

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

Indivil
50 mg
tablete
vildagliptin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži:

vildagliptin 50 mg

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat 47,82 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele do svetložućkaste, okrugle ravne tablete, sa kosom ivicom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Vildagliptin je indikovano kao dodatak dijete i fizičkoj aktivnosti radi poboljšanja glikemijske kontrole kod odraslih sa šećernom bolešću 2:

- kao monoterapija kod bolesnika kod kojih je metformin neprikladan zbog kontraindikacija ili nepodošenja.
- u kombinaciji sa drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti, uključujući inzulin, kad oni ne pružaju dostatnu glikemijsku kontrolu (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1 za dostupne podatke o različitim kombinacijama).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Kada se upotrebljava kao monoterapija, u kombinaciji sa metforminom, u kombinaciji sa tiazolidinedionom, u kombinaciji sa metforminom i derivatima sulfoniluree, ili u kombinaciji sa insulinom (sa ili bez metformina), preporučena dnevna doza vildagliptina je 100 mg, koja se daje kao jedna doza od 50 mg ujutru i jedna doza od 50 mg uveče.

Kada se koristi u dvojnjoj kombinaciji sa derivatima sulfoniluree, preporučena doza vildagliptina je 50 mg jednom dnevno koja se uzima ujutru. U ovoj populaciji pacijenata, vildagliptin 100 mg dnevno nije imao bolji efekat od 50 mg vildagliptina jednom dnevno.

Kada se primjenjuje u kombinaciji sa derivatima sulfoniluree, može se razmotriti niža doza derivata sulfoniluree kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

Ne preporučuju se doze veće od 100 mg.

Ako se propusti doza lijeka vildagliptin, pacijent treba da je uzme čim se sjeti. U toku jednog dana ne uzimati duplu dozu.

Bezbjednost i efikasnost vildagliptina kao trojne oralne terapije u kombinaciji sa metforminom i tiazolidinedionom nije utvrđena.

Dodatne informacije kod posebnih populacija

Starije osobe (≥ 65 godina)

Nije potrebno podešavanje doze kod starijih pacijenata (*vidjeti odjeljke 5.1 i 5.2*).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina ≥50 mL/min). Kod pacijenata sa umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili u terminalnom stadijumu bubrežne bolesti, preporučena doza lijeka vildagliptin je 50 mg jednom dnevno (*vidjeti takođe odjeljke 4.4, 5.1. i 5.2*).

Oštećenje funkcije jetre

Lijek vildagliptin ne treba upotrebljavati kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, uključujući pacijente koji su prije započinjanja terapije imali povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) ≥ 3 puta viših od gornje granice normalnih vrijednosti (*vidjeti takođe odjeljke 4.4 i 5.2*).

Pedijatrijska populacija

Lijek vildagliptin se ne preporučuje kod djece i adolescenata (<18 godina). Bezbjednost i efikasnost lijeka vildagliptin kod djece i adolescenata (<18 godina) nije još potvrđena. Nema dostupnih podataka (*vidjeti takođe odjeljak 5.1*).

Način primjene

Oralna primjena.

Lijek vildagliptin se može uzimati sa hranom ili bez nje (*vidjeti takođe odjeljak 5.2*).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odjeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Opšta

Lijek vildagliptin nije zamjena za insulin kod pacijenata kojima je neophodan insulin. Lijek vildagliptin ne treba koristiti kod pacijenata sa diabetesom tip 1 ili za terapiju dijabetesne ketoacidoze.

Oštećenje bubrežne funkcije

Postoji ograničeno iskustvo kod pacijenata sa terminalnim stadijumom bubrežne bolesti koji su na hemodijalizi. Zbog toga se preporučuje oprez prilikom upotrebe lijeka vildagliptin kod ovih pacijenata (*vidjeti takođe odjeljke 4.2, 5.1 i 5.2*).

Oštećenje funkcije jetre

Lijek vildagliptin ne treba upotrebljavati kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, uključujući pacijente koji su prije započinjanja terapije imali povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) ≥ 3 puta viših od gornje granice normalnih vrijednosti (*vidjeti takođe odjeljke 4.2 i 5.2*).

Praćenje enzima jetre

Prijavljeni su rijetki slučajevi disfunkcije jetre (uključujući hepatitis). U ovim slučajevima, pacijenti su bili uglavnom asimptomatski bez kliničkih posljedica i testovi funkcije jetre su se vraćali na normalne vrijednosti poslije prekida terapije. Testove funkcije jetre trebalo bi uraditi pre početka terapije lijekom vildagliptin da bi se utvrdile početne vrijednosti kod pacijenta. Testove funkcije jetre bi trebalo pratiti tokom terapije lijekom vildagliptin u intervalu od 3 mjeseca tokom prve godine terapije, a nakon toga povremeno. Pacijente kod

kojih se javi povišenje vrijednosti transaminaza treba pratiti i uraditi drugu procjenu funkcije jetre, da bi se potvrdio nalaz, i nakon toga treba češće raditi funkcionalne testove jetre dok se vrijednosti enzima jetre ne vrate u okvir normalnih vrijednosti. Ukoliko se povišene vrijednosti AST ili ALT trostruko više od gornje granice normalnih vrijednosti, ili više, održavaju, preporučuje se prekid terapije lijekom vildagliptin.

Pacijenti kod kojih se javi žutica ili drugi znaci koji ukazuju na poremećaj funkcije jetre treba da prekinu terapiju lijekom vildagliptin.

Nakon obustavljanja terapije lijekom vildagliptin i normalizacije funkcionalnih testova jetre, terapiju lijekom vildagliptin ne treba ponovo započinjati.

Srčana insuficijencija

Klinička studija sa vildagliptinom kod pacijenata sa NYHA funkcionalnom klasom I-III pokazala je da liječenje vildagliptinom nije udruženo sa promjenom u funkciji lijeve komore ili pogoršanjem već postojeće kongestivne srčane insuficijencije, u poređenju sa placebom. Klinička iskustva kod pacijenata sa NYHA funkcionalnom klasom III lečenih vildagliptinom još uvek su ograničena te se na temelju tih rezultata ne mogu donositi zaključci (*vidjeti odjeljak 5.1*).

Nema iskustva sa primjenom vildagliptina u kliničkim studijama sa pacijentima NYHA funkcionalne klase IV i zbog toga se primjena vildagliptina kod ovih pacijenata ne preporučuje.

Poremećaji kože

U pretkliničkim studijama su se na ekstremitetima majmuna javljale kožne lezije, uključujući plikove i ulceracije (*vidjeti odjeljak 5.3*). Iako se kožne lezije nisu javljale sa povišenom incidencijom u kliničkim studijama, postoje ograničena iskustva kod pacijenata sa dijabetesnim komplikacijama na koži. Dodatno, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi buloznih i ekfolijativnih lezija na koži. Zbog toga, u sklopu održavanja rutinske njege pacijenata sa dijabetesom, preporučuje se praćenje kožnih poremećaja kao što su plikovi i ulceracije.

Akutni pankreatitis

Primjena vildagliptina je bila povezana sa rizikom od pojave akutnog pankreatitisa. Pacijente treba informisati o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa.

Ako se sumnja na pankreatitis, uzimanje vildagliptina treba obustaviti; ako je potvrđeno stanje akutnog pankreatitisa, ne treba započinjati sa ponovnom primjenom vildagliptina. Potreban je oprez kod pacijenata koji u anamnezi imaju akutni pankreatitis.

Hipoglikemija

Poznato je da derivati sulfoniluree izazivaju hipoglikemiju. Pacijenti koji primaju vildagliptin u kombinaciji sa derivatima sulfoniluree mogu biti u riziku od razvoja hipoglikemije. Iz tog razloga se može razmotriti niža doza derivata sulfoniluree kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

Pomoćne supstance

Lijek vildagliptin sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa rijetkim nasljednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smiju koristiti ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Vildagliptin ima nizak potencijal za interakcije sa istovremeno primjenjenim lijekovima. S obzirom da vildagliptin nije supstrat za citohrom P (CYP) 450 enzime, ne ih bira niti indukuje CYP 450 enzime, nije verovatno da će stupiti u interakciju sa aktivnim supstancama koje su supstrati, inhibitori ili induktori ovih enzima.

Kombinacija sa pioglitazonom, metforminom i gliburidom

Rezultati studija sprovedenih sa ovim oralnim antidijabeticima nisu pokazali klinički značajne farmakokinetičke interakcije.

Digoksin (supstrat Pgp-a), varfarin (supstrat CYP2C9)

Kliničke studije sprovedene kod zdravih ispitanika nisu pokazale klinički značajne farmakokinetičke interakcije. Ipak ovo nije potvrđeno u ciljnoj populaciji.

Kombinacija sa amlodipinom, ramiprilom, valsartanom ili simvastatinom

Studije interakcije sa drugim lijekovima kod zdravih dobrovoljaca su sprovedene sa amlodipinom, ramiprilom, valsartanom i simvastatinom. U ovim studijama, nisu zapažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije nakon istovremene primjene sa vildagliptinom.

Kombinacija sa ACE inhibitorima

Može postojati povećani rizik od angioedema kod pacijenata koji istovremeno uzimaju ACE inhibitore (*vidjeti odjeljak 4.8*).

Kao i kod drugih oralnih antidijabetika, hipoglikemijski efekat vildagliptina može biti umanjen izvjesnim aktivnim supstancama, uključujući tiazide, kortikosteroide, tireoidne lijekove i simpatomimetike.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o upotrebi vildagliptina kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost pri visokim dozama (*vidjeti odjeljak 5.3*). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Zbog nedovoljno podataka o primjeni lijeka kod ljudi, lijek vildagliptin ne treba uzimati tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se vildagliptin izlučuje u majčino mlijeko. Studije na životinjama su pokazale da se vildagliptin izlučuje u mlijeko. Lijek Vildagliptin ne treba upotrebljavati tokom dojenja.

Plodnost

Nisu sprovedene studije o uticaju lijeka vildagliptin na plodnost kod ljudi (*vidjeti odjeljak 5.3*).

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju vildagliptina na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Pacijenti kod kojih se javi vrtoglavica kao neželjena reakcija, treba da izbjegavaju upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila

Podaci o sigurnosti dobijeni su na ukupno 5451 bolesnika koji su bili izloženi vildagliptinu u dnevnoj dozi od 100 mg (50 mg dvaput na dan) u randomiziranim dvostruko slijepim placebo kontrolisanim ispitivanjima koja su trajala najmanje 12 nedelja. Od tih je bolesnika njih 4622 primalo vildagliptin kao monoterapiju, a 829 bolesnika je primalo placebo.

U ovim je ispitivanjima većina neželjenih dejstava bila blaga i prolazna te nije bilo potrebno prekidati liječenje. Nije utvrđena povezanost između neželjenih dejstava i dobi, etničke pripadnosti, trajanja izloženosti ili dnevne doze. Zabilježena je hipoglikemija kod bolesnika koji su primali vildagliptin istovremeno sa sulfonilurejom i inzulinom. Zabilježen je rizik od razvoja akutnog pankreatitisa kod primjene vildagliptina (*vidjeti dio 4.4*).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije prijavljene kod pacijenata koji su u duplo-slijepim studijama uzimali lijek vildagliptin kao monoterapiju i kao dodatnu terapiju navedene su ispod za svaku indikaciju prema klasi sistema organa i apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definisane kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povrijemeno ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), veoma rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije su po ozbiljnosti prikazane od ozbiljnijih ka manje ozbiljnim.

Tabela 1 Neželjeni efekti zabilježeni kod bolesnika koji su primali vildagliptin kao monoterapiju ili dodatnu terapiju u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sistema - neželjeni efekti	Učestalost
Infekcije i infestacije	
Nazofaringitis	Vrlo često
Infekcija gornjih disajnih puteva	Često

Poremećaji metabolizma i prehrane	
Hipoglikemija	Manje često
Poremećaji nervnog sistema	
Vrtoglavica	Često
Glavobolja	Često
Tremor	Često
Poremećaji oka	
Zamagljen vid	Često
Poremećaji probavnog sistema	
Konstipacija	Često
Mučnina	Često
Gastroezofagealna refluksna bolest	Često
Proljev	Često
Bol u abdomenu, uključujući gornji dio	Često
Povraćanje	Često
Flatulencija	Manje često
Pankreatitis	Rijetko
Poremećaji jetre i žuči	
Hepatitis	Nepoznato*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Hiperhidroza	Često
Osip	Često
Svrbež	Često
Dermatitis	Često
Urtikarija	Manje često
Eksfolijativne i bulozne kožne lezije, uključujući bulozni pemfigoid	Nepoznato*
Kožni vaskulitis	Nepoznato*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Artralgija	Često
Mijalgija	Često
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Eretilna disfunkcija	Manje često
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Astenija	Često
Periferni edem	Često
Umor	Manje često
Zimica	Manje često
Pretrage	
Poremećeni rezultati testova jetrene funkcije	Manje često
Povećanje tjelesne težine	Manje često
* Na osnovu iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.	

Popis odabranih neželjenih efekata

Oštećenje funkcije jetre

Zabilježeni su rijetki slučajevi poremećaja jetrene funkcije (uključujući hepatitis). U tim slučajevima, bolesnici su uopšteno bili bez simptoma i kliničkih posljedica, a jetrena funkcija se vratila na normalu nakon prekida liječenja. U podacima iz kontrolisanih ispitivanja monoterapije i ispitivanja lijeka kao dodatne terapije u trajanju do 24 nedelje, incidencija povećanja ALT-a ili AST-a $\geq 3x$ GGN (klasifikovano kao prisutnost u najmanje 2 uzastopna mjerenja ili na završnoj posjeti tokom liječenja) bila je 0,2 % za 50 mg vildagliptina jedanput dnevno, 0,3 % za 50 mg vildagliptina dvaput dnevno i 0,2 % za sve komparatore. Ova povišenja transaminaza su uopšteno bila asimptomatska, neprogresivna i nisu bila povezana sa kolestazom ili žuticom.

Angioedem

Kod bolesnika liječenih vildagliptinom zabilježeni su rijetki slučajevi angioedema sa sličnom stopom učestalosti kao u kontrolnim grupama. Veći udio slučajeva je zabilježen kada se vildagliptin davao u

kombinaciji sa inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitor). Većina je događaja bila blagog intenziteta i povukla se tokom daljnjeg liječenja vildagliptinom.

Hipoglikemija

Učestalost hipoglikemije je bila manje često kad se vildagliptin (0,4 %) koristio kao monoterapija u usporednim kontrolisanim ispitivanjima monoterapije sa aktivnim komparatorom ili placebo (0,2 %). Nisu zabilježeni teški ili ozbiljni događaji hipoglikemije. Kad se koristio kao dodatak metforminu, hipoglikemija se pojavila u 1 % bolesnika liječenih vildagliptinom i u 0,4 % bolesnika liječenih placebo. Kad je dodan pioglitazon, hipoglikemija se pojavila u 0,6 % bolesnika liječenih vildagliptinom i u 1,9 % bolesnika liječenih placebo. Kad je dodana sulfonilureja, hipoglikemija se pojavila u 1,2 % bolesnika liječenih vildagliptinom i u 0,6 % bolesnika liječenih placebo. Kad su dodani sulfonilureja i metformin, hipoglikemija se pojavila u 5,1 % bolesnika liječenih vildagliptinom i u 1,9 % bolesnika liječenih placebo. U bolesnika koji su uzimali vildagliptin u kombinaciji sa insulinom, incidencija hipoglikemije je bila 14 % za vildagliptin i 16 % za placebo.

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno, za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Podaci koji se tiču predoziranja vildagliptinom su ograničeni.

Simptomi

Informacije o verovatnim simptomima predoziranja su uzeti iz studija podnošljivosti rastućih doza kod zdravih ispitanika koji su uzimali lijek vildagliptin tokom 10 dana. Sa 400 mg, javila su se tri slučaja sa bolovima u mišićima, i pojedinačni slučajevi blage i prolazne parestezije, groznice, edema i prolaznog povećanja vrijednosti lipaza. Sa 600 mg, jedan ispitanik je imao edem stopala i šaka, povišenje vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK), aspartat aminotransferaze (AST), C-reaktivnog proteina (CRP) i mioglobina. Druga tri ispitanika su imala edem stopala, sa parestezijom u dva slučaja. Svi simptomi i poremećaji laboratorijskih vrijednosti su se normalizovali bez lečenja nakon prekida primjene ispitivanog lijeka.

Terapija

U slučaju predoziranja, preporučuje se suportivna terapija. Vildagliptin se ne može ukloniti dijalizom. Ipak, glavni hidrolitički metabolit (LAY 151) se može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu; Inhibitori dipeptidil peptidaze-4 (DDP-4)

Vildagliptin, pripadnik klase pojačavača "ostrvaca" je snažan i selekivan inhibitor DPP-4.

ATC šifra: A10BH02

Mehanizam dejstva

Uzimanje vildagliptina dovodi do brze i kompletne inhibicije aktivnosti DPP-4, dovodeći do povišenja endogenih koncentracija inkretinskih hormona GLP-1 (glukagonu sličan peptid - 1) i GIP (glukozno-zavisni insulinotropni polipeptid) naše i postprandijalno.

Farmakodinamski efekti

Povišenjem endogenih koncentracija ovih inkretinskih hormona, vildagliptin pojačava osjetljivost beta-ćelija na glukozu, dovodeći do poboljšane glukozno-zavisne sekrecije insulina. Terapija sa 50-100 mg vildagliptina dnevno kod pacijenata sa dijabetes melitus-om tipa 2, značajno je poboljšala pokazatelje funkcije beta-ćelija uključujući HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment*- β), odnos proinsulina prema insulinu i parametre odgovora beta-ćelija iz, često uzorkovanog, testa tolerancije obroka. Kod ispitanika koji nemaju dijabetes (imaju normalnu glikemiju), vildagliptin ne stimuliše sekreciju insulina niti smanjuje koncentraciju glukoze u krvi.

Povećanjem nivoa endogenog GLP-1, vildagliptin takođe pojačava osjetljivost alfa-ćelija na glukozu, dovodeći do adekvatnije sekrecije glukagona u odnosu na glukozu.

Povećan porast odnosa insulin/glukagon tokom hiperglikemije nastale zbog povišenih koncentracija inkretinskih hormona rezultira padom hepatičke produkcije glukoze naše i postprandijalno, što dovodi do smanjivanja glikemije.

Poznati efekat povišenih vrijednosti GLP-1, u smislu usporenog pražnjenja želuca, nije zabeležen kod terapije vildagliptinom.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Više od 15 000 pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 učestvovalo je u duplo-slepim, placebo ili aktivno kontrolisanim kliničkim studijama, sa više od 2 godine trajanja terapije. U ovim studijama, vildagliptin je uzimalo više od 9 000 pacijenata u dnevnoj dozi od 50 mg jednom dnevno, 50 mg dva puta dnevno ili 100 mg jednom dnevno. Više od 5000 muškaraca i više od 4 000 žena je uzimalo 50 mg vildagliptina jednom dnevno ili 100 mg vildagliptina dnevno. Više od 1900 pacijenata koji su uzimali 50 mg vildagliptina jednom dnevno ili 100 mg dnevno bili su \geq 65 godina starosti. U ovim studijama, vildagliptin je dat kao monoterapija kod pacijenata sa diabetesom tip 2 koji nisu uzimali lijekove ili je dat u kombinaciji kod pacijenata sa neadekvatnom kontrolom dijabetesa prilikom primjene drugih lijekova za lečenje dijabetesa.

Sveukupno, vildagliptin je poboljšao kontrolu glikemije kada je davan kao monoterapija ili kada je primjenjivan u kombinaciji sa metforminom, derivatima sulfoniluree i tiazolidinedionom, mereno kao klinički značajno smanjenje HbA1c od početnih vrijednosti do trenutka merenja (vidjeti Tabelu 2.).

U kliničkim studijama, amplituda smanjenja HbA1c sa vildagliptinom bila je veća kod pacijenata sa većim početnim vrijednostima HbA1c.

U 52-nedjeljnoj duplo-slepoj kontrolisanoj studiji, vildagliptin (50 mg dvaput dnevno) je smanjio početne vrijednosti HbA1c za -1% u odnosu na -1,6% sa metforminom (titrirano do 2 g/dnevno), statistička neinferiornost nije postignuta. Pacijenti na terapiji vildagliptinom prijavili su značajno nižu incidencu gastrointestinalnih neželjenih reakcija u poređenju sa onim na terapiji metforminom.

U 24-nedjeljnoj duplo-slepoj kontrolisanoj studiji, vildagliptin (50 mg dvaput dnevno) je poređen sa rosiglitazonom (8 mg jedanput dnevno). Prosječno smanjenje je bilo -1,20% sa vildagliptinom i -1,48% sa rosiglitazonom kod pacijenata sa prosječnim početnim vrijednostima HbA1c od 8,7%. Pacijenti koji su uzimali rosiglitazon imali su prosječno povećanje tjelesne mase (+1,6 kg) dok oni koji su uzimali vildagliptin nisu imali povećanje tjelesne mase (-0,3 kg). Incidenca perifernog edema je bila niža u grupi sa vildagliptinom nego u grupi sa rosiglitazonom (2,1% naspram 4,1%).

U kliničkoj studiji koja je trajala 2 godine, vildagliptin (50 mg dvaput dnevno) je poređen sa gliklazidom (do 320 mg/dan). Posle dve godine, prosečno smanjenje HbA1c je bilo -0,5% za vildagliptin i -0,6% za gliklazid, od prosečnih početnih vrijednosti HbA1c od 8,6%. Statistička neinferiornost nije postignuta. Vildagliptin je bio povezan sa manje hipoglikemijskih događaja (0,7%) nego gliklazid (1,7%).

U 24-nedjeljnoj studiji, vildagliptin (50 mg dvaput dnevno) je poređen sa pioglitazonom (30 mg jednom dnevno) kod pacijenata koji nisu postigli adekvatnu kontrolu metforminom (prosečna dnevna doza: 2020 mg). Prosječna smanjenja od početnih vrijednosti HbA1c od 8,4% su bila -0,9% kod vildagliptina koji je dodat metforminu i -1,0% kod pioglitazonom koji je dodat metforminu. Prosječno povećanje tjelesne mase od +1,9 kg je zabilježeno kod pacijenata koji su uzimali pioglitazon koji je dodat metforminu, u odnosu na +0,3 kg kod onih koji su uzimali vildagliptin koji je dodat metforminu.

U kliničkoj studiji koja je trajala 2 godine, vildagliptin (50 mg dvaput dnevno) je poređen sa glimepiridom (do 6 mg/dan - prosječna doza za dvije godine: 4,6 mg) kod pacijenata liječenih metforminom (prosječna dnevna doza: 1894 mg). Posle 1 godine prosečno smanjenje HbA_{1c} od početnih vrijednosti od 7,3% je bilo -0,4% kod vildagliptina koji je dodat metforminu i -0,5% kod glimepirida koji je dodat metforminu. Promena telesne mase sa vildagliptinom je bila -0,2 kg nasuprot +1,6 kg sa glimepiridom. Incidenca hipoglikemije je bila značajno niža u grupi sa vildagliptinom (1,7%) u odnosu na grupu sa glimepiridom (16,2%). Nakon 2 godine HbA_{1c} je bio sličan početnim vrijednostima u obe terapijske grupe, a promjene u tjelesnoj masi i razlike u hipoglikemiji su se održavale.

U 52-nedjeljnoj studiji, vildagliptin (50 mg dvaput dnevno) je upoređivan sa gliklazidom (prosječna dnevna doza: 229,5 mg) kod pacijenata koji nisu imali adekvatnu kontrolu sa metforminom (doze metformina na početku 1982 mg/dan). Nakon jedne godine, prosječno smanjenje HbA_{1c} je bilo -0,81% kod vildagliptina koji je dodat metforminu (prosječna početna vrijednost HbA_{1c} 8,4%) i -0,85% kod gliklazida koji je dodat metforminu (prosječna početna vrijednost HbA_{1c} 8,5%); statistička ne-inferiornost je postignuta (95% CI - 0,11 - 0,20). Promjena tjelesne mase sa vildagliptinom je bila +0,1 kg u poređenju sa porastom tjelesne mase od +1,4 kg sa gliklazidom.

U 24-nedjeljnoj studiji, procijenjivana je efikasnost fiksne dozne kombinacije vildagliptina i metformina (postepeno titrirano do doza od 50 mg/500 mg dvaput dnevno ili 50 mg/1000 mg dvaput dnevno) kao inicijalne terapije kod pacijenata koji ranije nisu liječeni. Vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg dvaput dnevno smanjio je HbA_{1c} za -1,82%, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg dvaput dnevno za -1,61%, metformin 1000 mg dvaput dnevno za -1,36% i vildagliptin 50 mg dvaput dnevno za -1,09% od početnih vrijednosti HbA_{1c} od 8,6%. Uočeno smanjivanje HbA_{1c} je bilo veće kod pacijenata koji su imali početne vrijednosti $\geq 10,0\%$.

24-nedjeljna, multicentrična, randomizovana, duplo-slepa, placebo-kontrolisana studija je sprovedena kako bi se procijenio efekat terapije vildagliptinom u dozi od 50 mg, datog jednom dnevno u poređenju sa placebom kod 515 pacijenata sa dijabetesom tip 2 i umerenim oštećenjem funkcije bubrega (N=294) ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (N=221). 68,8% pacijenata sa umjerenim i 80,5% pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega su liječeni insulinom (srednja dnevna doza od 56 odnosno 51,6 jedinica) na početku. Kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega vildagliptin je značajno smanjio HbA_{1c} u poređenju sa placebom (razlika od -0,53%) u odnosu na srednju početnu vrijednost od 7,9%. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, vildagliptin je značajno smanjio HbA_{1c} u poređenju sa placebom (razlika od -0,56%) u odnosu na srednju početnu vrijednost od 7,7%.

24-nedjeljno, randomizovano, duplo-slepo, placebo-kontrolisano ispitivanje sprovedeno je kod 318 pacijenata kako bi se procijenila efikasnost i bezbednost primjene vildagliptina (50 mg dvaput dnevno) u kombinaciji sa metforminom (≥ 1500 mg dnevno) i glimepiridom (≥ 4 mg dnevno). Vildagliptin u kombinaciji sa metforminom i glimepiridom značajno je snizio HbA_{1c} u poređenju sa placebom. Prosečno sniženje, u poređenju sa placebom, u odnosu na srednju početnu vrijednost HbA_{1c} od 8,8% bilo je -0,76%.

24-nedjeljno, randomizovano, duplo-slepo, placebo-kontrolisano ispitivanje sprovedeno je kod 449 pacijenata kako bi se ocijenila efikasnost i bezbjednost primjene vildagliptina (50 mg dvaput dnevno) u kombinaciji sa stabilnom dozom bazalnog ili premiksovanog insulina (srednja dnevna doza od 41 jedinice), uz istovremenu primjenu metformina (N=276) ili bez istovremene primjene metformina (N=173). Vildagliptin u kombinaciji sa insulinom značajno je snizio HbA_{1c} u poređenju sa placebom. U ukupnoj populaciji, srednje sniženje, u poređenju sa placebom, u odnosu na srednju početnu vrijednost HbA_{1c} 8,8% bilo je -0,72%. U podgrupama liječenim insulinom sa ili bez istovremene primjene metformina srednje sniženje HbA_{1c}, u poređenju sa placebom, bilo je -0,63% odnosno -0,84%. Incidenca hipoglikemije u ukupnoj populaciji bila je 8,4% u grupi liječenoj vildagliptinom, odnosno 7,2% u grupi liječenoj placebom. Kod pacijenata koji su primali vildagliptin nije došlo do povećanja tjelesne mase (+0,2 kg), dok je kod onih pacijenata koji su primali placebo došlo do smanjenja tjelesne mase (-0,7 kg).

U drugoj 24-nedjeljnoj studiji pacijenata sa uznapredovalim dijabetesom tip 2 kod kojih insulinom nije postignuta odgovarajuća kontrola (prosječna doza insulina kratkog ili dužeg delovanja 80 i.j./dan), srednje sniženje HbA_{1c} kad je vildagliptin (50 mg dva puta dnevno) bio dodat insulinu bilo je statistički značajno veće nego kad je insulinu bio dodat placebo (0,5% u odnosu na 0,2%). Incidenca hipoglikemije bila je niža u grupi liječenoj vildagliptinom nego u grupi liječenoj placebom (22,9% u odnosu na 29,6%).

Multicentrično, randomizovano, duplo-slepo ispitivanje u trajanju od 52 nedjelje sprovedeno je kod pacijenata sa diabetesom tip 2 i kongestivnom srčanom insuficijencijom (funkcionalna NYHA klasa I-III) da bi se ocijenio efekat vildagliptina 50 mg dvaput na dan (N=128) u poređenju sa placebom (N=126) na ejakcionu frakciju

leve komore. Vildagliptin nije bio povezan sa promjenom u funkciji lijeve komore ili pogoršanjem već postojeće kongestivne srčane insuficijencije. Procijenjeni kardiovaskularni događaji bili su generalno uravnoteženi. Bilo je više kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom NYHA klase III liječenih vildagliptinom u poređenju sa placebo. Međutim, postojale su nejednakosti u početnom kardiovaskularnom riziku u korist placeba, a broj događaja bio je nizak, što onemogućava donošenje čvrstih zaključaka. Vildagliptin je značajno smanjio HbA1c u poređenju sa placebo (razlika 0,6%) u odnosu na srednje početne vrijednosti od 7,8% nakon 16 nedjelja. U podgrupi sa NYHA klasom III, smanjenje HbA1c u poređenju sa placebo bilo je manje (razlika 0,3%), ali taj je zaključak ograničen malim brojem pacijenata (n=44). Incidenca hipoglikemije u celokupnoj populaciji bila je 4,7% u grupi koja je primala vildagliptin i 5,6% u grupi koja je primala placebo.

Petogodišnje multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje (VERIFY) provedeno je kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 radi ocjenjivanja efekta rane kombinovane terapije vildagliptinom i metforminom (N = 998) u odnosu na standard liječenja, tj. inicijalnu monoterapiju metforminom nakon koje slijedi kombinacija sa vildagliptinom (grupa sa sekvencijskom terapijom) (N = 1003) u novodijagnostikovanim bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Kombinovani režim sa vildagliptinom 50 mg dvaput na dan plus metformin rezultovao je statistički i klinički značajnim relativnim smanjenjem hazarda za „vrijeme do potvrđenog neuspjeha početnog liječenja” (HbA1c vrijednost $\geq 7\%$) u odnosu na monoterapiju metforminom u prethodno neliječenih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 tijekom 5-godišnjeg trajanja ispitivanja (HR [95% CI]: 0,51 [0,45; 0,58]; $p < 0,001$). Incidencija neuspjeha početnog liječenja (HbA1c vrijednost $\geq 7\%$) bila je 429 (43,6%) bolesnika u grupi s ranom kombiniranom terapijom i 614 (62,1%) bolesnika u grupi sa sekvencijskom terapijom.

Kardiovaskularni rizik

Sprovedena je meta-analiza, nezavisno i prospektivno utvrđenih kardiovaskularnih događaja, iz 37 kliničkih studija monoterapije i kombinovane terapije, faza III i IV i trajanja do više od 2 godine (srednje vrijeme izloženosti bilo je 50 nedjelja za vildagliptin i 49 nedjelja za komparatore) i pokazala je da liječenje vildagliptinom nije bilo povezano sa povećanjem kardiovaskularnog rizika u poređenju sa komparatorima.

Kompozitni ishod za utvrđene velike kardivaskularne neželjene događaje uključujući i akutni infarkt miokarda, moždani udar ili kardivaskularnu smrt, bio je sličan za vildagliptin u poređenju sa kombinovanim aktivnim i placebo komparatorima [odnos rizika po Mantel-Haenszelovoj metodi (M-H OR) 0,82 (95% CI 0,61-1,11)]. Veliki kardiovaskularni neželjeni događaji javili su se kod 83 od 9599 (0,86%) pacijenata liječenih vildagliptinom i kod 85 od 7102 (1,20%) pacijenata liječenih komparatorima. Procjena svake pojedinačne komponente velikog kardiovaskularnog neželjenog događaja nije pokazala povećani rizik (sličan M-H OR). Potvrđeni događaji srčane insuficijencije, definisani kao srčana insuficijencija koja je zahtevala hospitalizaciju ili novi slučajevi srčane insuficijencije su prijavljeni kod 41 (0,43%) pacijenata liječenih vildagliptinom i kod 32 (0,45%) pacijenta liječenih komparatorom sa M-H odnosom rizika 1,08 (95% CI 0,68-1,70).

Tabela 2. Ključni rezultati efikasnosti vildagliptina u placebo-kontrolisanim studijama monoterapije i kao dodatne kombinovane terapije (primarna efikasnost kod ITT - "intention to treat" populacije)

Placebo-kontrolisane studije monoterapije	Prosječna početna vrijednost HbA1c (%)	Prosječna promena u odnosu na početne vrijednosti HbA1c (%) u 24. nedjelji	Placebom-korigovana prosečna promena HbA1c (%) u 24. nedjelji (95% CI)
Studija 2301: Vildagliptin 50 mg dva puta dnevno (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Studija 2384: Vildagliptin 50 mg dva puta dnevno (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
		* $p < 0,05$ za poređenje nasuprot placebo	
Dodatne/studije kombinacija			
Vildagliptin 50 mg dva puta dnevno + metformin (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Vildagliptin 50 mg dnevno + glimepirid (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg dva puta dnevno + pioglitazon (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg dva puta dnevno + metformin + glimepirid (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata studija sa vildagliptinom u svim podgrupama pedijatrijske populacije za dijabetes tip 2 (vidjeti odjeljak 4.2 za informacije o primjeni u pedijatriji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralnog davanja našte, vildagliptin se brzo resorbuje, sa maksimalnom koncentracijom u plazmi postignutom za 1,7 h. Hrana blago odlaže vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi na 2,5 h, ali nema uticaja na ukupnu izloženost (AUC). Uzimanje vildagliptina sa hranom dovelo je do smanjenja C_{max} (19%). Ipak, amplituda promene nije klinički značajna, tako da se vildagliptin može uzimati sa hranom ili bez nje. Apsolutna bioraspoloživost je 85%.

Distribucija

Vezivanje vildagliptina za proteine plazme je malo (9,3%), a vildagliptin se podjednako distribuira između plazme i eritrocita. Srednja vrijednost volumena distribucije vildagliptina u ravnotežnom stanju nakon intravenske primjene (V_{ss}) je 71 litar, što sugerise ekstravaskularnu raspodjelu.

Biotransformacija

Metabolizam je glavni put eliminacije vildagliptina kod ljudi, na koji odlazi 69% doze. Glavni metabolit (LAY151) je farmakološki neaktivan i produkt je hidrolize cijano grupe na koji odlazi 57% doze, koji je praćen glukuronidom (BQS867) i proizvodom amidne hidrolize (4% doze). *In vitro* podaci na mikrozomima humanog bubrega ukazuju na to da bubrežni metaboliti mogu biti jedan od glavnih organa koji doprinosi hidrolizi vildagliptina do njegovog glavnog inaktivnog metabolita, LAY151. DPP-4 djelimično doprinosi hidrolizi vildagliptina, na osnovu *in vivo* studije na DPP-4 deficijentnim pacovima. Vildagliptin se ne metaboliše enzimima CYP450 u merljivom opsegu. Prema tome, ne očekuje se da će na metabolički klirens vildagliptina imati uticaj istovremeno primjenjeni lijekovi koji su inhibitori i/ili induktori CYP450. *In vitro* studije su pokazale da vildagliptin ne inhibira/indukuje enzime citohroma CYP450. Zbog toga, nije vjerovatno da će vildagliptin uticati na metabolički klirens istovremeno primjenjivanih lijekova koji se metabolišu preko CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ili CYP 3A4/5.

Eliminacija

Nakon oralnog davanja [^{14}C] vildagliptina, približno 85% doze se izlučuje urinom, a 15% doze je otkriveno u fecesu. Nakon oralne primjene 23% doze vildagliptina se izlučuje u nepromenjenom obliku preko bubrega. Nakon intravenske primjene kod zdravih osoba, ukupni plazma klirens vildagliptina iz plazme je 41 L/h, a bubrežni klirens vildagliptina je 13 L/h. Prosječno poluvrijeme eliminacije poslije intravenskog davanja je približno 2h. Poluvrijeme eliminacije nakon oralnog uzimanja je približno 3h.

Linearnost/ne-linearnost

C_{max} vildagliptina i AUC vildagliptina rastu na približno dozno proporcionalni način u okviru terapijskog opsega doza.

Karakteristike kod posebnih grupa pacijenata

Pol

Nisu zapažene klinički značajne razlike u farmakokinetici vildagliptina između zdravih žena i muškaraca u širokom rasponu godina starosti i indeksa tjelesne mase (BMI). Pol nema uticaja na inhibiciju DPP-4 od strane vildagliptina.

Starije osobe

Kod zdravih starijih ispitanika (≥ 70 godina), ukupna izloženost vildagliptinu (100 mg jednom dnevno) je bila povećana za 32%, sa porastom od 18% u maksimalnoj koncentraciji u plazmi u poređenju sa mlađim zdravim ispitanicima (18-40 godina). Ipak, ove promjene se ne smatraju klinički značajnim. Godine starosti ne utiču na inhibiciju DPP-4 od strane vildagliptina.

Oštećenje funkcije jetre

Dejstvo oštećene funkcije jetre na farmakokinetiku vildagliptina ispitivano je kod pacijenata sa blagim, umjerenim i teškim poremećajem funkcije jetre na osnovu *Child-Pugh* skora (u rasponu od 6 za blago do 12

za teško) u poređenju sa zdravim ispitanicima. Izloženost vildagliptinu posle pojedinačne doze kod pacijenata sa blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre bila je smanjena (20%, odnosno 8%), dok je izloženost vildagliptinu za pacijente sa teškim poremećajem bila povećana za 22%. Maksimalna promjena (povećanje ili smanjenje) izloženosti vildagliptinu je ~30%, što se ne smatra klinički značajnim. Nije bilo korelacije između težine poremećaja funkcije jetre i promena u izloženosti vildagliptinu.

Oštećenje funkcije bubrega

Višedozno, otvoreno ispitivanje bilo je sprovedeno kako bi se ocijenila farmakokinetika manje terapijske doze vildagliptina (50 mg jednom dnevno) kod pacijenata sa različitim stepenima hroničnog oštećenja funkcije bubrega definisanog klirensom kreatinina (blago: 50 do <80 mL/min, umjereno: 30 do <50 mL/min i teško: <30 mL/min) u poređenju sa normalnim zdravim ispitanicima u kontrolnoj grupi.

AUC vildagliptina povećao se u prosjeku 1,4; 1,7 odnosno 2 puta kod pacijenata sa blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega, u poređenju sa zdravim ispitanicima. AUC metabolita LAY151 i BQS867 povećao se u prosjeku oko 1,5; 3 odnosno 7 puta kod pacijenata sa blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega. Ograničeni podaci dobijeni od pacijenata koji su u terminalnom stadijumu bubrežne bolesti upućuju da je izloženost vildagliptinu slična onoj kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Koncentracije LAY151 bile su otprilike 2-3 puta više nego kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Vildagliptin je bio uklonjen hemodijalizom u ograničenoj meri (3% tokom hemodijalize u trajanju od 3-4 sata, a koja je počela 4 sata nakon doziranja).

Etnička grupa

Ograničeni podaci ukazuju da rasa nema veliki uticaj na farmakokinetiku vildagliptina.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Zapažena su odlaganja u sprovođenju impulsa u srcu kod pasa sa dozom koja nije imala efekta (eng. *no-effect dose*) od 15 mg/kg (sedmostruka izloženost kod ljudi na osnovu C_{max}).

Akumulacija penastih alveolarnih makrofaga u plućima je zabeležena kod pacova i miševa. Doza bez efekta kod pacova je bila 25 mg/kg (petostruka izloženost kod ljudi na osnovu AUC-a) i kod miševa 750 mg/kg (142-ostruka izloženost kod ljudi).

Gastrointestinalni simptomi, posebno meka stolica, stolica sa mukusom, dijareja i pri većim dozama, krv u stolici su zabeleženi kod pasa. Nivo bez efekta nije utvrđen.

Vildagliptin nije bio mutagen u konvencionalnim *in vitro* i *in vivo* testovima genotoksičnosti.

Studije fertiliteta i ranog embrionalnog razvoja kod pacova nisu otkrile dokaze o oštećenju fertiliteta, reproduktivnosti ili ranog embrionalnog razvoja sa vildagliptinom. Embrio-fetalna toksičnost je procijenjena kod pacova i kunića. Povećana incidenca pojave talasastih rebara zabilježena kod pacova je povezana sa smanjenim parametrima tjelesne mase majke, sa dozom bez efekta od 75 mg/kg (desetostruka izloženost kod ljudi). Kod kunića, smanjena masa fetusa i skeletni varijeteti koji ukazuju na odlaganje u razvoju su zabilježeni samo u slučaju prisustva teške toksičnosti za majku, sa dozom bez efekta od 50 mg/kg (devetostruka izloženost kod ljudi). Pre- i postnatalne studije razvoja su izvedene na pacovima. Jedini zapaženi nalazi su se ticali toksičnošću za majku pri dozama ≥ 150 mg/kg i uključivali su prolazno smanjenje tjelesne mase i smanjenu motornu aktivnost u F1 generaciji.

Na pacovima je sprovedena dvogodišnja studija karcinogenosti sa oralnim dozama do 900 mg/kg (približno 200 puta izloženosti kod ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi). Nisu zapažena povećanja incidence tumora koja bi se mogla pripisati vildagliptinu. Na miševima je sprovedena druga dvogodišnja studija karcinogenosti pri oralnim dozama do 1000 mg/kg. Zapažena je povećana incidenca adenokarcinoma dojke i hemangiosarkoma pri dozi bez efekta od 500 mg/kg (59-ostruka izloženost kod ljudi), odnosno 100 mg/kg (16-ostruka izloženost kod ljudi). Na osnovu nedovoljne genotoksičnosti vildagliptina i njegovog glavnog metabolita, zapažene pojave tumora samo kod jedne vrste i sa visokim odnosima sistemskih izlaganja pri kojima su se tumori javljali, smatra se da povećana incidenca ovih tumora kod miševa ne ukazuje na značajan rizik za ljude.

U 13-nedjeljnoj studiji toksičnosti kod *cynomolgus* majmuna, lezije na koži su evidentirane pri dozama ≥ 5 mg/kg/dan. One su se konzistentno javljale na perifernim dijelovima tijela (ruke, stopala, uši i rep). Pri dozi od 5 mg/kg/dan (približno ekvivalentno AUC izlaganja kod ljudi pri dozi od 100 mg), javljali su se samo plikovi. Oni su bili reverzibilni uprkos kontinuiranoj terapiji i nisu bili povezani sa histopatološkim abnormalnostima.

Ljuštenje kože, perutanje kože, kraste i bol u repu sa odgovarajućim histopatološkim promjenama su zabilježeni pri dozama od ≥ 20 mg/kg/dan (približno 3 puta vrijednosti AUC izloženosti kod ljudi pri dozi od 100 mg). Nekrotične lezije na repu su zabilježene sa dozama od ≥ 80 mg/kg/dan. Kod majmuna kojima je davano 160 mg/kg/dan lezije na koži nisu bile reverzibilne tokom 4-nedjeljnog perioda oporavka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Laktoza, monohidrat
- Celuloza mikrokristalna
- Natrijum - skrobglikolat
- Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Lijek čuvati u originalnom pakovanju u cilju zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC//Al blister.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 OPA/Al/PVC//AL blistera sa po 10 (ukupno 30 tableta) ili 6 OPA/Al/PVC//AL blistera sa po 10 tableta (ukupno 60 tableta) i Uputstvo za pacijenta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. Proizvođač (administrativno sjedište)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

8. Broj i datum dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Indivil 30x50 mg tableta: 04-07.3-2-5553/24 od 19.12.2024.

Indivil 60x50 mg tableta: 04-07.3-2-5554/24 od 19.12.2024.

9. Datum revizije sažetka:

19.12.2024.