

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Criteo[®], 50 mg, tablete
INN: 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, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bele 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 bolje kontrole glikemije kod odraslih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2:

- kao monoterapija kod pacijenata kod kojih se metformin ne može upotrebljavati zbog kontraindikacija ili netolerancije.
- u kombinaciji sa drugim lekovima za terapiju dijabetesa, uključujući i insulin, a kada se datim lekovima ne postiže adekvatna kontrola glikemije (*videti odeljke 4.4, 4.5 i 5.1 za dostupne podatke prilikom upotrebe različitih kombinacija lekova*).

4.2. Doziranje i način primene

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 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 primenjuje 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 pacijent propusti dozu leka Criteo, treba da je uzme čim se seti. U toku jednog dana ne sme uzeti duplu dozu.

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

Dodatne informacije kod posebnih populacija

Starije osobe (≥ 65 godina)

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (*videti odeljke 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 umerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili u terminalnom stadijumu bubrežne bolesti, preporučena doza leka Criteo je 50 mg jednom dnevno (*videti takođe odeljke 4.4, 5.1. i 5.2*).

Oštećenje funkcije jetre

Lek Criteo ne treba primenjivati kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, uključujući pacijente koji su pre započinjanja terapije imali povišene vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) ≥ 3 puta viših od gornje granice normalnih vrednosti (*videti takođe odeljke 4.4 i 5.2*).

Pedijatrijska populacija

Lek Criteo se ne preporučuje za primenu kod dece i adolescenata (<18 godina). Bezbednost i efikasnost vildagliptina kod dece i adolescenata (<18 godina) nije još potvrđena. Nema dostupnih podataka (*videti takođe odeljak 5.1*).

Način primene

Oralna primena.

Lek Criteo se može uzimati sa hranom ili bez nje (*videti takođe odeljak 5.2*).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšta

Lek Criteo nije zamena za insulin kod pacijenata kojima je neophodan insulin. Lek Criteo 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 leka Criteo kod ovih pacijenata (*videti takođe odeljke 4.2, 5.1 i 5.2*).

Oštećenje funkcije jetre

Lek Criteo ne treba primenjivati kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, uključujući pacijente kod kojih su vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) pre započinjanja terapije bile 3 puta više od gornje granice normalnih vrednosti (*videti takođe odeljke 4.2 i 5.2*).

Praćenje enzima jetre

Prijavljeni su retki slučajevi disfunkcije jetre (uključujući hepatitis). U ovim slučajevima, pacijenti su bili uglavnom asimptomatski bez kliničkih posledica i testovi funkcije jetre su se vraćali na normalne vrednosti posle prekida terapije. Testove funkcije jetre trebalo bi uraditi pre početka terapije lekom Criteo da bi se utvrdile početne vrednosti kod pacijenta. Testove funkcije jetre bi trebalo pratiti tokom terapije lekom Criteo u intervalu od 3 meseca tokom prve godine terapije, a nakon toga periodično. Pacijente kod kojih se javi povišenje vrednosti transaminaza treba pratiti i uraditi drugu procenu funkcije jetre, da bi se potvrdio nalaz i nakon toga treba češće raditi funkcionalne testove jetre dok se vrednosti enzima jetre ne vrate u okvir normalnih vrednosti. Ukoliko se povišene vrednosti AST ili ALT trostruko više od gornje granice normalnih vrednosti, ili više, održavaju, preporučuje se obustava terapije lekom Criteo.

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

Nakon obustave terapije lekom Criteo i normalizacije funkcionalnih testova jetre, terapiju lekom Criteo ne treba ponovo započinjati.

Insuficijencija srca

Klinička studija sa vildagliptinom kod pacijenata sa NYHA funkcionalnom klasom I-III pokazala je da lečenje vildagliptinom nije povezano sa promenom u funkciji leve 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 (*videti odeljak 5.1*).

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

Poremećaji kože

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

Akutni pankreatitis

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

Ako se sumnja na pankreatitis, upotrebu vildagliptina treba obustaviti; ako je potvrđeno stanje akutnog pankreatitisa, ne treba započinjati sa ponovnom upotrebom 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 smanjenje doze derivata sulfoniluree kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

Pomoćne supstance

Lek Criteo sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Vildagliptin ima nizak potencijal za interakcije sa istovremeno primenjenim lekovima. S obzirom na to da vildagliptin nije supstrat za citohrom P (CYP) 450 enzime, ne ihibira 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 lekovima kod zdravih dobrovoljaca su sprovedene sa amlodipinom, ramiprilom, valsartanom i simvastatinom. U ovim studijama, nisu zapažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije nakon istovremene primene sa vildagliptinom.

Kombinacija sa ACE inhibitorima

Može postojati povećani rizik od angioedema kod pacijenata koji istovremeno uzimaju ACE inhibitore (videti odeljak 4.8).

Kao i kod drugih oralnih antidijabetika, hipoglikemijsko dejstvo vildagliptina može biti umanjeno određenim aktivnim supstancama, uključujući tiazide, kortikosteroide, lekove za lečenje bolesti tireoidne žlezde 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 (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Zbog nedovoljno podataka o primeni leka kod ljudi, lek Criteo ne treba uzimati tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se vildagliptin izlučuje u majčino mleko. Studije na životinjama su pokazale da se vildagliptin izlučuje u mleko. Lek Criteo ne treba upotrebljavati tokom dojenja.

Plodnost

Nisu sprovedene studije o uticaju leka vildagliptin na plodnost kod ljudi (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Podaci o bezbednosti dobijeni su od ukupno 3784 pacijenata koji su bili izloženi vildagliptinu u dnevnoj dozi od 50 mg (jednom dnevno) ili 100 mg (50 mg dva puta dnevno ili 100 mg jednom dnevno) u kontrolisanim studijama koje su trajale najmanje 12 nedelja. Od ovih pacijenata, 2264 pacijenata je uzimalo vildagliptin kao monoterapiju, a 1520 pacijenata je uzimalo vildagliptin u kombinaciji sa drugim lekovima. 2682

pacijenata je lečeno sa 100 mg vildagliptina dnevno (ili 50 mg dva puta dnevno ili 100 mg jednom dnevno), a 1102 pacijenta je lečeno sa 50 mg vildagliptina jednom dnevno.

Većina neželjenih reakcija u ovim studijama su bile blage i prolazne i nisu zahtevale obustavu terapije. Nije uviđena povezanost između neželjenih reakcija i starosti pacijenata, etničke pripadnosti, trajanja izloženosti ili dnevne doze.

Prijavljivani su retki slučajevi disfunkcije jetre (uključujući hepatitis). U ovim slučajevima, pacijenti su uglavnom bili asimptomatski bez kliničkih posledica, a funkcija jetre se normalizovala posle obustave terapije. Prema podacima iz kontrolisanih studija gde je vildagliptin primenjivan kao monoterapije i dodatna terapija, u trajanju do 24 nedelje, incidence porasta vrednosti ALT ili AST ≥ 3 puta od gornje granice normalnih vrednosti (klasifikovane na osnovu vrednosti dobijenih na najmanje dva uzastopna merenja ili na finalnom pregledu tokom terapije) su bile 0,2% za 50 mg vildagliptina u jednoj dnevnoj dozi, 0,3% za 50 mg vildagliptina uzetog dva puta dnevno i 0,2% za sve uporedne lekove. Ovaj porast vrednosti transaminaza je uglavnom asimptomatski, neprogresivne prirode i nije povezan saolestazom ili žuticom.

Prijavljivani su retki slučajevi pojave angioedema prilikom upotrebe vildagliptina i to sa sličnom stopom kao i u kontrolnoj grupi. Većina slučajeva je prijavljivana kada je vildagliptin korišćen u kombinaciji sa inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE-inhibitorima). Većina događaja je bila blaga po težini i nestajala je sa nastavkom terapije vildagliptinom.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije prijavljene kod pacijenata koji su u dvostruko-slepim studijama uzimali lek vildagliptin kao monoterapiju i kao dodatnu terapiju navedene su u nastavku za svaku indikaciju prema klasi sistema organa i apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definisane kao: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Kombinacija sa metforminom

Tabela 1. Neželjene reakcije prijavljene kod pacijenata koji su uzimali 100 mg leka vildagliptin dnevno u kombinaciji sa metforminom u dvostruko-slepim studijama (N=208)

Poremećaji metabolizma i ishrane	
Česta	hipoglikemija
Poremećaji nervnog sistema	
Česta	tremor
Česta	glavobolja
Česta	vertoglavica
Povremena	umor
Gastrointestinalni poremećaji	
Česta	mučnina

Opis odabranih neželjenih reakcija

U kontrolisanim kliničkim studijama sa kombinacijom vildagliptin u dozi od 100 mg dnevno uz metformin, nisu prijavljeni slučajevi prekida učešća u studijama zbog pojave neželjenih reakcija ni u terapijskoj grupi sa 100 mg vildagliptina dnevno uz metformin, niti u grupi sa placebo uz metformin.

U kliničkim studijama, incidenca hipoglikemije je bila česta kod pacijenata koji su uzimali 100 mg vildagliptina dnevno u kombinaciji sa metforminom (1%), a povremena kod pacijenata koji su uzimali placebo uz metformin (0,4%). Nisu prijavljeni slučajevi teške hipoglikemije u grupi sa vildagliptinom.

U kliničkim studijama, telesna masa se nije menjala u odnosu na početne vrednosti kada je 100 mg vildagliptina dnevno dodato metforminu (+0,2 kg kod vildagliptina i -1,0 kg kod placeba).

Kliničke studije u trajanju više od 2 godine nisu pokazale dodatni bezbednosni signal ili nepredviđeni rizik kada je vildagliptin dodat metforminu.

Kombinacija sa derivatima sulfoniluree

Tabela 2. Neželjene reakcije prijavljene kod pacijenata koji su uzimali 50 mg leka vildagliptin u kombinaciji sa derivatima sulfoniluree u dvostruko-slepim studijama (N=170)

Infekcije i infestacije	
Veoma retka	nazofaringitis
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Česta	hipoglikemija
Poremećaji nervnog sistema	
Česta	tremor
Česta	glavobolja
Česta	vrtočavica
Česta	astenija
Gastrointestinalni poremećaji	
Povremena	konstipacija

Opis odabranih neželjenih reakcija

U kontrolisanim kliničkim studijama sa kombinacijom 50 mg vildagliptina + derivati sulfoniluree, ukupna incidenca slučajeva prekida učešća u studijama zbog pojave neželjenih reakcija je bila 0,6% u terapijskoj grupi gde je primenjivano 50 mg vildagliptina + derivati sulfoniluree u poređenju sa 0% u terapijskoj grupi placebo + derivati sulfoniluree.

Incidenca hipoglikemije u kliničkim studijama, sa 50 mg vildagliptina jednom dnevno u kombinaciji sa glimepiridom bila je 1,2% u poređenju sa 0,6% za placebo + glimepirid. U grupi sa vildagliptinom nisu prijavljeni slučajevi teških hipoglikemijskih događaja.

U kliničkim studijama nije bilo promena u telesnoj masi u poređenju sa početnim vrednostima kada je 50 mg vildagliptina dnevno dodato glimepiridu (-0,1 kg kod vildagliptina i -0,4 kg kod placeba).

Kombinacija sa tiazolidinedionom

Tabela 3. Neželjene reakcije prijavljene kod pacijenata koji su uzimali 100 mg leka vildagliptin dnevno u kombinaciji sa tiazolidinedionom u dvostruko-slepim studijama (N=158)

Poremećaji metabolizma i ishrane	
Česta	porast telesne mase
Povremena	hipoglikemija
Poremećaji nervnog sistema	
Povremena	glavobolja
Povremena	astenija
Vaskularni poremećaji	
Česta	periferni edem

Opis odabranih neželjenih reakcija

U kontrolisanim kliničkim studijama sa kombinacijom 100 mg vildagliptina dnevno + tiazolidinedion, nije bilo slučajeva prekida učešća u studijama zbog pojave neželjenih reakcija ni u terapijskoj grupi sa 100 mg vildagliptina dnevno + tiazolidinedion, ni u terapijskoj grupi sa placebom + tiazolidinedion.

U kliničkim studijama incidenca hipoglikemije bila je povremena kod pacijenata koji su uzimali vildagliptin + pioglitazon (0,6%) ali je bila česta kod pacijenata koji su uzimali placebo + pioglitazon (1,9%). Nisu prijavljeni slučajevi teških hipoglikemijskih događaja u grupi sa vildagliptinom.

U studiji dodatne terapije sa pioglitazonom, apsolutni porast telesne mase sa placebom je bio 1,4 kg u poređenju sa 2,7 kg pri primeni 100 mg vildagliptina dnevno.

Incidenca perifernog edema kada je 100 mg vildagliptina dnevno dodato maksimalnoj dozi već primenjivanog pioglitazona (45 mg jednom dnevno) je bila 7,0% u poređenju sa 2,5%, kada je korišćen samo pioglitazon.

Monoterapija

Tabela 4. Neželjene reakcije prijavljene kod pacijenata koji su uzimali 100 mg leka vildagliptin dnevno kao monoterapiju u dvostruko-slepim studijama (N=1855)

Infekcije i infestacije	
Veoma retka	infekcije gornjih delova respiratornog trakta
Veoma retka	nazofaringitis
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Povremena	hipoglikemija
Poremećaji nervnog sistema	
Česta	vertoglavica
Povremena	glavobolja
Vaskularni poremećaji	
Povremena	Periferni edem
Gastrointestinalni poremećaji	
Povremena	konstipacija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Povremena	artralgija

Opis odabranih neželjenih reakcija

Dodatno, u kontrolisanim studijama prilikom primene vildagliptina kao monoterapije, ukupna incidenca prekida učešća u studijama zbog pojave neželjenih reakcija nije bila veća kod pacijenata lečenih sa 100 mg vildagliptina dnevno (0,3%) u poređenju sa placebom (0,6%) ili komparativnim lekovima (0,5%).

U komparativnim kontrolisanim studijama monoterapije, hipoglikemija je bila povremena i prijavljena kod 0,4% (7 od 1855) pacijenata lečenih sa 100 mg vildagliptina dnevno u poređenju sa 0,2% (2 od 1082) pacijenata u grupi lečenih aktivnim komparatorom ili placebom, bez prijavljenih teških ili ozbiljnih događaja.

U kliničkim studijama, telesna masa se nije menjala od početnih vrednosti kada je 100 mg vildagliptina dnevno dato kao monoterapija (-0,3 kg kod vildagliptina i -1,3 kg kod placeba).

Kliničke studije koje su trajale do 2 godine nisu pokazale nijedan dodatni bezbednosni signal ili nepredviđeni rizik povezan sa monoterapijom vildagliptinom.

Kombinacija sa metforminom i derivatima sulfoniluree

Tabela 5. Neželjene reakcije zabeležene kod pacijenata koji su primali lek vildagliptin 50 mg dva puta na dan u kombinaciji sa metforminom i derivatima sulfoniluree (N=157)

Poremećaji metabolizma i ishrane	
Česta	hipoglikemija
Poremećaji nervnog sistema	
Česta	vertoglavica, tremor
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Česta	hiperhidroza
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Česta	astenija

Opis odabranih neželjenih reakcija

Nije bilo prijavljenih slučajeva prekida učešća u studiji usled neželjenih reakcija u grupi koja je primala terapiju vildagliptin + metformin + glimepirid u poređenju sa 0,6% u grupi koja je primala terapiju placebo + metformin + glimepirid.

Incidenca hipoglikemije bila je česta u obe grupe ispitanika (5,1% u grupi koja je primala terapiju vildagliptin + metformin + glimepirid u poređenju sa 1,9% u grupi koja je primala placebo + metformin + glimepirid). U grupi lečenoj vildagliptinom prijavljen je jedan teški hipoglikemijski događaj.

Na kraju studije efekat na srednju vrednost telesne mase bio je neutralan (+0,6 kg u grupi lečenoj vildagliptinom i -0,1 kg u grupi koja je primala placebo).

Kombinacija sa insulinom

Tabela 6. Neželjene reakcije zabeležene kod pacijenata koji su primali lek vildagliptin 100 mg na dan u kombinaciji sa insulinom (sa ili bez metformina) u dvostruko-slepim studijama (N=371)

Poremećaji metabolizma i ishrane	
Česta	Snižene vrednosti glukoze u krvi
Poremećaji nervnog sistema	
Česta	Glavobolja, drhtavica
Gastrointestinalni poremećaji	
Česta	Nauzeja, gastroezofagealna refluksna bolest
Povremena	Dijareja, flatulencija

Opis odabranih neželjenih reakcija

U kontrolisanim kliničkim studijama u kojima se primenjivao vildagliptin 50 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa insulinom, sa ili bez istovremene primene metformina, ukupna incidenca prekida učešća u studiji usled neželjenih reakcija bila je 0,3% u grupi lečenoj vildagliptinom, dok u grupi koja je primala placebo nije bilo povlačenja iz studije.

Incidenca hipoglikemije bila je slična u obe grupe ispitanika (14,0% u grupi na vildagliptinu u odnosu na 16,4% u grupi na placebo). Dva pacijenta prijavila su teške hipoglikemijske događaje u grupi lečenoj vildagliptinom, a 6 pacijenata u grupi lečenoj placebo.

Na kraju studije, uticaj na srednju vrednost telesne mase bio je neutralan (promena od +0,6 kg u odnosu na početnu vrednost u grupi lečenoj vildagliptinom, dok u grupi koja je primala placebo nije bilo promene telesne mase).

Postmarketinško iskustvo

Tabela 7. Neželjene reakcije prijavljene u postmarketinškom periodu

Gastrointestinalni poremećaji	
Nepoznata	pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji	
Nepoznata	Hepatitis (reverzibilan nakon prekida terapije lekom) Poremećaj vrednosti u testovima funkcije jetre (reverzibilan nakon prekida terapije lekom)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Nepoznata	mijalgija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Nepoznata	Urtikarija Eksfolijativne i bulozne kožne promene, uključujući bulozni pemfigoid

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
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 lek vildagliptin tokom 10 dana. Sa dozama od 400 mg, javila su se tri slučaja sa bolovima u mišićima i pojedinačni slučajevi blage i prolazne parestezije, groznice, edema i prolaznog povećanja vrednosti lipaza. Sa dozama od 600 mg, jedan ispitanik je imao edem stopala i šaka, povišenje vrednosti 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 vrednosti su se normalizovali bez lečenja nakon prekida primene ispitivanog leka.

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: Lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu; Inhibitori dipeptidil peptidaze-4 (DDP-4)

ATC šifra: A10BH02

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

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 osetljivost 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 koncentracije endogenog GLP-1, vildagliptin takođe pojačava osetljivost 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.

Poznata dejstva povišenih vrednosti GLP-1, u smislu usporenog pražnjenja želuca, nije zabeležen kod terapije vildagliptinom.

Klinička efikasnost i bezbednost

Više od 15000 pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 učestvovalo je u dvostruko -slepim, placebo ili aktivno kontrolisanim kliničkim studijama, sa više od 2 godine trajanja terapije. U ovim studijama, vildagliptin je uzimalo više od 9000 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 4000 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 ≥ 65 godina starosti. U ovim studijama, vildagliptin je dat kao monoterapija kod pacijenata sa diabetesom tip 2 koji nisu uzimali lekove ili je dat u kombinaciji kod pacijenata sa neadekvatnom kontrolom dijabetesa prilikom primene drugih lekova za lečenje dijabetesa.

Sveukupno, vildagliptin je poboljšao kontrolu glikemije kada je davan kao monoterapija ili kada je primenjivan u kombinaciji sa metforminom, derivatima sulfoniluree i tiazolidinedionom, mereno kao klinički značajno smanjenje HbA_{1c} od početnih vrednosti do trenutka merenja (*videti Tabelu 8.*).

U kliničkim studijama, amplituda smanjenja HbA_{1c} sa vildagliptinom bila je veća kod pacijenata sa većim početnim vrednostima HbA_{1c}.

U 52-nedeljnoj dvostruko-slepoj kontrolisanoj studiji, vildagliptin (50 mg dvaput dnevno) je smanjio početne vrednosti HbA_{1c} 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 neželenih reakcija u poređenju sa onim na terapiji metforminom.

U 24-nedeljnoj dvostruko-slepoj kontrolisanoj studiji, vildagliptin (50 mg dvaput dnevno) je poređen sa rosiglitazonom (8 mg jedanput dnevno). Prosečno smanjenje je bilo -1,20% sa vildagliptinom i -1,48% sa rosiglitazonom kod pacijenata sa prosečnim početnim vrednostima HbA_{1c} od 8,7%. Pacijenti koji su uzimali rosiglitazon imali su prosečno povećanje telesne mase (+1,6 kg) dok oni koji su uzimali vildagliptin nisu imali povećanje telesne 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 HbA_{1c} je bilo -0,5% za vildagliptin i -0,6% za gliklazid, od prosečnih početnih vrednosti HbA_{1c} od 8,6%. Statistička neinferiornost nije postignuta. Vildagliptin je bio povezan sa manje hipoglikemijskih događaja (0,7%) nego gliklazid (1,7%).

U 24-nedeljnoj 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). Prosečna smanjenja od početnih vrednosti HbA_{1c} od 8,4% su bila -0,9% kod vildagliptina koji je dodat metforminu i -1,0% kod pioglitazonom koji je dodat metforminu. Prosečno povećanje telesne mase od +1,9 kg je zabeleženo 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 - prosečna doza za dve godine: 4,6 mg) kod pacijenata lečenih metforminom (prosečna dnevna doza: 1894 mg). Posle 1 godine prosečno smanjenje HbA_{1c} od početnih vrednosti 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 (*study endpoint*) HbA_{1c} je bio sličan početnim vrednostima u obe terapijske grupe, a promene u telesnoj masi i razlike u hipoglikemiji su se održavale.

U 52-nedeljnoj studiji, vildagliptin (50 mg dvaput dnevno) je upoređivan sa gliklazidom (prosečna dnevna doza: 229,5 mg) kod pacijenata koji nisu imali adekvatnu kontrolu sa metforminom (doze metformina na početku 1928 mg/dan). Nakon jedne godine, prosečno smanjenje HbA_{1c} je bilo -0,81% kod vildagliptina koji je dodat metforminu (prosečna početna vrednost HbA_{1c} 8,4%) i -0,85% kod gliklazida koji je dodat metforminu (prosečna početna vrednost HbA_{1c} 8,5%); statistička ne-inferiornost je postignuta (95% CI - 0,11 - 0,20). Promena telesne mase sa vildagliptinom je bila +0,1 kg u poređenju sa porastom telesne mase od +1,4 kg sa gliklazidom.

U 24-nedeljnoj studiji, procenjivana 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 lečeni. 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 vrednosti HbA_{1c} od 8,6%. Uočeno smanjivanje HbA_{1c} je bilo veće kod pacijenata koji su imali početne vrednosti $\geq 10,0\%$.

24-nedeljna, multicentrična, randomizovana, dvostruko-slepa, placebo-kontrolisana studija je sprovedena kako bi se procenio efekat terapije vildagliptinom u dozi od 50 mg, datog jednom dnevno u poređenju sa placeboom 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 umerenim i 80,5% pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega su lečeni insulinom (srednja dnevna doza od 56 odnosno 51,6 jedinica) na početku. Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega vildagliptin je značajno smanjio HbA1c u poređenju sa placeboom (razlika od -0,53%) u odnosu na srednju početnu vrednost od 7,9%. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, vildagliptin je značajno smanjio HbA1c u poređenju sa placeboom (razlika od -0,56%) u odnosu na srednju početnu vrednost od 7,7%.

24-nedeljno, randomizovano, dvostruko-slepo, placebo-kontrolisano ispitivanje sprovedeno je kod 318 pacijenata kako bi se procenila efikasnost i bezbednost primene 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 HbA1c u poređenju sa placeboom. Prosečno sniženje, u poređenju sa placeboom, u odnosu na srednju početnu vrednost HbA1c od 8,8% bilo je -0,76%.

24-nedeljno, randomizovano, dvostruko-slepo, placebo-kontrolisano ispitivanje sprovedeno je kod 449 pacijenata kako bi se ocenila efikasnost i bezbednost primene vildagliptina (50 mg dvaput dnevno) u kombinaciji sa ustaljenom dozom bazalnog ili premiksovanog insulina (srednja dnevna doza od 41 jedinice), uz istovremenu primenu metformina (N=276) ili bez istovremene primene metformina (N=173). Vildagliptin u kombinaciji sa insulinom značajno je snizio HbA1c u poređenju sa placeboom. U ukupnoj populaciji, srednje sniženje, u poređenju sa placeboom, u odnosu na srednju početnu vrednost HbA1c 8,8% bilo je -0,72%. U podgrupama lečenim insulinom sa ili bez istovremene primene metformina srednje sniženje HbA1c, u poređenju sa placeboom, bilo je -0,63% odnosno -0,84%. Incidenca hipoglikemije u ukupnoj populaciji bila je 8,4% u grupi lečenoj vildagliptinom, odnosno 7,2% u grupi lečenoj placeboom. Kod pacijenata koji su primali vildagliptin nije došlo do povećanja telesne mase (+0,2 kg), dok je kod onih pacijenata koji su primali placebo došlo do smanjenja telesne mase (-0,7 kg).

U drugoj 24-nedeljnoj studiji pacijenata sa uznapredovalim dijabetesom tip 2 kod kojih insulinom nije postignuta odgovarajuća kontrola (prosečna doza insulina kratkog ili dužeg delovanja 80 i.j./dan), srednje sniženje HbA1c 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 lečenoj vildagliptinom nego u grupi lečenoj placeboom (22,9% u odnosu na 29,6%).

Multicentrično, randomizovano, dvostruko-slepo ispitivanje u trajanju od 52 nedelje sprovedeno je kod pacijenata sa diabetesom tip 2 i kongestivnom srčanom insuficijencijom (funkcionalna NYHA klasa I-III) da bi se ocenio efekat vildagliptina 50 mg dvaput na dan (N=128) u poređenju sa placeboom (N=126) na ejekcionu frakciju leve komore. Vildagliptin nije bio povezan sa promenom u funkciji leve komore ili pogoršanjem već postojeće kongestivne srčane insuficijencije. Procenjeni kardiovaskularni događaji bili su generalno uravnoteženi. Bilo je više kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom NYHA klase III lečenih vildagliptinom u poređenju sa placeboom. 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 placeboom (razlika 0,6%) u odnosu na srednje početne vrednosti od 7,8% nakon 16 nedelja. U podgrupi sa NYHA klasom III, smanjenje HbA1c u poređenju sa placeboom bilo je manje (razlika 0,3%), ali taj je zaključak ograničen malim brojem pacijenata (n=44). Incidenca hipoglikemije u ukupnoj populaciji bila je 4,7% u grupi koja je primala vildagliptin i 5,6% u grupi koja je primala placebo.

Petogodišnje, multicentrično, randomizovano dvostruko-slepo kliničko ispitivanje (VERIFY) je sprovedeno kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2, sa ciljem evaluacije efekta rane primene kombinovane terapije vildagliptina i metformina (N=998) u poređenju sa standardnom inicijalnom terapijom metforminom, praćenom kombinacijom sa vildagliptinom (sekvencijalna terapijska grupa) (N=1003) kod pacijenata sa novodijagnostikovanim dijabetes melitusom tip 2. Kombinovana terapija vildagliptina 50 mg dva puta dnevno i metformina doveli su do statistički i klinički značajne relativne redukcije stope rizika za pojavu 'vremena do potvrđenog neuspeha inicijalne terapije' (HbA1c > 7%), u poređenju sa terapijom metforminom

kod pacijenata koji do sada nisu lečeni od dijabetes melitusa tip 2, tokom 5-godišnjeg trajanja studije (HR [95%CI]:0,51 [0,45; 0,58]; $p<0,001$). Incidenca inicijalnog neuspeha terapije ($HbA1c > 7\%$), je bila 429 (43,6%) pacijenata u kombinovanoj terapiji i 614 (62,1%) pacijenata u sekvencijalnoj terapijskoj grupi.

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 vreme izloženosti bilo je 50 nedelja za vildagliptin i 49 nedelja za komparatore) i pokazala je da lečenje vildagliptinom nije bilo povezano sa povećanjem kardiovaskularnog rizika u poređenju sa komparatorima.

Kompozitni ishod za utvrđene velike kardiovaskularne neželjene događaje uključujući i akutni infarkt miokarda, moždani udar ili kardiovaskularnu 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 lečenih vildagliptinom i kod 85 od 7102 (1,20%) pacijenata lečenih komparatorima. Procena 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 lečenih vildagliptinom i kod 32 (0,45%) pacijenta lečenih komparatorom sa M-H odnosom rizika 1,08 (95% CI 0,68-1,70).

Tabela 8. Ključni rezultati efikasnosti vildagliptina u placebom-kontrolisanim studijama monoterapije i kao dodatne kombinovane terapije (primarna efikasnost kod ITT – ‘intention to treat’ populacije)

Placebo-kontrolisane studije monoterapije	Prosečna početna vrednost HbA1c (%)	Prosečna promena u odnosu na početne vrednosti HbA1c (%) u 24. nedelji	Placebom-korigovana prosečna promena HbA1c (%) u 24. nedelji (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)
		* $p<0,05$ za poređenje nasuprot placebo + komparator	

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata studija sa vildagliptinom u svim podgrupama pedijatrijske populacije za dijabetes tip 2 (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni u pedijatriji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene našte, vildagliptin se brzo resorbuje, sa maksimalnom koncentracijom u plazmi postignutom za 1,7 h. Hrana blago odlaže vreme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi na 2,5 h, ali nema uticaja na ukupnu izloženost (PIK). 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 vrednost volumena distribucije vildagliptina u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primene (V_{ss}) je 71 litar, što sugeriše ekstravaskularnu raspodelu.

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 bubreg može biti jedan od glavnih organa koji doprinosi hidrolizi vildagliptina do njegovog glavnog inaktivnog metabolita, LAY151. DPP-4 delimično doprinosi hidrolizi vildagliptina, na osnovu *in vivo* studije na DPP-4 deficitarnim pacovima. Vildagliptin se ne metaboliše enzimima CYP450 u merljivom opsegu. Prema tome, ne očekuje se da će na metabolički klirens vildagliptina imati uticaj istovremeno primenjeni lekovi koji su inhibitori i/ili induktori CYP450. *In vitro* studije su pokazale da vildagliptin ne inhibira/indukuje enzime citohroma CYP450. Zbog toga, nije verovatno da će vildagliptin uticati na metabolički klirens istovremeno primenjivanih lekova koji se metabolišu preko CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ili CYP 3A4/5.

Eliminacija

Nakon oralne primene [^{14}C] vildagliptina, približno 85% doze se izlučuje urinom, a 15% doze je otkriveno u fecesu. Nakon oralne primene 23% doze vildagliptina se izlučuje u nepromenjenom obliku preko bubrega. Nakon intravenske primene kod zdravih osoba, ukupni plazma klirens vildagliptina iz plazme je 41 L/h, a bubrežni klirens vildagliptina je 13 L/h. Prosečno poluvreme eliminacije posle intravenskog davanja je približno 2 h. Poluvreme 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 telesne 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 promene 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, umerenim 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 umerenim oštećenjem funkcije jetre bila je smanjena (20%, odnosno 8%), dok je izloženost vildagliptinu za pacijente sa teškim poremećajem bila povećana za 22%. Maksimalna promena (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

Otvoreno ispitivanje sa višestrukim dozama bilo je sprovedeno kako bi se ocenila 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, umereno: 30 do <50 mL/min i teško: <30 mL/min) u poređenju sa normalnim zdravim ispitanicima u kontrolnoj grupi.

PIK vildagliptina povećao se u proseku 1,4; 1,7 odnosno 2 puta kod pacijenata sa blagim, umerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega, u poređenju sa zdravim ispitanicima. PIK metabolita LAY151 i BQS867 povećao se u proseku oko 1,5; 3 odnosno 7 puta kod pacijenata sa blagim, umerenim 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 bezbednosti leka

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 PIK) 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. Doza bez efekta nije utvrđena.

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

Studije ispitivanja uticaja vildagliptina na fertilitet i rani embrionalni razvoj kod pacova nisu otkrile dokaze o negativnom uticaju na fertilitet, reproduktivnost ili rani embrionalni razvoj. Embrio-fetalna toksičnost je procenjena kod pacova i kunića. Povećana incidenca pojave talasastih rebra zabeležena kod pacova je povezana sa smanjenim parametrima telesne 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 kašnjenje u razvoju su zabeleženi 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 primećeni kod doza toksičnih za majku (≥ 150 mg/kg) i uključivali su prolazno smanjenje telesne mase i sniženu 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-nedeljnoj studiji toksičnosti kod *cynomolgus* majmuna, lezije na koži su evidentirane pri dozama ≥ 5 mg/kg/dan. One su se konzistentno javljale na perifernim delovima tela (ruke, stopala, uši i rep). Pri dozi od

5 mg/kg/dan (približno ekvivalentno PIK 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 ulceracije na repu sa odgovarajućim histopatološkim promenama su zabeleženi pri dozama od ≥ 20 mg/kg/dan (približno 3 puta vrednosti PIK izloženosti kod ljudi pri dozi od 100 mg). Nekrotične lezije na repu su zabeležene sa dozama od ≥ 80 mg/kg/dan. Kod majmuna kod kojih je primenjivano 60 mg/kg/dan lezije na koži nisu bile reverzibilne tokom 4-nedeljnog perioda oporavka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

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

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je oPA/Al/PVC//Al blister koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje sadrži 3 blistera (30 tableta) ili 6 blistera (60 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

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

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Criteo, tablete, 30 x (50 mg): 515-01-04948-18-002

Criteo, tablete, 60 x (50 mg): 515-01-04949-18-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 10.02.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2022.