrát denně v kombinaci s metforminem a sulfonylureou (N=157)**

|  |               |
|--|---------------|
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b>              |               |
| Časté  | Hypoglykemie  |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                 |               |
| Časté  | Závratě, třes |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>              |               |
| Časté  | Hyperhidróza  |
| <b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b> |               |
| 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 Xiliarx 100 mg denně v kombinaci s inzulinem (s nebo bez metforminu) ve dvojité zaslepených studiích (N=371)**

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b> |  |
| Časté                               | Snížená glukóza v krvi                     |
| <b>Poruchy nervového systému</b>    |  |
| Časté                               | Bolesti hlavy, zimnice                     |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>   |  |
| 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).

**Tabulka 7 Postmarketingové nežádoucí účinky**

|   |  |
|---|--|
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                           |  |
| Není známo  | Pankreatitida  |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b>                       |  |
| Není známo  | Hepatitida (reverzibilní po vysazení léčivého přípravku)<br>Abnormální jaterní funkční testy (reverzibilní po vysazení léčivého přípravku) |
| <b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b> |  |
| Není známo  | Myalgie  |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>                        |  |
| Není známo  | Kopřivka<br>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 Xiliarx po dobu 10 dnů. Po dávce 400 mg byly tři případy bolesti svalů a individuální případy mírné a transienční parestezie, horečka, otoky a přechodné zvýšení hladin lipázy. Při dávce 600 mg se u jednoho jedince objevily otoky nohou a rukou, zvýšení kreatinfosfokinázy (CPK), aspartátaminotransferázy (AST), C-reaktivního proteinu (CRP) a hladiny myoglobinu. U tří dalších jedinců byly zjištěny otoky nohou a ve dvou případech parestezie. Všechny symptomy a laboratorní změny vymizely bez léčby po vysazení studijní medikace.

Léčba

V případě předávkování se doporučuje podpůrná léčba. Vildagliptin nemůže být odstraněn hemodialýzou. Nicméně hlavní hydrolyzovaný metabolit (LAY 151) může být hemodialýzou odstraněn.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Vildagliptin patří do skupiny stimulátorů ostrůvků a je účinným a selektivním DPP-4 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-dependentního inzulinu. Léčba vildagliptinem 50 - 100 mg denně u pacientů s diabetem typu 2 významně zlepšuje markery funkce beta buněk včetně HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment -  $\beta$ ), poměr proinzulinu a inzulinu a měření citlivosti funkce beta buněk na opakované toleranční testy. U nediabetických jedinců (s normální glykemií) vildagliptin nestimuluje sekreci inzulinu, ani nesnižuje hladiny glukózy.

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

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

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Více než 15 000 pacientů s diabetem typu 2 participovalo ve 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  $\geq 65$  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<sub>1c</sub> od výchozí hodnoty endpointu studie (viz Tabulka 8).

Snížení HbA<sub>1c</sub> v klinických studiích s vildagliptinem bylo větší u pacientů s vyšší výchozí hodnotou HbA<sub>1c</sub>.

V 52týdenní dvojitě slepé kontrolované studii snížil vildagliptin (50 mg dvakrát denně) výchozí hodnotu HbA<sub>1c</sub> o -1% proti -1,6% metforminu (titrován na 2 g/den), i když nebylo dosaženo statisticky významné non-inferiority. Pacienti léčení vildagliptinem hlásili významně nižší výskyt gastrointestinálních nežádoucích reakcí ve srovnání s těmi, kteří byli léčení metforminem.

Ve 24týdenní dvojité 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> -0,5% u vildagliptinu a -0,6% u gliklazidu, ze střední výchozí hodnoty HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> -0,4% při kombinaci vildagliptinu a metforminu a -0,5% při kombinaci glimepiridu a metforminu, ze střední výchozí hodnoty HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> -0,81% při kombinaci vildagliptinu a metforminu (střední výchozí hodnota HbA<sub>1c</sub> 8,4%) a -0,85% při kombinaci gliklazidu a metforminu (střední výchozí hodnota HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 8,6%. Pokles HbA<sub>1c</sub> pozorovaný u pacientů s výchozí hodnotou  $\geq 10,0\%$  byl vyšší.

Ve 24týdenní, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii byl hodnocen léčebný účinek vildagliptinu 50 mg jedenkrát denně v porovnání s placebem u 515 pacientů s diabetem typu 2 a středně těžkou poruchou funkce ledvin (N = 294) nebo těžkou poruchou funkce ledvin (N = 221). 68,8% pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a 80,5% pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin bylo léčeno při vstupu do studie inzulinem (průměrná denní dávka 56 jednotek a 51,6 jednotek, v uvedeném pořadí). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin vildagliptin významně snižoval HbA<sub>1c</sub>, v porovnání s placebem (rozdíl -0,53%) z průměrné výchozí hodnoty 7,9%. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin vildagliptin významně snižoval HbA<sub>1c</sub>, 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 ( $\geq 1500$  mg denně) a glimepiridem ( $\geq 4$  mg denně). Vildagliptin v kombinaci s metforminem a glimepiridem výrazně snížil HbA<sub>1c</sub> v porovnání s placebem. Průměrné placebem korigované snížení HbA<sub>1c</sub> 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 inzulínu nebo kombinovaného inzulínu (průměrná denní dávka 41 jednotek), při současném užívání metforminu (N=276) nebo bez současného užívání metforminu (N=173). Vildagliptin v kombinaci s inzulínem významně snížil HbA<sub>1c</sub> v porovnání s placebem. V celkové populaci bylo placebem korigované průměrné snížení o -0,72% HbA<sub>1c</sub> z průměrné výchozí hodnoty HbA<sub>1c</sub> 8,8%. V podskupině léčené inzulínem se současným užíváním metforminu bylo placebem korigované průměrné snížení HbA<sub>1c</sub> o -0,63% a v podskupině léčené inzulínem bez současného užívání metforminu bylo placebem korigované průměrné snížení HbA<sub>1c</sub> 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 inzulínem (krátkodobým a dlouhodobým, průměrná dávka inzulínu 80 IU/den), bylo průměrné snížení hodnoty HbA<sub>1c</sub> u vildagliptinu (v dávce 50 mg dvakrát denně) přidaného k inzulínu významně větší než u placebo s inzulínem (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<sub>1c</sub>, v porovnání s placebem (rozdíl 0,6%), z průměrné výchozí hodnoty 7,8% v týdnu 16. V podskupině třídy NYHA III byl pokles HbA<sub>1c</sub> ve srovnání s placebem nižší (rozdíl 0,3%), ale tento závěr je omezen malým počtem pacientů (n = 44). Výskyt hypoglykemie v celkové populaci byl 4,7% ve skupině s vildagliptinem a 5,6% ve skupině s placebem.

Pětiletá, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie (VERIFY) byla vedena u pacientů s diabetem typu 2, s cílem zhodnotit vliv časně kombinační terapie vildagliptinem a metforminem (N = 998) oproti iniciální monoterapii metforminem ve standardním režimu podávání, následovaném kombinací s vildagliptinem (následná léčebná skupina) (N = 1 003) u nově diagnostikovaných pacientů s diabetem typu 2. Kombinační režim vildagliptin 50 mg dvakrát denně plus metformin vedl ke statisticky a klinicky významné relativní redukci rizika pro „dobu do potvrzeného selhání počáteční léčby“ (hodnota HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7\%$ ) vs monoterapie metforminem v léčbě naivních pacientů s diabetem typu 2 po dobu 5-letého trvání studie (HR [95% CI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p<0,001). Incidence selhání počáteční léčby (hodnota HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7\%$ ) byla 429 pacientů (43,6%) v kombinační léčebné skupině a 614 pacientů (62,1%) v následné léčebné skupině.

### Kardiovaskulární riziko

Byla provedena metaanalýza nezávisle a prospektivně určených kardiovaskulárních příhod z 25 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)**

| <b>Studie monoterapie kontrolovaná placebem</b>                     | <b>Průměrná výchozí hodnota u HbA<sub>1c</sub> (%)</b> | <b>Průměr změn od výchozí hodnoty u HbA<sub>1c</sub> (%) v týdnu 24</b> | <b>Placebem-korigované průměrné změny u HbA<sub>1c</sub> (%) v týdnu 24 (95% CI)</b> |
|---|--|---|--|
| 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                                   |  |   |  |
| <b>Studie s kombinovanou léčbou</b>                                 |  |   |  |
| Vildagliptin 50 mg dvakrát denně + metformin (N = 143)              | 8,4  | -0,9  | -1,1* (-1,4, -0,8)   |
| Vildagliptin 50 mg denně + glimepiridin (N = 132)                   | 8,5  | -0,6  | -0,6* (-0,9, -0,4)   |
| Vildagliptin 50 mg dvakrát denně + pioglitazon (N = 136)            | 8,7  | -1,0  | -0,7* (-0,9, -0,4)   |
| Vildagliptin 50 mg dvakrát denně + metformin + glimepirid (N = 152) | 8,8  | -1,0  | -0,8* (-1,0, -0,5)   |
| * p < 0,05 srovnání proti placebu + 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 Xiliarx 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 hydrolyzy kyanové části a odpovídá 57% podané dávky s následnou glukuronidovou (BQS867) a amidovou hydrolyzou (4% dávky). Údaje *in vitro* u mikrozomů lidských ledvin nasvědčují, že ledviny mohou být hlavním orgánem přispívajícím k hydrolyze vildagliptinu na jeho hlavní inaktivní metabolit LAY 151. Podle *in vivo* studií u DPP-4 deficientních potkanů přispívá DPP-4 částečně k hydrolyze 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) stoupały 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 ( $\geq 70$  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 ~ 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  $\geq 150$  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  $\geq 5$  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  $\geq 20$  mg/kg/den (přibližně 3násobek lidské AUC expozice při dávce 100 mg). Nekrotické změny na ocasu byly pozorovány při dávce  $\geq 80$  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  
Mikrokrystalická celulóza  
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)  
Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

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**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/08/486/001-011

## **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

Lek d.d.  
Verovskova ulica 57  
Ljubljana 1526  
Slovinsko

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Španělsko

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

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

Xiliarx 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/1/08/486/001 | 7 tablet   |
| EU/1/08/486/002 | 14 tablet  |
| EU/1/08/486/003 | 28 tablet  |
| EU/1/08/486/004 | 30 tablet  |
| EU/1/08/486/005 | 56 tablet  |
| EU/1/08/486/006 | 60 tablet  |
| EU/1/08/486/007 | 90 tablet  |
| EU/1/08/486/008 | 112 tablet |
| EU/1/08/486/009 | 180 tablet |
| EU/1/08/486/010 | 336 tablet |

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

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

Xiliarx 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

Xiliarx 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/1/08/486/011      336 tablet (3 balení po 112)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Xiliarx 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

Xiliarx 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/1/08/486/011      336 tablet (3 balení po 112)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Xiliarx 50 mg

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xiliarx 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**

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

#### **1. Co je Xiliarx a k čemu se používá**

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

Přípravek Xiliarx 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 Xiliarx 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 Xiliarx působí**

Přípravek Xiliarx 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 Xiliarx užívat

### Neužívejte Xiliarx:

- 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 Xiliarx, neužívejte tento lék a řekněte to svému lékaři.

### Upozornění a opatření

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

- jestliže máte diabetes typu 1 (tj. Vaše tělo neprodukuje inzulin) 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 Xiliarx, 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 Xiliarx).
- 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 Xiliarx. Pokud se tyto potíže objeví, porad'te se neprodleně se svým lékařem.

Jaterní testy Vám budou provedeny před zahájením léčby přípravkem Xiliarx, 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 Xiliarx dětem a mladistvým do 18 let se nedoporučuje.

### Další léčivé přípravky a Xiliarx

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 Xiliarx, 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.

Xiliarx se nemá užívat během těhotenství.

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

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Pokud máte při užívání přípravku Xiliarx závratě, neříd'te ani neobsluhujte stroje.

## **Xiliarx obsahuje laktózu**

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

## **3. Jak se Xiliarx užívá**

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

### **Kolik máte přípravku Xiliarx užívat a kdy**

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

Obvyklá dávka přípravku Xiliarx je buď:

- 50 mg denně užívaná jako jedna dávka ráno, jestliže užíváte přípravek Xiliarx společně s dalším přípravkem, který obsahuje sulfonylureu.
- 100 mg denně užívaná jako 50 mg ráno a 50 mg večer, pokud užíváte přípravek Xiliarx 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 Xiliarx**

- Tablety polykejte celé a zapíjejte je vodou.

### **Jak dlouho se Xiliarx užívá**

- Užívejte přípravek Xiliarx 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 Xiliarx, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Xiliarx 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 Xiliarx**

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 Xiliarx**

Xiliarx 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 Xiliarx 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 Xiliarx 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 Xiliarx 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 Xiliarx 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 Xiliarx 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 Xiliarx, metformin a sulfonylmočovinu se vyskytly následující nežádoucí účinky:

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

U některých pacientů užívajících přípravek Xiliarx 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 Xiliarx 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 Xiliarx, pokud si všimnete známek poškození nebo viditelných známek manipulace.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co Xiliarx 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 Xiliarx vypadá a co obsahuje toto balení**

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

Přípravek Xiliarx 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**  
Lek d.d.  
Verovskova ulica 57  
Ljubljana 1526  
Slovinsko

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Španělsko

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

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**  
Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

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

**Ελλάδα**  
Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**  
Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: +34 900 102 712

**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**  
Laboratório Normal – Produtos Farmacêuticos  
Lda.  
Tel. +351 21 000 8600

**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 (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
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>