

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Dalmevin 50 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 50 mg vildagliptina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: svaka tableta sadrži 48 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Bijela do svijetložućkasta, okrugla, ravna, neobložena tableta zakošenih rubova, glatka s obje strane, promjera 8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vildagliptin je indiciran u liječenju šećerne bolesti tipa 2 u odraslih.

Kao monoterapija:

- U bolesnika čija se bolest ne može kontrolirati samo dijetom i tjelovježbom i za koje je metformin neprikladan zbog kontraindikacija ili nepodnošenja.

Kao dvojna oralna terapija u kombinaciji s:

- Metforminom, u bolesnika u kojih je kontrola glikemije nedostatna usprkos maksimalno podnošljivoj dozi metformina u monoterapiji,

- Sulfonilurejom, u bolesnika u kojih je kontrola glikemije nedostatna usprkos maksimalno podnošljivoj dozi sulfonilureje i za koje je metformin neprikladan zbog kontraindikacija ili nepodnošenja,

- Tiazolidindionom, u bolesnika u kojih je kontrola glikemije nedostatna i za koje je primjena tiazolidindiona prikladna.

Kao trojna oralna terapija u kombinaciji sa:

- Sulfonilurejom i metforminom u bolesnika u kojih je kontrola glikemije nedostatna usprkos dijete i tjelovježbi uz dvojni terapiju ovim lijekovima.

Vildagliptin je također indiciran za uporabu u kombinaciji s inzulinom (sa ili bez metformina) kad prehrana i tjelovježba povrh stabilne doze inzulina ne omogućuju odgovarajuću kontrolu glikemije.

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 iznosi 50 mg jedanput na dan, a daje se ujutro. U ovoj populaciji bolesnika, doza od 100 mg vildagliptina na dan nije bila učinkovitija od doze 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 bolesnik zaboravio uzeti dozu Dalmevina, treba je uzeti čim se sjeti. U istom se danu ne smije uzeti dvostruka doza lijeka.

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

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Starije osobe (≥65 godina)

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Dalmevin se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem jetre, uključujući bolesnike u kojih su vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) prije početka liječenja bile $>3x$ vrijednosti gornje granice normale (GGN) (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Peroralna primjena.

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

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Vildagliptin nije zamjena za inzulin u bolesnika koji trebaju inzulin. Dalmevin se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 ili za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

Oštećenje funkcije bubrega

Postoji ograničeno iskustvo u bolesnika u završnoj fazi bubrežne bolesti na hemodijalizi. Zbog toga se u tih bolesnika Dalmevin treba primjenjivati s oprezom (vidjeti također dijelove 4.2, 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Dalmevin se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, uključujući bolesnike u kojih su ALT ili AST prije početka liječenja bili $>3x$ vrijednosti GGN (vidjeti također dijelove 4.2 i

5.2).

Praćenje jetrenih enzima

Rijetko su bili prijavljeni slučajevi poremećaja jetrene funkcije (uključujući hepatitis). U tim slučajevima bolesnici su općenito bili bez simptoma i kliničkih posljedica, a testovi jetrene funkcije su se vratili na normalu nakon prekida liječenja. Testove jetrene funkcije treba napraviti prije početka liječenja vildagliptinom kako bi se utvrdile početne vrijednosti. Jetrenu funkciju treba pratiti tijekom liječenja vildagliptinom u razmacima od tri mjeseca tijekom prve godine liječenja te povremeno nakon toga. Bolesnike u kojih se pojave povišene 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) na normalu. Potraju li povišene vrijednosti AST-a ili ALT-a na razini 3x vrijednosti GGN-e ili većoj, preporučuje se prekinuti terapiju vildagliptinom.

U bolesnika koji razviju žuticu ili druge znakove koji upućuju na poremećaj jetrene funkcije treba prekinuti liječenje vildagliptinom.

Nakon prekida liječenja vildagliptinom i normalizacije testova jetrene funkcije ne smije se ponovno započeti primjena vildagliptina.

Zatajivanje srca

Kliničko ispitivanje vildagliptina u bolesnika s NYHA funkcionalnom klasom I-III pokazalo je da liječenje vildagliptinom nije povezano s promjenom u funkciji lijeve klijetke ili pogoršanjem već postojećeg kongestivnog zatajenja srca (KZS) u usporedbi s placebom. Klinička iskustva u bolesnika 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 bolesnika s IV. funkcijskim stupnjem prema NYHA pa se zbog toga primjena u tih bolesnika ne preporučuje.

Kožni poremećaji

U nekliničkim toksikološkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.3) zabilježene su kožne lezije, uključujući pojavu mjehurića i ulceracija na ekstremitetima majmuna. Iako u kliničkim ispitivanjima nije uočena povećana incidencija kožnih lezija, postojalo je ograničeno iskustvo u bolesnika s dijabetičkim komplikacijama na koži. Nadalje, nakon stavljanja lijeka u promet postoje izvješća o buloznim i ekfolijativnim kožnim lezijama. Zbog toga se, provodeći rutinsku skrb za dijabetičkog bolesnika, preporučuje praćenje kožnih poremećaja, kao što je pojava mjehurića ili ulceracija.

Akutni pankreatitis

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

Ako postoji sumnja na pankreatitis, treba prestati uzimati vildagliptin; ako je akutni pankreatitis potvrđen, vildagliptin se ne smije ponovo uzimati. Potreban je oprez u bolesnika s anamnezom akutnog pankreatitisa.

Hipoglikemija

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

Pomoćne tvari

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vildagliptin ima nizak potencijal za interakcije s lijekovima s kojima se istodobno primjenjuje. S obzirom da vildagliptin nije supstrat enzima citokroma P (CYP) 450 i ne inhibira niti inducira CYP 450 enzime, nije vjerojatno da će ući u interakciju s djelatnim tvarima 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 istodobne primjene s vildagliptinom.

Kombinacija s ACE inhibitorima

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

Kao i s drugim oralnim antidijabetičkim lijekovima, određene djelatne tvari, uključujući tijazide, kortikosteroide, lijekove za liječenje štitnjače te simpatomimetike, mogu smanjiti hipoglikemijski učinak 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 u ljudi, Dalmevin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se vildagliptin u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se vildagliptin izlučuje u mlijeko. Dalmevin se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici koji osjete omaglicu kao nuspojavu trebaju izbjegavati upravljanje vozilima ili rad sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Podaci o sigurnosti dobiveni su na ukupno 3784 bolesnika koji su bili izloženi vildagliptinu u dnevnoj dozi od 50 mg (jedanput na dan) ili 100 mg (50 mg dvaput na dan ili 100 mg jedanput na dan) u kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su trajala najmanje 12 tjedana. Od tih je bolesnika njih 2264 primalo vildagliptin kao monoterapiju, a njih 1520 je primalo vildagliptin u kombinaciji s drugim lijekom. 2682 bolesnika liječena su vildagliptinom u dozi od 100 mg na dan (ili 50 mg dvaput

na dan ili 100 mg jedanput na dan), a 1102 bolesnika liječena su vildagliptinom u dozi od 50 mg jedanput na dan.

U ovim je ispitivanjima većina nuspojava bila blaga i prolazna te nije bilo potrebno prekidati liječenje. Nije utvrđena povezanost između nuspojava i dobi, etničke pripadnosti, trajanja izloženosti ili dnevne doze.

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

U bolesnika na vildagliptinu zabilježeni su rijetki slučajevi angioedema sa sličnom stopom kao u kontrolnim skupinama. Veći udio slučajeva je zabilježen kada se vildagliptin davao u kombinaciji s inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE-inhibitor). Većina je događaja bila blagog intenziteta i povukla se tijekom daljnjeg liječenja vildagliptinom.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali vildagliptin u dvostruko slijepim ispitivanjima kao monoterapiju i kao dodatnu terapiju navedene su niže za svaku indikaciju prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalost se definira kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Kombinacija s metforminom

Tablica 1 - Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali 100 mg vildagliptina na dan u kombinaciji s metforminom u dvostruko slijepim ispitivanjima (N=208)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Hipoglikemija
Poremećaji živčanog sustava	Često	Tremor
	Često	Glavobolja
	Često	Omaglica
	Manje često	Umor
Poremećaji probavnog sustava	Često	Mučnina

Opis odabarnih nuspojava

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima kombinacije 100 mg vildagliptina na dan uz metformin, nije zabilježeno povlačenje iz ispitivanja zbog nuspojava niti u skupini liječenoj sa 100 mg vildagliptina na dan uz metformin, niti u skupini na placebo uz metformin.

U kliničkim je ispitivanjima incidencija hipoglikemije bila česta u bolesnika koji su primali 100 mg vildagliptina na dan u kombinaciji s metforminom (1%) te manje česta u bolesnika koji su primali

placebo uz metformin (0,4%). U dijelu bolesnika koji su primali vildagliptin nisu zabilježeni teški hipoglikemijski događaji.

U kliničkim se ispitivanjima tjelesna težina nije mijenjala od početne vrijednosti kada je 100 mg vildagliptina na dan dodano metforminu (+0,2 kg za vildagliptin odnosno -1,0 kg za placebo).

Klinička ispitivanja koja su trajala više od 2 godine nisu pokazala dodatne sigurnosne signale ili nepredviđene rizike kada je vildagliptin bio dodan metforminu.

Kombinacija sa sulfonilurejom

Tablica 2 - Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali 50 mg vildagliptina u kombinaciji sa sulfonilurejom u dvostruko slijepim ispitivanjima (N=170)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Vrlo rijetko	Nazofaringitis
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Hipoglikemija
Poremećaji živčanog sustava	Često	Tremor
	Često	Glavobolja
	Često	Omaglica
	Često	Astenija
Poremećaji probavnog sustava	Manje često	Konstipacija

Opis odabranih nuspojava

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima s kombinacijom 50 mg vildagliptina i sulfonilureje, ukupna incidencija povlačenja iz ispitivanja zbog nuspojava je bila 0,6% u skupini liječenoj sa 50 mg vildagliptina uz sulfonilureju, u odnosu na 0% u skupini placeba uz sulfonilureju.

U kliničkim je ispitivanjima incidencija hipoglikemije bila 1,2% kada je 50 mg vildagliptina jedanput na dan dodano glimepiridu, u odnosu na 0,6% za placebo uz glimepirid. U skupini bolesnika koji su primali vildagliptin nisu zabilježeni teški hipoglikemijski događaji.

U kliničkim se ispitivanjima tjelesna težina nije mijenjala od početne vrijednosti kada je 50 mg vildagliptina na dan dodano glimepiridu (-0,1 kg za vildagliptin odnosno -0,4 kg za placebo).

Kombinacija s tiazolidindionom

Tablica 3 - Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali 100 mg vildagliptina na dan u kombinaciji s tiazolidindionom u dvostruko slijepim ispitivanjima (N=158)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Povećanje tjelesne težine
	Manje često	Hipoglikemija
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	Glavobolja
	Manje često	Astenija

Krvožilni poremećaji	Često	Periferni edem
----------------------	-------	----------------

Opis odabranih nuspojava

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima kombinacije 100 mg vildagliptina na dan i tiazolidindiona, nije zabilježeno povlačenje iz ispitivanja zbog nuspojava niti u skupini liječenoj sa 100 mg vildagliptina na dan uz tiazolidindion, niti u skupini koja je primala placebo uz tiazolidindion.

U kliničkim je ispitivanjima incidencija hipoglikemije bila manje česta u bolesnika koji su primali vildagliptin + pioglitazon (0,6%), ali je bila česta u bolesnika koji su primali placebo + pioglitazon (1,9%). U skupini bolesnika koji su primali vildagliptin nisu zabilježeni teški hipoglikemijski događaji.

U kliničkom ispitivanju kao dodatne terapije uz pioglitazon, apsolutno povećanje tjelesne težine s placeboom bilo je 1,4 kg, odnosno 2,7 kg sa 100 mg vildagliptina na dan.

Incidencija perifernog edema bila je 7,0% kada je 100 mg vildagliptina na dan dodavano maksimalnoj dozi osnovne terapije pioglitazonom (45 mg jedanput na dan), u odnosu na 2,5% za samo osnovnu terapiju pioglitazonom.

Monoterapija

Tablica 4 - Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali 100 mg vildagliptina na dan kao monoterapiju u dvostruko slijepim ispitivanjima (N=1855)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Vrlo rijetko	Infekcija gornjih dišnih puteva
	Vrlo rijetko	Nazofaringitis
Poremećaji metabolizma i prehrane	Manje često	Hipoglikemija
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica
	Manje često	Glavobolja
Krvožilni poremećaji	Manje često	Periferni edem
Poremećaji probavnog sustava	Manje često	Konstipacija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	Artralgija

Opis odabranih nuspojava

Osim toga, u kontroliranim kliničkim ispitivanjima monoterapije vildagliptinom ukupna incidencija povlačenja iz ispitivanja zbog nuspojava nije bila veća u bolesnika koji su liječeni vildagliptinom u dozama od 100 mg na dan (0,3%), u odnosu na bolesnike koji su primali placebo (0,6%) ili lijekove usporedbe (0,5%).

U usporednim kontroliranim ispitivanjima monoterapije hipoglikemija je bila manje česta, a zabilježena je u 0,4% (7 od 1855) bolesnika liječenih sa 100 mg vildagliptina na dan, u odnosu na 0,2% (2 od 1082) bolesnika u skupinama liječenim aktivnim lijekom usporedbe ili placeboom, pri čemu nisu zabilježeni ozbiljni ili teški događaji.

U kliničkim se ispitivanjima tjelesna težina nije mijenjala od početne vrijednosti kada se 100 mg

vildagliptina na dan primjenjivalo kao monoterapija (-0,3 kg za vildagliptin odnosno -1,3 kg za placebo).

Klinička ispitivanja koja su trajala do 2 godine nisu pokazala dodatne sigurnosne signale ili nepredviđene rizike s vildagliptinom u monoterapiji.

Kombinacija s metforminom i sulfonilurejom

Tablica 5 - Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali 50 mg vildagliptina dva puta na dan u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom (N=157)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Hipoglikemija
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica
	Često	Tremor
Poremećaj kože i potkožnog tkiva	Često	Hiperhidroza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Astenija

Opis odabranih nuspojave

Nije bilo povlačenja iz ispitivanja uslijed prijavljenih nuspojave u skupini koja je primala terapiju vildagliptinom + metforminom + glimepiridom u odnosu na 0,6% u skupini koja je primala terapiju placebo + metforminom + glimepiridom.

Incidencija hipoglikemije bila je česta u obje skupine ispitanika (5,1% u skupini koja je primala vildagliptin + metformin + glimepirid u odnosu na 1,9% u skupini koja je primala placebo + metformin + glimepirid). U skupini liječenoj vildagliptinom prijavljen je jedan ozbiljni hipoglikemijski događaj.

Na kraju ispitivanja učinak na srednju vrijednost tjelesne težine bio je neutralan (+0,6 kg u skupini liječenoj vildagliptinom i -0,1 kg u skupini liječenoj placebo).

Kombinacija s inzulinom

Tablica 6 - Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali 100 mg vildagliptina na dan u kombinaciji s inzulinom (s ili bez metformina) u dvostruko slijepim ispitivanjima (N=371)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Sniženje glukoze u krvi
Poremećaji živčanog sustava	Često	Glavobolja
	Često	Zimica
Poremećaji probavnog sustava	Često	Mučnina
	Često	Gastroezofagealna refluksna bolest

	Manje često	Proljev
	Manje često	Flatulencija

Opis odabranih nuspojava

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima se primjenjivao vildagliptin 50 mg dvaput na dan u kombinaciji s inzulinom, sa ili bez istodobne terapije metforminom, ukupna incidencija prekida liječenja uslijed nuspojava bila je 0,3% u skupini liječenoj vildagliptinom, dok u skupini koja je primala placebo nije bilo prekida liječenja.

Incidencija hipoglikemije bila je slična u obje skupine ispitanika (14,0% u skupini na vildagliptinu u odnosu na 16,4% u skupini na placebo). Dva bolesnika prijavila su teške hipoglikemijske događaje u skupini liječenoj vildagliptinom, a 6 bolesnika u skupini liječenoj placebo.

Na kraju ispitivanja učinak na srednju vrijednost tjelesne težine bio je neutralan (promjena od +0,6 kg u odnosu na početnu vrijednost u skupini liječenoj vildagliptinom, dok u skupini liječenoj placebo nije bilo promjene težine).

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Tablica 7 - Nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaj probavnog sustava	Nepoznato	Pankreatitis
Poremećaji jetre i žući	Nepoznato	Hepatitis (reverzibilan po prekidu uzimanja lijeka)
	Nepoznato	Poremećeni rezultati testova jetrene funkcije (reverzibilan po prekidu uzimanja lijeka)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Nepoznato	Mijalgija
Poremećaj kože i potkožnog tkiva	Nepoznato	Urtikarija
	Nepoznato	Eksfolijativne i bulozne kožne lezije, uključujući bulozni pemfigoid

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

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 tijekom 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 razina lipaze. Pri dozi od 600 mg u jednog je ispitanika došlo do edema stopala i šaka te porasta razina 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.

Zbrinjavanje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), ATK oznaka: A10BH02

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

Mehanizam djelovanja

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

Farmakodinamički učinci

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

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

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

Pri liječenju vildagliptinom nije zapažen poznati učinak odgođenog pražnjenja želuca uslijed povišene razine GLP-1.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U dvostruko slijepim placebo ili aktivno kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju više od 2 godine sudjelovalo je više od 15 000 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. U tim je ispitivanjima vildagliptin primjenjivan u više od 9000 bolesnika u dnevnim dozama od 50 mg jedanput na dan, 50 mg dvaput na dan ili 100 mg jedanput na dan. Broj muškaraca i žena koji su dobivali vildagliptin u dozi od 50 mg jedanput na dan ili 100 mg na dan iznosio je više od 5000, odnosno više od 4000. Broj bolesnika koji su primali vildagliptin u dozi od 50 mg jedanput na dan ili 100 mg na dan, a koji su bili u dobi ≥ 65 godina, iznosio je više od 1900. U tim je ispitivanjima vildagliptin primjenjivan kao monoterapija u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji još nisu primali lijekove za šećernu bolest, ili u kombinaciji u bolesnika u kojih nije bila postignuta odgovarajuća kontrola s drugim antidijabeticima.

Sveukupno, vildagliptin je poboljšao kontrolu glikemije kada je davan kao monoterapija, ili kada je primjenjivan 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 Tablicu 8).

U kliničkim je ispitivanjima stupanj redukcije HbA_{1c} s vildagliptinom bio veći u bolesnika s većom

početnom vrijednosti HbA_{1c}.

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

U dvostruko slijepom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna, 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 bolesnika sa srednjom početnom vrijednošću HbA_{1c} od 8,7%. U bolesnika 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). Incidencija perifernog edema bila je niža u skupini koja je primala vildagliptin, nego u skupini 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 tjedna uspoređivao se vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s pioglitazonom (30 mg jedanput na dan) u bolesnika u kojih nije bila postignuta dovoljna kontrola metforminom (srednja dnevna doza: 2020 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 bolesnika koji su primali pioglitazon kao dodatak metforminu u usporedbi s +0,3 kg u onih bolesnika koji su primali vildagliptin kao dodatak metforminu.

U kliničkom ispitivanju koje je trajalo 2 godine uspoređivan je vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s glimepiridom (do 6 mg/dan – srednja doza nakon 2 godine: 4,6 mg) u bolesnika liječenih metforminom (srednja dnevna doza: 1894 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. Incidencija hipoglikemije bila je značajno manja u skupini liječenih vildagliptinom (1,7%) nego u skupini liječenih glimepiridom (16,2%). Na ishodu ispitivanja (2 godine) HbA_{1c} je bio sličan početnim vrijednostima u obje skupine liječenih uz održane promjene tjelesne težine i razlike u hipoglikemiji.

U ispitivanju koje je trajalo 52 tjedna uspoređivao se vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s gliklazidom (srednja dnevna doza: 229,5 mg) u bolesnika u kojih nije bila postignuta dovoljna kontrola metforminom (početna doza metformina od 1928 mg/dan). Nakon 1 godine srednje vrijednosti sniženja HbA_{1c} bila 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 usporedbi s dobitkom na težini od +1,4 kg uz gliklazid.

U ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna ocijenjena je djelotvornost 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 bolesnika koji do tada nisu primili lijekove za šećernu bolest. Kombinacija vildagliptin/metformin u dozi od 50 mg/1000 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 1000 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 bolesnika s početnom vrijednosti $\geq 10,0\%$.

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

24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje provedeno je u 318 bolesnika kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost primjene vildagliptina (50 mg dvaput na dan) u kombinaciji s metforminom (≥ 1500 mg na dan) i glimepiridom (≥ 4 mg na dan). Vildagliptin u kombinaciji s metforminom i glimepiridom značajno je snizio HbA_{1c} u usporedbi s placebom. Srednja vrijednost sniženja, prilagođena s obzirom na placebo, od početne srednje vrijednosti HbA_{1c} od 8,8% bilo je -0,76%.

24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje provedeno je u 449 bolesnika kako bi se ocijenila djelotvornost 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 istodobnu primjenu metformina (N=276) ili bez istodobne primjene metformina (N=173). Vildagliptin u kombinaciji s inzulinom značajno je snizio HbA_{1c} u usporedbi 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 podskupinama liječenim inzulinom sa ili bez istodobne primjene metformina srednje sniženje HbA_{1c}, prilagođeno s obzirom na placebo, bilo je -0,63% odnosno -0,84%. Incidencija hipoglikemije u ukupnoj populaciji bila je 8,4% u skupini liječenoj vildagliptinom odnosno 7,2% u skupini liječenoj placebom. U bolesnika koji su primali vildagliptin nije došlo do povećanja tjelesne težine (+0,2 kg), dok je u onih bolesnika koji su primali placebo došlo do smanjenja tjelesne težine (-0,7 kg).

U drugom 24-tjednom ispitivanju s bolesnicima s uznapredovalom šećernom bolešću tipa 2 u kojih terapijom inzulinom nije postignuta odgovarajuća kontrola (prosječna doza inzulina kratkog ili dugog djelovanja 80 IU/dan), srednje sniženje HbA_{1c} kad je vildagliptin (50 mg dvaput na dan) bio pridodan inzulinu bilo je statistički značajno veće nego kad je inzulinu bio pridodan placebo (0,5% u odnosu na 0,2%). Incidencija hipoglikemije bila je niža u skupini liječenoj vildagliptinom nego u skupini liječenoj placebom (22,9% u odnosu na 29,6%).

Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje u trajanju od 52 tjedna provedeno je u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kongestivnim zatajenjem srca (NYHA funkcionalna klasa I-III) da bi se ocijenio učinak vildagliptina 50 mg dvaput na dan (N=128) u usporedbi s placebom (N=126) na ejskijsku frakciju lijeve klijetke (eng. *left-ventricular ejection fraction*, LVEF). Vildagliptin nije bio povezan s promjenom u funkciji lijeve klijetke ili pogoršanjem već postojećeg KZS-a. Procijenjeni kardiovaskularni događaji bili su općenito uravnoteženi. Bilo je više srčanih događaja u bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klase III liječenih vildagliptinom u usporedbi s placebom. Međutim, postojale su nejednakosti u početnom kardiovaskularnom riziku u korist placeba, a broj događaja bio je nizak, što onemogućuje čvrste zaključke. Vildagliptin je značajno smanjio HbA_{1c} u usporedbi s placebom (razlika 0,6%) od srednje početne vrijednosti od 7,8% nakon 16 tjedana. U podskupini s NYHA klasom III, smanjenje HbA_{1c} u usporedbi s placebom bilo je manje (razlika 0,3%), ali taj je zaključak ograničen malim brojem bolesnika (n=44). Incidencija hipoglikemije u cjelokupnoj populaciji bila je 4,7% u skupini koja je primala vildagliptin i 5,6% u skupini koja je primala placebo.

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 tjedana za vildagliptin i 49 tjedana za komparatore) koja je pokazala da liječenje vildagliptinom nije bilo povezano s povećanjem kardiovaskularnog rizika u usporedbi 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 usporedbi 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 9599 (0,86%) bolesnika liječenih vildagliptinom i u 85 od 7102 (1,20%) bolesnika 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%) bolesnika liječenog vildagliptinom i 32 (0,45%) bolesnika liječenog komparatorom s M-H RR 1,08 (95% interval pouzdanosti 0,68-1,70).

Tablica 8 - Ključni rezultati djelotvornosti vildagliptina u placebo kontroliranim ispitivanjima monoterapije i u ispitivanjima kombinirane terapije kao dodatak drugom lijeku (primarna djelotvornost u populaciji svih randomiziranih ispitanika)

Ispitivanja monoterapije kontrolirane placebo	Srednja početna vrijednost HbA_{1c} (%)	Srednja promjena od početne vrijednosti za HbA_{1c} (%) u 24. tjednu	Placebo korigirana srednja promjena vrijednosti HbA_{1c} (%) u 24. tjednu (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 usporedbu naspram placeba			

Ispitivanja lijeka kao dodatne terapije/kombinacije lijekova	Srednja početna vrijednost HbA_{1c} (%)	Srednja promjena od početne vrijednosti za HbA_{1c} (%) u 24. tjednu	Placebo korigirana srednja promjena vrijednosti HbA_{1c} (%) u 24. tjednu (95% CI)
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 usporedbu naspram placebo + komparator			

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka vildagliptin u svim podskupinama pedijatrijske populacije za šećernu bolest tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o

pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Distribucija

Vežanje vildagliptina na proteine plazme je nisko (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 litru, što upućuje na ekstravaskularnu raspodjelu.

Biotransformacija

Glavni put eliminacije vildagliptina u ljudi je metaboliziranje, na koje 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 produkt hidrolize amida (4% doze). In vitro podaci na humanim bubrežnim mikrosomima navode na zaključak da bubreg može biti jedan od glavnih organa koji doprinosi hidrolizi vildagliptina u njegov glavni neaktivni metabolit, LAY151. Na osnovu *in vivo* ispitivanja u kojem su korišteni štakori s manjkom DPP-4 otkriveno je da DPP-4 djelomično doprinosi hidrolizi vildagliptina. Vildagliptin se ne metabolizira enzimima CYP 450 do bilo kojeg mjerljivog opsega. Zbog toga se ne očekuje da na metabolički klirens vildagliptina utječe istodobna 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 vjerojatno da će vildagliptin utjecati na metabolički klirens istodobno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju putem CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ili CYP 3A4/5.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene [^{14}C] vildagliptina oko 85% doze se izlučuje u mokraću, a 15% doze pronađeno je u stolici. Nakon peroralne 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 peroralne 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.

Svojstva u posebnim skupinama bolesnika

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 vršne koncentracije u plazmi u usporedbi 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

Učinak oštećene jetrene funkcije na farmakokinetiku vildagliptina ispitan je u bolesnika 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 usporedbi sa zdravim ispitanicima. Izloženost vildagliptinu nakon jednokratne doze u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetre bila je smanjena (20%, odnosno 8%), dok je izloženost vildagliptinu u bolesnika 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 bolesnika s različitim stupnjevima kroničnog oštećenja bubrega definiranog klirensom kreatinina (blago: 50 do <80 ml/min, umjereno: 30 do <50 ml/min i teško: <30 ml/min) u usporedbi s normalnim zdravim kontrolnim ispitanicima.

AUC vildagliptina povećao se u prosjeku 1,4; 1,7 odnosno 2 puta u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem bubrega, u usporedbi s normalnim zdravim ispitanicima. AUC metabolita LAY151 i BQS867 povećao se u prosjeku oko 1,5; 3 odnosno 7 puta u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem bubrega. Ograničeni podaci dobiveni od bolesnika koji su u završnoj fazi bubrežne bolesti upućuju da je izloženost vildagliptinu slična onoj u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega. Koncentracije LAY151 bile su otprilike 2-3 puta više nego u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

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

Etnička skupina

Ograničeni podaci navode na zaključak da rasa nema nikakav značajniji utjecaj na farmakokinetiku vildagliptina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Zastoji intrakardijalnog provođenja impulsa zapaženi su u pasa, pri čemu doza koja ne izaziva učinak 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 učinka 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, osobito mekana stolica, sluzava stolica, proljev i pri višim dozama, krv u stolici zapaženi su u pasa. Nije ustanovljena doza koja ne izaziva učinak.

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

Ispitivanje plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u štakora nije pokazalo da dolazi do oštećenja plodnosti, reproduktivne sposobnosti ili ranog embrionalnog razvoja zbog vildagliptina. Embrio-fetalna toksičnost je ispitivana u štakora i kunića. Povećana incidencija valovitih rebra zapažena je u štakora, a povezana je sa smanjenim parametrima tjelesne težine majke, pri čemu doza koja ne izaziva učinak 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 učinka iznosi 50 mg/kg (9-struka izloženost u ljudi). Na štakorima je provedena studija prenatalnog i postnatalnog razvoja. Učinci 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 incidencije tumora koja bi se mogla pripisati vildagliptinu. Druga je dvogodišnja studija kancerogenosti provedena na miševima s oralnim dozama do 1000 mg/kg. Zapažena je povećana incidencija adenokarcinoma dojke, pri čemu doza bez učinka iznosi 500 mg/kg (59-struka izloženost u ljudi) i hemangiosarkoma, pri čemu doza bez učinka iznosi 100 mg/kg (16-struka izloženost u ljudi). Smatra se da povećana incidencija 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 sustavne izloženosti kod kojih su tumori zapaženi.

U toksikološkom ispitivanju u trajanju od 13 tjedana u cynomolgus majmuna zabilježene su kožne lezije pri dozama ≥ 5 mg/kg/dan. Bile su dosljedno 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 unatoč 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 tijekom 4-tjednog razdoblja oporavka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
laktoza, bezvodna
natrijev škroboglikolat, vrsta A
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Dostupne su kutije koje sadrže 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180, 336 tableta u Alu/Alu (PA/Alu/PVC - Alu) blisterima.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-215024398

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

13. srpnja 2017./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Veljača, 2019.