

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

NORMAVIL® 50 mg tablete
vildagliptin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži: vildagliptina 50 mg.

Pomoćna supstanca s poznatim djelovanjem: laktoza (bezvodna).

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele do gotovo bijele, okrugle tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Vildagliptin je indiciran kao dodatak dijeti i tjelovježbi radi poboljšanja glikemijske kontrole u odraslih sa dijabetes melitusom tipa 2:

- Kao monoterapija u pacijenata u kojih je metformin neprikladan zbog kontraindikacija ili nepodnošenja;
- U kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje dijabetesa, uključujući inzulin, kad oni ne pružaju adekvatnu 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 primjenjuje kao monoterapija, u kombinaciji s metforminom, u kombinaciji s tiazolidindionom, u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom, ili u kombinaciji s inzulinom (sa ili bez metformina), preporučena dnevna doza vildagliptina je 100 mg, primijenjena kao jedna doza od 50 mg ujutro i jedna doza od 50 mg navečer.

Kada se primjenjuje u dvojnjoj kombinaciji sa sulfonilurejom, preporučena doza vildagliptina je 50 mg jedanput na dan, a primjenjuje se ujutro. U ovoj populaciji pacijenata, vildagliptin 100 mg na dan nije imao bolji efekat od 50 mg vildagliptina jedanput na dan.

Kada se primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom, niža doza sulfonilureje se može razmotriti kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

Ne preporučuju se doze veće od 100 mg.

Ako je pacijent propustio dozu lijeka NORMAVIL, treba je uzeti čim se sjeti. U istom se danu ne smije uzeti dvostruka doza lijeka.

Nije ustanovljena sigurnost i efikasnost vildagliptina kao trojne oralne terapije u kombinaciji s metforminom i tiazolidindionom.

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Starije osobe (≥ 65 godina)

U starijih pacijenata nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti također dijelove 5.1. i 5.2.).

Oštećenje bubrega

U pacijenata s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 50 ml/min) nije potrebno prilagođavati dozu. U pacijenata s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega ili u pacijenata u terminalnom stadiju bubrežne bolesti preporučena doza lijeka NORMAVIL je 50 mg jedanput na dan (vidjeti također dijelove 4.4., 5.1. i 5.2.).

Oštećenje jetre

NORMAVIL ne treba primjenjivati u pacijenata s oštećenjem jetre, uključujući pacijente u kojih su vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) prije početka liječenja bile više od 3 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrijednosti (vidjeti također dijelove 4.4. i 5.2.).

Pedijatrijska populacija

NORMAVIL se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata (<18 godina). Sigurnost i efikasnost vildagliptina u djece i adolescenata (<18 godina) nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka (vidjeti također dio 5.1.).

Način primjene

Oralna primjena.

NORMAVIL se može uzimati uz obrok ili bez obroka (vidjeti također dio 5.2.).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Općenito

NORMAVIL nije zamjena za inzulin u pacijenata koji trebaju inzulin. NORMAVIL ne treba primjenjivati u pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 1 ili za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

Oštećenje bubrega

Postoji ograničeno iskustvo u pacijenata u terminalnom stadiju bubrežne bolesti koji su na hemodijalizi. Zbog toga se u tih pacijenata NORMAVIL treba primjenjivati s oprezom (vidjeti također dijelove 4.2., 5.1. i 5.2.).

Oštećenje jetre

NORMAVIL ne treba primjenjivati u pacijenata s oštećenjem jetre, uključujući pacijente u kojih su vrijednosti ALT ili AST prije početka liječenja bile više od 3 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrijednosti (vidjeti također dijelove 4.2. i 5.2.).

Praćenje jetrenih enzima

Prijavljeni su rijetki slučajevi disfunkcije jetre (uključujući hepatitis). U tim slučajevima, pacijenti su općenito bili asimptomatski bez kliničkih posljedica i testovi jetrene funkcije su se vratili na normalne vrijednosti nakon prekida liječenja. Testove jetrene funkcije treba napraviti prije početka liječenja lijekom NORMAVIL kako bi se utvrdile početne vrijednosti u pacijenta. Jetrenu funkciju treba pratiti tokom liječenja lijekom NORMAVIL u intervalima od tri mjeseca tokom prve godine liječenja, te povremeno nakon toga. Pacijente u kojih se pojave povećane vrijednosti transaminaza treba pratiti provođenjem

druge procjene jetrene funkcije s ciljem potvrđivanja nalaza te nakon toga kontrolirati čestim testovima jetrene funkcije, sve dok se abnormalna(e) vrijednost(i) ne vrati(e) u okvir normalnih vrijednosti. Potraju li povećane vrijednosti AST-a ili ALT-a na nivou 3 puta više od gornje granice normalnih vrijednosti ili više, preporučuje se prekinuti terapiju lijekom NORMAVIL.

U pacijenata koji razviju žuticu ili druge znakove koji upućuju na disfunkciju jetre treba prekinuti liječenje lijekom NORMAVIL.

Nakon prekida liječenja lijekom NORMAVIL i normalizacije testova jetrene funkcije, liječenje lijekom NORMAVIL ne treba ponovo započinjati.

Zatajivanje srca

Kliničko ispitivanje vildagliptina u pacijenata s NYHA funkcionalnom klasom I-III pokazalo je da liječenje vildagliptinom nije povezano s promjenom u funkciji lijeve komore ili pogoršanjem već postojećeg kongestivnog zatajenja srca u poređenju s placebom. Klinička iskustva u pacijenata s NYHA funkcionalnom klasom III liječenih vildagliptinom još uvijek su ograničena te se na temelju rezultata ne mogu donositi zaključci (vidjeti dio 5.1.).

Ne postoji iskustvo s primjenom vildagliptina u kliničkim ispitivanjima u pacijenata s NYHA funkcionalne klase IV, pa se zbog toga primjena u tih pacijenata ne preporučuje.

Kožni poremećaji

U nekliničkim toksikološkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.3.) prijavljene su kožne lezije, uključujući pojavu mjehurića i ulceracija na ekstremitetima majmuna. Iako u kliničkim ispitivanjima nije uočena povećana incidenca kožnih lezija, postojalo je ograničeno iskustvo u pacijenata s dijabetičkim komplikacijama na koži. Nadalje, nakon stavljanja lijeka u promet postoje izvještaji o buloznim i ekfolijativnim kožnim lezijama.

Zbog toga se, provodeći rutinsku njegu za dijabetičkog pacijenta, preporučuje praćenje kožnih poremećaja, kao što je pojava mjehurića ili ulceracija.

Akutni pankreatitis

Primjena vildagliptina bila je povezana s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Pacijente treba obavijestiti o karakterističnom simptomu akutnog pankreatitisa.

Ako postoji sumnja na pankreatitis, treba prestati primjenjivati vildagliptin; ako je akutni pankreatitis potvrđen, ne treba započinjati sa ponovnom primjenom vildagliptina.

Potreban je oprez u pacijenata s anamnezom akutnog pankreatitisa.

Hipoglikemija

Poznato je da sulfonilureje izazivaju hipoglikemiju. Pacijenti koji primaju vildagliptin u kombinaciji sa sulfonilurejom mogu biti izloženi riziku od hipoglikemije. Zbog toga, niža doza sulfonilureje se može razmotriti kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

Pomoćne supstance

Ovaj lijek sadrži laktozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij:

Ovaj lijek sadrži natrij, manje od 1 mmola (23 mg) po tableti, u osnovi ne sadrži natrij.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vildagliptin ima nizak potencijal za interakcije s lijekovima s kojima se istovremeno primjenjuje. S obzirom da vildagliptin nije supstrat enzima citrohroma P (CYP) 450 i ne inhibira niti inducira CYP 450 enzime, nije vjerovatno da će ući u interakciju s aktivnim supstancama koje su supstrati, inhibitori ili induktori tih enzima.

Kombinacija s pioglitazonom, metforminom i gliburidom

Rezultati ispitivanja provedenih s ovim oralnim antidijabeticima nisu pokazali klinički značajne farmakokinetičke interakcije.

Digoksin (Pgp supstrat), varfarin (CYP2C9 supstrat)

Klinička ispitivanja provedena na zdravim ispitanicima nisu pokazala klinički značajne farmakokinetičke interakcije. To, međutim, nije ustanovljeno u ciljnoj populaciji.

Kombinacija s amlodipinom, ramiprilom, valsartanom ili simvastatinom

Ispitivanja interakcija među lijekovima u zdravih ispitanika provedena su s amlodipinom, ramiprilom, valsartanom i simvastatinom. U ovim ispitivanjima nisu zapažene nikakve klinički značajne farmakokinetičke interakcije nakon istovremene primjene s vildagliptinom.

Kombinacija s ACE inhibitorima

Može postojati povećani rizik od angioedema u pacijenata koji istovremeno uzimaju ACE inhibitore (vidjeti dio 4.8.).

Kao i s drugim oralnim antidijabetičkim lijekovima, određene aktivne supstance, uključujući tiazide, kortikosteroide, lijekove za liječenje štitne žlijezde te simpatomimetike, mogu smanjiti hipoglikemijski efekat vildagliptina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni vildagliptina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3.). Nije poznat potencijalni rizik za ljude. Zbog nedovoljno podataka o primjeni vildagliptina u ljudi, NORMAVIL ne treba primjenjivati tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se vildagliptin u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se vildagliptin izlučuje u mlijeko. NORMAVIL ne treba primjenjivati tokom dojenja.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja o efektu vildagliptina na plodnost u ljudi (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu provedena ispitivanja o uticajima na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Pacijenti koji osjete omaglicu kao neželjenu reakciju trebaju izbjegavati upravljanje vozilima ili rad na mašinama.

4.8. Neželjena djelovanja

Sažetak sigurnosnog profila

Podaci o sigurnosti dobiveni su na ukupno 5.451 pacijentu, koji su bili izloženi vildagliptinu u dnevnoj dozi od 100 mg (50 mg dvaput na dan) u randomiziranim dvostruko slijepim placebom kontroliranim ispitivanjima, koja su trajala najmanje 12 sedmica. Od tih je pacijenata njih 4.622 primalo vildagliptin kao monoterapiju, a 829 pacijenata je primalo placebo.

U ovim ispitivanjima većina neželjenih reakcija su bile blage i prolazne te nije bilo potrebno prekidati liječenje. Nije utvrđena povezanost između neželjenih reakcija i dobi, etničke pripadnosti, trajanja izloženosti ili dnevne doze. Prijavljena je hipoglikemija u pacijenata koji su primali vildagliptin istovremeno sa sulfonilurejom i inzulinom. Prijavljen je rizik od razvoja akutnog pankreatitisa kod primjene vildagliptina (vidjeti dio 4.4.).

Tabelarni popis neželjenih reakcija

Neželjene reakcije prijavljene u pacijenata koji su primali vildagliptin u dvostruko slijepim ispitivanjima kao monoterapiju i kao dodatnu terapiju navedene su niže za svaku indikaciju, prema klasifikaciji organskih sistema i apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definisane kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), vrlo rijetko ($< 1/10.000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti neželjene reakcije su prikazana u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 1. Neželjene reakcije prijavljene u pacijenata koji su primali vildagliptin kao monoterapiju ili dodatnu terapiju u kontroliranim kliničkim ispitivanjima i kroz postmarketinško iskustvo

Klasifikacija organskih sistema - neželjena reakcija	Učestalost
Infekcije i infestacije	
Nazofaringitis	Vrlo često
Infekcija gornjih disajnih puteva	Često
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Hipoglikemija	Manje često
Poremećaji nervnog sistema	
Omaglica	Često
Glavobolja	Često
Tremor	Često
Poremećaji oka	
Zamućen vid	Često
Gastrointestinalni poremećaji	
Konstipacija	Često
Mučnina	Često
Gastroezofagealna refluksna bolest	Često
Dijareja	Često
Bol u abdomenu, uključujući gornji dio	Često
Povraćanje	Često
Flatulencija	Manje često
Pankreatitits	Rijetko
Hepatobilijarni poremećaji	
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
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Astenija	Često
Periferni edem	Često
Umor	Manje često
Zimica	Manje često
Laboratorijska ispitivanja	
Abnormalni rezultati testova jetrene funkcije	Manje često
Povećanje tjelesne težine	Manje često
*Na osnovu postmarketinškog iskustva.	

Opis odabranih neželjenih reakcija

Oštećenje jetre

Prijavljeni su rijetki slučajevi disfunkcije jetre (uključujući hepatitis). U tim slučajevima, pacijenti su općenito bili asimptomatski bez kliničkih posljedica, a testovi jetrene funkcije su se vratili na normalne vrijednosti nakon prekida liječenja. U podacima iz kontroliranih ispitivanja monoterapije i ispitivanja lijeka kao dodatne terapije u trajanju do 24 sedmice, incidenca povećanja ALT-a ili AST-a ≥ 3 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrijednosti (klasificirano kao prisutnost u najmanje 2 uzastopna mjerenja ili na finalnom pregledu 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 općenito bila asimptomatska, neprogresivne prirode i nisu bila povezana s holestazom ili žuticom.

Angioedem

U pacijenata liječenih vildagliptinom prijavljeni su rijetki slučajevi angioedema sa sličnom stopom učestalosti kao u kontrolnim grupama. Veći udio slučajeva je prijavljen kada se vildagliptin davao u kombinaciji s 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 česta kada se vildagliptin (0,4%) koristio kao monoterapija u usporednim kontroliranim ispitivanjima monoterapije s aktivnim komparatorom ili placebo (0,2%). Nisu prijavljeni teški ili ozbiljni događaji hipoglikemije. Kada se koristio kao dodatak metforminu, hipoglikemija se pojavila u 1% pacijenata liječenih vildagliptinom i u 0,4% pacijenata liječenih placebo. Kad je dodan pioglitazon, hipoglikemija se pojavila u 0,6% pacijenata liječenih vildagliptinom i u 1,9% pacijenata liječenih placebo. Kad je dodana sulfonilureja, hipoglikemija se pojavila u 1,2% pacijenata liječenih vildagliptinom i u 0,6% pacijenata liječenih placebo. Kad su dodani sulfonilureja i metformin, hipoglikemija se pojavila u 5,1% pacijenata liječenih vildagliptinom i u 1,9% pacijenata liječenih placebo. U pacijenata koji uzimaju vildagliptin u kombinaciji s inzulinom, incidenca hipoglikemije je bila 14% za vildagliptin i 16% za placebo.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja 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 korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

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

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

4.9. Predoziranje

Informacije o predoziranju vildagliptinom su ograničene.

Simptomi

Informacije o mogućim simptomima predoziranja uzete su iz ispitivanja podnošljivosti povećanja doze u zdravih ispitanika koji su primali vildagliptin tokom 10 dana. Pri dozi od 400 mg pojavila su se tri slučaja bolova u mišićima te pojedinačni slučajevi blage i prolazne parestezije, vrućice, edema i prolazno povećanje nivoa lipaze. Pri dozi od 600 mg u jednog je ispitanika došlo do edema stopala i šaka te porasta nivoa kreatin fosfokinaze (CPK), aspartat aminotransferaze (AST), C-reaktivnog proteina (CRP) i mioglobina. U druga je tri ispitanika došlo do edema stopala, s parestezijom u dva slučaja. Nakon ukidanja ispitivanog lijeka, svi su se simptomi i abnormalne laboratorijske vrijednosti povukli bez liječenja.

Terapija

U slučaju predoziranja preporučuje se suportivno liječenje. Vildagliptin se ne može ukloniti hemodijalizom. No, glavni se metabolit hidrolize (LAY 151) može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi koji se primjenjuju kod dijabetesa, inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4).

ATC kod: A10BH02.

Vildagliptin, pripadnik grupe stimulatora Langerhansovih otočića gušterače, jaki je i selektivni DPP-4 inhibitor.

Mehanizam djelovanja

Primjena vildagliptina rezultira brzim i potpunom inhibicijom aktivnosti DPP-4, koja dovodi do povišenih endogenih nivoa inkretinskih hormona GLP-1 (glukagonu sličan peptid 1) i GIP (inzulintropni polipeptid ovisan o glukozu), natašte i postprandijalno.

Farmakodinamički efekti

Povećavanjem endogenih nivoa ovih inkretinskih hormona, vildagliptin povećava osjetljivost beta ćelija na glukozu, što rezultira poboljšanjem sekrecije inzulina koja ovisi o glukozu. Liječenje vildagliptinom u dozi od 50 do 100 mg na dan u pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 značajno je poboljšalo markere funkcije beta ćelija, uključujući HOMA- β (engl. *Homeostasis Model Assessment- β*), omjer proinzulina prema inzulinu i pokazatelje odgovora beta ćelija iz, često uzorkovanog, testa tolerancije hrane. U pojedinaca koji nisu dijabetičari (normalne vrijednosti glukoze), vildagliptin ne stimulira sekreciju inzulina, niti snižava nivo glukoze.

Povišenjem nivoa endogenog GLP-1, vildagliptin također povećava osjetljivost alfa ćelija na glukozu, što rezultira prikladnijom sekrecijom glukagona s obzirom na koncentraciju glukoze.

Pojačani porast omjera inzulina/glukagona tokom hiperglikemije zbog povišenih nivoa inkretinskih hormona rezultira smanjenjem produkcije glukoze u jetri natašte i postprandijalno, što dovodi do smanjene glikemije.

Pri liječenju vildagliptinom nije zapažen poznati efekat odgođenog pražnjenja želuca zbog povišenih nivoa GLP-1.

Klinička efikasnost i sigurnost

U dvostruko slijepim placebo ili aktivno kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju više od 2 godine učestvovalo je više od 15.000 pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2. U tim je ispitivanjima vildagliptin primjenjivan u više od 9.000 pacijenata u dnevnim dozama od 50 mg jedanput na dan, 50 mg dvaput na dan ili 100 mg jedanput na dan. Više od 5.000 muškaraca i više od 4.000 žena je primalo 50 mg vildagliptina jedanput na dan ili 100 mg vildagliptina na dan. Više od 1.900 pacijenata koji su primali 50 mg vildagliptina jedanput na dan ili 100 mg na dan bili su u dobi ≥ 65 godina. U tim je ispitivanjima vildagliptin primjenjivan kao monoterapija u pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 koji još nisu primali lijekove za dijabetes melitus, ili u kombinaciji u pacijenata u kojih nije bila postignuta odgovarajuća kontrola s drugim antidijabeticima.

Sveukupno, vildagliptin je poboljšao kontrolu glikemije kada je primijenjen kao monoterapija, ili kada je primijenjen u kombinaciji s metforminom, sulfonilurejom te tiazolidindionom, što je u ishodu ispitivanja izmjereno klinički značajnim smanjenjima vrijednosti HbA_{1c} u odnosu na početne vrijednosti (vidjeti Tabelu 2).

U kliničkim je ispitivanjima stepen redukcije HbA_{1c} s vildagliptinom bio veći u pacijenata s većom početnom vrijednosti HbA_{1c}.

U dvostruko slijepom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 sedmice, vildagliptin (50 mg dvaput na dan) je smanjio početnu HbA_{1c} vrijednost za -1% u poređenju s -1,6% kod metformina (titriranog do 2 g/dan), pri čemu statistička ne-inferiornost nije postignuta. Pacijenti liječeni vildagliptinom prijavili su značajno niže incidence gastrointestinalnih neželjenih reakcija u odnosu na one liječene metforminom.

U dvostruko slijepom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 sedmice, vildagliptin (50 mg dvaput na dan) je uspoređivan s roziglitazonom (8 mg jedanput na dan). Srednje vrijednosti sniženja bile su -1,20% za vildagliptin i -1,48% za roziglitazon u pacijenata sa srednjom početnom vrijednošću HbA_{1c} od 8,7%. U pacijenata koji su primali roziglitazon došlo je do povećanja srednje vrijednosti tjelesne težine (+1,6 kg), dok oni koji su primali vildagliptin nisu dobili na tjelesnoj težini (-0,3 kg). Incidenca perifernog edema bila je niža u grupi koja je primala vildagliptin, nego u grupi koja je primala roziglitazon (2,1%, u odnosu na 4,1%).

U kliničkom ispitivanju koje je trajalo 2 godine, uspoređivan je vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s gliklazidom (do 320 mg/dan). Nakon dvije godine, srednje sniženje HbA_{1c} bilo je -0,5% za vildagliptin i -0,6% za gliklazid, uz srednju početnu vrijednost HbA_{1c} od 8,6%. Nije postignuta statistička neinferiornost. Vildagliptin je bio povezan s manje hipoglikemijskih događaja (0,7%) nego gliklazid (1,7%).

U ispitivanju koje je trajalo 24 sedmice uspoređivao se vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s pioglitazonom (30 mg jedanput na dan) u pacijenata u kojih nije bila postignuta adekvatna kontrola metforminom (srednja dnevna doza: 2.020 mg). Srednja sniženja HbA_{1c} u odnosu na početnu vrijednost od 8,4% bila su -0,9% uz dodatak vildagliptina metforminu i -1,0% uz dodatak pioglitazona metforminu. Srednja vrijednost dobitka na težini od +1,9 kg bila je zapažena u pacijenata koji su primali pioglitazon kao dodatak metforminu u poređenju s +0,3 kg u onih pacijenata koji su primali vildagliptin kao dodatak metforminu.

U kliničkom ispitivanju koje je trajalo 2 godine poređen je vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s glimepiridom (do 6 mg/dan - srednja doza nakon 2 godine: 4,6 mg) u pacijenata liječenih metforminom (srednja dnevna doza: 1.894 mg). Nakon 1 godine srednje vrijednosti sniženja HbA_{1c} bila su -0,4% uz dodatak vildagliptina metforminu i -0,5% uz dodatak glimepirida metforminu, od početne srednje

vrijednosti HbA_{1c} od 7,3%. Promjena tjelesne težine uz vildagliptin bila je -0,2 kg u odnosu na +1,6 kg uz glimepirid. Incidenca hipoglikemije bila je značajno manja u grupi liječenih vildagliptinom (1,7%) nego u grupi liječenih glimepiridom (16,2%). Na ishodu ispitivanja (2 godine) HbA_{1c} je bio sličan početnim vrijednostima u obje grupe liječenih uz održane promjene tjelesne težine i razlike u hipoglikemiji.

U ispitivanju koje je trajalo 52 sedmice poredio se vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s gliklazidom (srednja dnevna doza: 229,5 mg) u pacijenata u kojih nije bila postignuta adekvatna kontrola metforminom (početna doza metformina od 1.928 mg/dan). Nakon 1 godine srednje vrijednosti sniženja HbA_{1c} bile su -0,81% uz dodatak vildagliptina metforminu (srednja početna vrijednost HbA_{1c} 8,4%) i -0,85% uz dodatak gliklazida metforminu (srednja početna vrijednost HbA_{1c} 8,5%). Postignuta je statistički značajna ne-inferiornost (95% CI -0,11 - 0,20). Promjena tjelesne težine uz vildagliptin bila je +0,1 kg u poređenju s dobtkom na težini od +1,4 kg uz gliklazid.

U ispitivanju koje je trajalo 24 sedmice ocijenjena je efikasnost fiksne kombinacije doza vildagliptina i metformina (s postupnom titracijom doze do 50 mg/500 mg dva puta na dan ili 50 mg/1000 mg dva puta na dan) kao početne terapije u pacijenata koji do tada nisu primili lijekove za dijabetes melitus. Kombinacija vildagliptin/metformin u dozi od 50 mg/1.000 mg dva puta na dan snizila je HbA_{1c} za -1,82%, kombinacija vildagliptin/metformin u dozi od 50 mg/500 mg dva puta na dan za -1,61%, metformin 1.000 mg dva puta na dan za -1,36%, a vildagliptin 50 mg dva puta na dan za -1,09% od početne srednje vrijednosti HbA_{1c} od 8,6%. Uočeno je veće sniženje HbA_{1c} u pacijenata s početnom vrijednosti $\geq 10,0\%$.

24-sedmično, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje bilo je provedeno kako bi se ocijenio efekat terapije vildagliptinom od 50 mg jedanput na dan u poređenju s placebom, u 515 pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i umjerenim oštećenjem bubrega (N=294) ili teškim oštećenjem bubrega (N=221). 68,8% odnosno 80,5% pacijenata s umjerenim odnosno teškim oštećenjem bubrega bilo je liječeno inzulinom (srednja dnevna doza od 56 odnosno 51,6 jedinica) na početku. U pacijenata s umjerenim oštećenjem bubrega vildagliptin je značajno smanjio HbA_{1c} u poređenju s placebom (razlika od -0,53%) u odnosu na srednju početnu vrijednost od 7,9%. U pacijenata s teškim oštećenjem bubrega, vildagliptin je značajno smanjio HbA_{1c} u poređenju s placebom (razlika od -0,56%) u odnosu na srednju početnu vrijednost od 7,7%.

24-sedmično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 318 pacijenata kako bi se ocijenila efikasnost i sigurnost primjene vildagliptina (50 mg dvaput na dan) u kombinaciji s metforminom (≥ 1.500 mg na dan) i glimepiridom (≥ 4 mg na dan). Vildagliptin u kombinaciji s metforminom i glimepiridom značajno je snizio HbA_{1c} u poređenju s placebom. Srednja vrijednost sniženja, prilagođena s obzirom na placebo, od početne srednje vrijednosti HbA_{1c} od 8,8% bila je -0,76%.

24-sedmično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 449 pacijenata kako bi se ocijenila efikasnost i sigurnost primjene vildagliptina (50 mg dvaput na dan) u kombinaciji sa stabilnom dozom bazalnog ili predmiješanog inzulina (srednja dnevna doza od 41 jedinice) uz istovremenu primjenu metformina (N=276) ili bez istovremene primjene metformina (N=173). Vildagliptin u kombinaciji s inzulinom značajno je snizio HbA_{1c} u poređenju s placebom. U sveukupnoj populaciji srednje sniženje, prilagođeno s obzirom na placebo, u odnosu na srednju početnu vrijednost HbA_{1c} 8,8% bilo je -0,72%. U podgrupama liječenim inzulinom sa ili bez istovremene primjene metformina srednje sniženje HbA_{1c}, prilagođeno s obzirom na placebo, 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. U pacijenata koji su primali vildagliptin nije došlo do povećanja tjelesne težine (+0,2 kg), dok je u onih pacijenata koji su primali placebo došlo do smanjenja tjelesne težine (-0,7 kg).

U drugom 24-sedmičnom ispitivanju u pacijenata s uznapredovalim dijabetes melitusom tipa 2 u kojih terapijom inzulinom nije postignuta odgovarajuća kontrola (prosječna doza inzulina kratkog ili dugog djelovanja 80 IU/dan), srednje sniženje HbA_{1c} kada je vildagliptin (50 mg dvaput na dan) bio dodan inzulinu bilo je statistički značajno veće nego kada je inzulinu bio dodan 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, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje u trajanju od 52 sedmice provedeno je u pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i kongestivnim zatajenjem srca (NYHA funkcionalna klasa I-III) da bi se ocijenio efekat vildagliptina 50 mg dvaput na dan (N=128) u poređenju s placebom (N=126) na ejekcijsku frakciju lijeve komore (engl. *left-ventricular ejection fraction*, LVEF). Vildagliptin nije bio povezan s promjenom u funkciji lijeve komore ili pogoršanjem već postojećeg kongestivnog zatajenja srca. Procijenjeni kardiovaskularni događaji bili su općenito uravnoteženi. Bilo je više srčanih događaja u pacijenata sa zatajenjem srca NYHA klase III liječenih vildagliptinom u poređenju s placebom. Međutim, postojale su nejednakosti u početnom kardiovaskularnom riziku u korist placeba, a broj događaja bio je nizak, što onemogućava čvrste zaključke. Vildagliptin je značajno smanjio HbA_{1c} u poređenju s placebom (razlika 0,6%) od srednje početne vrijednosti od 7,8% nakon 16 sedmica. U podgrupi s NYHA klasom III, smanjenje HbA_{1c} u poređenju s placebom bilo je manje (razlika 0,3%), ali taj je zaključak ograničen malim brojem pacijenata (n=44). Incidenca hipoglikemije u cjelokupnoj 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 u pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 radi ocjenjivanja efekta rane kombinirane terapije vildagliptinom i metforminom (N = 998) u odnosu na standard liječenja, tj. inicijalnu monoterapiju metforminom nakon koje slijedi kombinacija s vildagliptinom (grupa sa sekvencijskom terapijom) (N = 1.003) u novodijagnosticiranih pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2. Kombinirani režim s vildagliptinom 50 mg dvaput na dan plus metformin rezultirao je statistički i klinički značajnim relativnim smanjenjem hazarda za „vrijeme do potvrđenog neuspjeha početnog liječenja” (HbA_{1c} vrijednost \geq 7%) u odnosu na monoterapiju metforminom u prethodno neliječenih pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 tokom 5-godišnjeg trajanja ispitivanja (HR [95% CI]: 0,51 [0,45; 0,58]; p <0,001). Incidenca neuspjeha početnog liječenja (HbA_{1c} vrijednost \geq 7%) bila je 429 (43,6%) pacijenata u grupi s ranom kombiniranom terapijom i 614 (62,1%) pacijenata u grupi sa sekvencijskom terapijom.

Kardiovaskularni rizik

Provedena je meta-analiza neovisno i prospektivno utvrđenih kardiovaskularnih događaja iz 37 kliničkih ispitivanja faze III i IV s monoterapijom i kombiniranom terapijom, trajanja do više od 2 godine (srednja izloženost 50 sedmica za vildagliptin i 49 sedmica za komparatore), koja je pokazala da liječenje vildagliptinom nije bilo povezano s povećanjem kardiovaskularnog rizika u poređenju s komparatorima. Kompozitna mjera ishoda utvrđenih velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE), koja uključuje akutni infarkt miokarda, moždani udar ili kardiovaskularnu smrt, bila je slična za vildagliptin u poređenju s kombiniranim aktivnim i placebo komparatorima [omjer rizika po Mantel-Haenszelovoj metodi (M-H RR) 0,82 (95% interval pouzdanosti 0,61-1,11)]. MACE se javio u 83 od 9.599 (0,86%) pacijenata liječenih vildagliptinom i u 85 od 7.102 (1,20%) pacijenata liječenih komparatorom. Ocjena svake pojedinačne MACE komponente pokazala je da nema povećanog rizika (sličan M-H RR). Potvrđeni događaji zatajenja srca, definirani kao zatajenje srca koje zahtijeva hospitalizaciju ili nova pojava zatajenja srca, bili su prijavljeni u 41 (0,43%) pacijenta liječenog vildagliptinom i 32 (0,45%) pacijenta liječenog komparatorom s M-H RR 1,08 (95% interval pouzdanosti 0,68-1,70).

Tabela 2. Ključni rezultati efikasnosti vildagliptina u placebom kontroliranim ispitivanjima monoterapije i u ispitivanjima kombinirane terapije kao dodatak drugom lijeku (primarna efikasnost u ITT (engl. *intent to treat*) populaciji)

Ispitivanja kontrolirane placebom	monoterapije	Srednja početna vrijednost HbA _{1c} (%)	Srednja promjena od početne vrijednosti za HbA _{1c} (%) u 24. sedmici	Placebo korigovana srednja promjena vrijednosti HbA _{1c} (%) u 24. sedmici (95% CI)
Ispitivanje 2301: vildagliptin 50 mg dvaput na dan (N=90)		8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Ispitivanje 2384: vildagliptin 50 mg dvaput na dan (N=79)		8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
* p < 0,05 za poređenje naspram placeba				
Ispitivanja lijeka kao dodatne terapije/kombinacije lijekova				
Vildagliptin 50 mg dvaput na dan + metformin (N=143)		8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Vildagliptin 50 mg na dan + glimepirid (N=132)		8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg dvaput na dan + pioglitazon (N=136)		8,7	1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg dvaput na dan + metformin + glimepiridin (N=152)		8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p < 0,05 za poređenje naspram placebo + komparator				

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka vildagliptin u svim podgrupama pedijatrijske populacije za dijabetes melitus tipa 2 (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon oralne primjene natašte vildagliptin se brzo apsorpira pri čemu su maksimalne koncentracije u plazmi zapažene nakon 1,7 sati. Hrana neznatno odgađa vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi na 2,5 sata, ali ne mijenja ukupnu izloženost (AUC). Primjena vildagliptina s hranom rezultira smanjenim C_{max} (19%). Međutim, stepen promjene nije klinički značajan, pa se vildagliptin može primjenjivati s hranom ili bez nje. Apsolutna bioraspoloživost je 85%.

Distribucija

Vežanje vildagliptina na proteine plazme je malo (9,3%) i vildagliptin se jednako raspodjeljuje između plazme i eritrocita. Srednji volumen distribucije vildagliptina u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene (V_{ss}) je 71 litar, što upućuje na ekstravaskularnu raspodjelu.

Biotransformacija

Metabolizam je glavni put eliminacije vildagliptina u ljudi, na koji otpada 69% doze. Glavni metabolit (LAY 151) je farmakološki neaktivan i produkt je hidrolize cijano dijela molekule, na što otpada 57% doze, nakon čega slijedi glukuronid (BQS867) i produkti hidrolize amida (4% doze). *In vitro* podaci na humanim bubrežnim mikrosomima ukazuju na to da bubreg može biti jedan od glavnih organa koji doprinosi hidrolizi vildagliptina do njegovog glavnog neaktivnog metabolita, LAY151. DPP-4 djelimično doprinosi hidrolizi vildagliptina, na osnovu *in vivo* ispitivanja u kojem su korišteni štakori s manjkom DPP-4. Vildagliptin se ne metabolizira enzimima CYP 450 do bilo kojeg mjerljivog opsega. Prema tome, ne očekuje se da na metabolički klirens vildagliptina utječe istovremena primjena lijekova koji su inhibitori i/ili induktori CYP 450. Studije *in vitro* pokazale su da vildagliptin ne inhibira/inducira CYP 450 enzime. Zbog toga nije vjerovatno da će vildagliptin utjecati na metabolički klirens istovremeno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju putem CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ili CYP 3A4/5.

Eliminacija

Nakon oralne primjene [¹⁴C] vildagliptina oko 85% doze se izlučuje u mokraću, a 15% doze pronađeno je u fecesu. Nakon oralne primjene 23% doze izlučuje se putem bubrega kao nepromijenjeni vildagliptin. Nakon intravenske primjene u zdravih ispitanika ukupni plazmatski i bubrežni klirens vildagliptina je 41, odnosno 13 l/h. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije nakon intravenske primjene iznosi oko 2 sata. Poluvrijeme eliminacije nakon oralne primjene iznosi oko 3 sata.

Linearnost/nelinearnost

C_{max} vildagliptina i površina ispod krivulja koncentracija-vrijeme (AUC) povećali su se približno proporcionalno dozi unutar terapijskog raspona doza.

Karakteristike u posebnim grupama pacijenata

Spol

U farmakokinetici vildagliptina nisu zapažene klinički značajne razlike između zdravih ispitanika muškog i ženskog spola unutar širokog raspona dobi i indeksa tjelesne mase (BMI). Spol ne utječe na inhibiciju DPP-4 vildagliptinom.

Starije osobe

U zdravih starijih ispitanika (≥ 70 godina) ukupna izloženost vildagliptinu (100 mg jedanput na dan) bila je povećana za 32%, uz 18%-tni porast maksimalne koncentracije u plazmi u poređenju s mladim zdravim ispitanicima (18-40 godina). Ove se promjene, međutim, ne smatraju klinički značajnim. Dob ne utječe na inhibiciju DPP-4 vildagliptinom.

Oštećenje jetre

Efekat oštećene jetrene funkcije na farmakokinetiku vildagliptina ispitan je u pacijenata s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem jetre, na temelju bodova prema Child-Pugh klasifikaciji (u rasponu od 6 za blagi do 12 za teški oblik) u poređenju sa zdravim ispitanicima. Izloženost vildagliptinu nakon jednokratne doze u pacijenata s blagim i umjerenim oštećenjem jetre bila je smanjena (20%, odnosno 8%), dok je izloženost vildagliptinu u pacijenata s teškim oštećenjem bila povećana za 22%. Maksimalna promjena (porast ili smanjenje) izloženosti vildagliptinu iznosi ~30%, što se ne smatra klinički značajnim. Između težine bolesti jetre i promjena u izloženosti vildagliptinu nije bilo korelacije.

Oštećenje bubrega

Otvoreno ispitivanje s višestrukim dozama bilo je provedeno kako bi se ocijenila farmakokinetika niže terapijske doze vildagliptina (50 mg jedanput na dan) u pacijenata s različitim stepenima hroničnog oštećenja bubrega definiranog klirensom kreatinina (blago: 50 do < 80 ml/min, umjereno: 30 do < 50 ml/min i teško: < 30 ml/min) u poređenju s normalnim zdravim kontrolnim ispitanicima.

AUC vildagliptina povećao se u prosjeku 1,4; 1,7 odnosno 2 puta u pacijenata s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem bubrega, u poređenju s normalnim zdravim ispitanicima. AUC metabolita LAY151 i BQS867 povećao se u prosjeku oko 1,5; 3 odnosno 7 puta u pacijenata s blagim, umjerenim

odnosno teškim oštećenjem bubrega. Ograničeni podaci dobiveni od pacijenata koji su u terminalnoj fazi bubrežne bolesti upućuju da je izloženost vildagliptinu slična onoj u pacijenata s teškim oštećenjem bubrega. Koncentracije LAY151 bile su otprilike 2-3 puta više nego u pacijenata s teškim oštećenjem bubrega.

Vildagliptin je bio uklonjen hemodijalizom u ograničenoj mjeri (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 nikakav značajniji utjecaj na farmakokinetiku vildagliptina.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Zapažena su odlaganja u sprovođenju impulsa u srcu u pasa, pri čemu doza koja ne izaziva efekat iznosi 15 mg/kg (7-struka izloženost u ljudi na temelju C_{max}).

U štakora i miševa zapaženo je nakupljanje pjenastih alveolarnih makrofaga u plućima. U štakora je doza bez efekta bila 25 mg/kg (5-struka izloženost u ljudi na temelju AUC-a), a u miševa 750 mg/kg (142-struka izloženost u ljudi).

Gastrointestinalni simptomi, naročito mekana stolica, sluzava stolica, dijareja i pri višim dozama, krv u stolici zapaženi su u pasa. Nije ustanovljena doza koja ne izaziva efekat.

U konvencionalnim *in vitro* i *in vivo* testovima genotoksičnosti vildagliptin nije bio mutagen.

Ispitivanje plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u štakora nije otkrilo dokaze da dolazi do oštećenja plodnosti, reproduktivne sposobnosti ili ranog embrionalnog razvoja zbog vildagliptina. Embrio-fetalna toksičnost je procjenjena u štakora i kunića. Povećana incidenca valovitih rebara zapažena je u štakora, a povezana je sa smanjenim parametrima tjelesne težine majke, pri čemu doza koja ne izaziva efekat iznosi 75 mg/kg (10-struka izloženost u ljudi). U kunića su smanjena težina fetusa i promjene na skeletu, koje upućuju na zastoje u razvoju, bile zapažene samo u prisutnosti teške toksičnosti po majku, pri čemu doza bez efekta iznosi 50 mg/kg (9-struka izloženost u ljudi). Na štakorima je provedena studija prenatalnog i postnatalnog razvoja. Efekti su zapaženi samo u vezi s toksičnošću po majku pri ≥ 150 mg/kg, a uključivali su prolazno smanjenje tjelesne težine i smanjenu motoričku aktivnost u generaciji F1.

Dvogodišnje ispitivanje kancerogenosti provedeno je na štakorima s oralnim dozama do 900 mg/kg (oko 200 puta veća izloženost od izloženosti u ljudi pri maksimalno preporučenoj dozi). Nisu zapažena povećanja incidence tumora koja bi se mogla pripisati vildagliptinu. Druga je dvogodišnja studija kancerogenosti provedena na miševima s oralnim dozama do 1.000 mg/kg. Zapažena je povećana incidenca adenokarcinoma dojke, pri čemu doza bez efekta iznosi 500 mg/kg (59-struka izloženost u ljudi) i hemangiosarkoma, pri čemu doza bez efekta iznosi 100 mg/kg (16-struka izloženost u ljudi). Smatra se da povećana incidenca tih tumora u miševa ne predstavlja značajan rizik za ljude na temelju nepostojanja genotoksičnosti vildagliptina i njegovog glavnog metabolita, zbog pojave tumora samo u jedne vrste te velikih omjera sistemske izloženosti kod kojih su tumori zapaženi.

U toksikološkom ispitivanju u trajanju od 13 sedmica u *cynomolgus* majmuna zabilježene su kožne lezije pri dozama ≥ 5 mg/kg/dan. One su konzistentno bile smještene na ekstremitetima (šake, stopala, uši i rep). Pri dozi od 5 mg/kg/dan (otprilike odgovara AUC izloženosti u ljudi pri dozi od 100 mg), zapaženi su samo mjehurići. Oni su bili reverzibilni uprkos nastavljenom liječenju te nisu bili povezani s histopatološkim abnormalnostima. Ljuskanje kože, ljuštenje kože, kraste i rane na repu s histopatološkim promjenama koje su bile s time povezane, zabilježene su kod doza ≥ 20 mg/kg/dan (približno 3-struka AUC izloženost u ljudi pri dozi od 100 mg). Nekrotične lezije repa zapažene su pri dozi ≥ 80 mg/kg/dan. Kožne lezije nisu bile reverzibilne u majmuna liječenih dozom od 160 mg/kg/dan tokom 4-sedmičnog razdoblja oporavka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

- Mikrokristalna celuloza PH 112
- Laktoza bezvodna
- Natrij skrobni glikolat
- Magnezij stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

24 mjeseca.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Hladnoformirajući Alu/Alu blister s 10 tableta (3 blistera u kutiji).

6.6. Uputstva za primjenu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek d.d., Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-1-1377/23 od 28.04.2023. god.