

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

AGNIS / АГНИС 50 mg таблети
vildagliptin

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 50 mg вилдаглиптин.

Помошна супстанција со познат ефект: секоја таблета содржи 47,82 mg лактоза (безводна).

За целосната листа на ексципиенси видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

Бела до белуздава, тркалезна, рамна, необложена таблета, со заоблени рабови, со дијаметар од 8 mm, со втисната ознака „50“ на едната страна и рамна на другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Вилдаглиптинот е индициран како додаток на диета и телесни вежби заради подобрување на гликемиската контрола кај возрасни пациенти со шеќерна болест тип 2:

- како монотерапија кај пациенти кај кои метформинот е несоодветен заради контраиндикациите или заради неподнесување.
- во комбинација со други лекови за лекување на шеќерна болест, вклучувајќи и инсулин, кога тие не обезбедуваат доволна гликемска контрола (видете го деловите 4.4., 4.5 и 5.1 за достапни податоци за различни комбинации).

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Возрасни

Кога се применува како монотерапија, во комбинација со метформин, во комбинација со тиазолидиндион, во комбинација со метформин и сулфонилуреа, или во комбинација со инсулин (со или без метформин), препорачана дневна доза на вилдаглиптин е 100 mg, применета како една доза од 50 mg наутро и една доза од 50 mg навечер.

Кога се применува во двојна комбинација со сулфонилуреа, препорачана доза на вилдаглиптинот е 50 mg еднаш дневно, а се дава наутро. Кај оваа популација на пациенти дозата од 100 mg вилдаглиптин на ден не била поефикасна од дозата 50 mg вилдаглиптин еднаш дневно.



Кога се применува во комбинација со сулфонилуреа, може да се земе во предвид помала доза на сулфонилуреата за да се намали ризикот од хипогликемија.

Не се препорачуваат дози поголеми од 100 mg.

Ако пациентот заборавил да ја земе дозата на вилдаглиптин, треба да ја земе штом ќе се сети. Во ист ден не смее да се земе двојна доза на лекот.

Не е утврдена безбедноста или делотворноста на вилдаглиптинот како тројна орална терапија во комбинација со метформин и тиазолидиндион.

Дополнителни информации за посебните популации

Постари лица (≥ 65 години)

Нема потреба од приспособување на дозата кај постари пациенти (видете ги и деловите 5.1 и 5.2).

Оштетување на функцијата на бубрезите

Кај пациенти со благо оштетена функција на бубрезите (клиренс на креатининот ≥ 50 ml/min) не е потребно приспособување на дозата. Кај пациентите со умерено или тешко оштетување на функцијата на бубрезите или кај пациенти во завршна фаза на бубрежна болест, препорачана доза на вилдаглиптин е 50 mg еднаш дневно (видете ги и деловите 4.4, 5.1 и 5.2).

Оштетување на функцијата на црниот дроб

Вилдаглиптинот не смее да се применува кај пациенти со оштетување на црниот дроб, вклучувајќи пациенти кај кои вредностите на аланин аминотрансферазата (ALT) или аспартат аминотрансферазата (AST) пред почетокот на лекувањето биле $>3x$ од вредноста на горната граница на нормалата (GGN) (видете ги и деловите 4.4 и 5.2).

Педијатриска популација

Вилдаглиптин не се препорачува за примена кај деца и адолесценти (<18 години). Безбедноста и делотворноста на вилдаглиптинот кај деца и адолесценти (<18 години) сè уште не се утврдени. Нема достапни податоци (видете го и делот 5.1).

Начин на примена

Перорална употреба.

Вилдаглиптинот може да се зема со оброк или без оброк (видете го и делот 5.2).

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Преосетливост кон активната супстанција или кон некој од експиратите наведени во делот 6.1.

4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Општо



Вилдаглиптин не е замена за инсулин кај пациенти кои имаат потреба од инсулин. Вилдаглиптин не смее да се применува кај пациенти со шеќерна болест тип 1 или за лекување на дијабетична кетоацидоза.

Оштетување на бубрезите

Постои ограничено искуство кај пациенти во завршна фаза на бубрежна болест на хемодијализа. Затоа, вилдаглиптинот треба да се користи со претпазливост кај овие пациенти (видете ги и деловите 4.2, 5.1 и 5.2).

Оштетување на функцијата на црниот дроб

Вилдаглиптинот не смее да се применува кај пациенти со оштетување на функцијата на црниот дроб, вклучувајќи пациенти кај кои вредностите на ALT или AST пред почетокот на лекувањето биле $>3x$ од вредноста на GGN (видете ги и деловите 4.2 и 5.2).

Следење на црnodробните ензими

Пријавени се ретки случаи на нарушување на функцијата на црниот дроб (вклучувајќи хепатитис). Во овие случаи, пациентите обично беа без симптоми и клинички последици, а тестовите на функцијата на црниот дроб се вратија во нормала по прекинот на лекувањето. Тестови на функцијата на црниот дроб треба да се извршат пред почетокот на лекувањето со вилдаглиптин за да се утврдат почетните вредности. Функцијата на црниот дроб треба да се следи за време на лекувањето со вилдаглиптин во интервали од три месеци во текот на првата година на лекувањето и повремено после тоа. Пациентите кај кои ќе се појават зголемени вредности на трансаминазите треба да се набљудуваат со спроведување на друга проценка на функцијата на црниот дроб за да се потврди наодот, и потоа да се контролираат со чести тестови на функцијата на црниот дроб, сè додека абнормалната(ите) вредност(и) не се врати(ат) во нормала. Ако потраат покачените вредности на AST или ALT на ниво $3x$ од вредноста на GGN или повисоко, се препорачува да се прекине терапијата со вилдаглиптин.

Кај пациентите кои ќе се развијат на жолтица или други знаци кои упатуваат на нарушување на функцијата на црниот дроб, треба да се прекине лекувањето со вилдаглиптин.

По прекин на лекувањето со вилдаглиптин и нормализирање на тестовите за функцијата на црниот дроб не смее повторно да се започне со примена на вилдаглиптин.

Затајување на срцето

Клиничкото испитување на вилдаглиптин кај пациенти со NYHA функционална класа I-III покажа дека лекувањето со вилдаглиптин не е поврзано со промена во функцијата на левата комора или влошување на постојното конгестивно затајување на срцето (K3C) во споредба со плацебо. Клиничките искуства со пациенти со NYHA функционална класа III лекувани со вилдаглиптин сè уште се ограничени и врз основа на резултатите не можат да се донесат заклучоци (видете го делот 5.1).

Не постои искуство со примената на вилдаглиптин во клинички испитувања кај пациенти со функционален степен IV според NYHA, па примената кај тие пациенти не се препорачува.

Кожни нарушувања



Во претклиничките токсиколошки студии (видете го делот 5.3) се пријавени кожни лезии, вклучувајќи појава на меурчиња и улцерации на екстремитетите кај мајмуни. Иако во клиничките испитувања не е забележана зголемена зачестеност на појава на кожни лезии, постои ограничено искуство кај пациенти со дијабетични компликации на кожата. Понатаму, по ставањето на лекот во промет пријавени се булозни и ексфолијативни кожни лезии. Поради оваа причина, при спроведување на рутинска грижа за пациенти со дијабетес се препорачува следење на кожни нарушувања, како што се појава на меурчиња или улцерации.

Акутен панкреатитис

Примената на вилдаглиптин е поврзана со ризик од развој на акутен панкреатитис. Пациентите треба да се известат за карактеристичниот симптом на акутен панкреатитис. Ако постои сомневање на панкреатитис, треба да се престане со земање на вилдаглиптин; ако акутниот панкреатитис е потврден, вилдаглиптин не смее повторно да се зема. Потребна е претпазливост кај болни со акутен панкреатитис во анамнезата.

Хипогликемија

Познато е дека сулфонилуреите предизвикуваат хипогликемија. Пациентите кои примаат вилдаглиптин во комбинација со сулфонилуреа можат да бидат изложени на ризик од хипогликемија. Затоа, може да се земе во предвид помала доза на сулфонилуреата за да се намали ризикот од хипогликемија.

Помошни материи

Лактоза.

Таблетите содржат лактоза. Болни со ретко наследно нарушување на неподнесување на галактозата, со недостаток на Лап-лактаза или со малапсорпција на гликоза и галактоза, не би требало да го земаат овој лек.

Натриум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум по таблета т.е. занемарливи количини на натриум.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Вилдаглиптинот има низок потенцијал за интеракции со лекови со кои истовремено се применува. Со оглед на тоа што вилдаглиптин не е супстрат на ензимите цитрохром Р (CYP) 450 и не ги инхибира ниту индуцира ензимите CYP 450, не е веројатно дека ќе влезе во интеракција со активните материи кои се супстрати, инхибитори или индуктори на тие ензими.

Комбинација со пиоглитазон, метформин и глибурид

Резултатите од испитувањата спроведени со овие орални антидијабетици не покажаа клинички значајни фармакокинетски интеракции.

Дигоксин (Pgp супстрат), варфарин (CYP2C9 супстрат)

Клиничките испитувања со здрави испитаници не покажаа клинички значајни фармакокинетски интеракции. Меѓутоа, тоа не е утврдено во целната популација.

Комбинација со амлодипин, рамиприл, валсартан или симвастатин

Испитувањата на интеракциите помеѓу лековите кај здрави испитаници спроведени се со амлодипин, рамиприл, валсартан и симвастатин. Во овие испитувања не се забележани клинички значајни фармакокинетски интеракции по истовремена употреба со вилдаглиптин.

Комбинација со АСЕ инхибитори

Може да има зголемен ризик од ангиоедем кај пациенти кои истовремено земаат АСЕ инхибитори (видете го делот 4.8).

Како и со другите орални антидијабетици, одредени активни супстанции, вклучувајќи ги тиазидите, кортикостероидите, лековите за лекување на тироидната жлезда и симпатомиметичките, можат да го намалат хипогликемичниот ефект на вилдаглиптин.

4.6 ПЛОДНОСТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Нема соодветни податоци за примената на вилдаглиптинот кај бремени жени. Испитувањата со животни покажаа репродуктивна токсичност при високи дози (видете го делот 5.3). Не е познат потенцијалниот ризик за луѓето. Заради недоволно податоци кај луѓето, вилдаглиптинот не смее да се применува во текот на бременоста.

Доење

Не е познато дали вилдаглиптинот се излачува во мајчиното млеко кај луѓе. Испитувањата со животни покажаа дека вилдаглиптинот се излачува во млекото. Вилдаглиптинот не смее да се применува во текот на доењето.

Плодност

Не се спроведени никакви испитувања за ефектот на вилдаглиптин врз плодноста кај луѓето (видете го делот 5.3).

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Не се спроведени испитувања на ефектите врз способноста за управување со возила и за работа на машини. Пациентите кои почувствуваат замаглување како несакан ефект од лекот, треба да избегнуваат управување со возила или работа со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Резиме на безбедносниот профил

Податоците за безбедноста се добиени кај вкупно 3784 пациенти кои биле изложени на вилдаглиптин во дневни дози од 50 mg (еднаш на ден) или 100 mg (50 mg два пати на ден или 100 mg еднаш на ден) во контролирани клинички испитувања кои траеле најмалку 12 недели. Од тие пациенти, 2264 примале вилдаглиптин како монотерапија, а 1520 примале вилдаглиптин во комбинација со друг лек. 2682 пациенти лекувани се со



вилдаглиптин во доза од 100 mg на ден (или 50 mg два пати на ден или 100 mg еднаш на ден), а 1102 пациенти се лекувани со вилдаглиптин во доза од 50 mg еднаш на ден.

Во овие испитувања повеќето од несаканите дејства беа благи и минливи, без потреба да се прекине лекувањето. Не е утврдена поврзаност помеѓу несаканите дејства и возраста, етничката припадност, траењето на изложеноста или дневната доза.

Пријавени се ретки случаи на нарушување на функцијата на црниот дроб (вклучувајќи хепатитис). Во овие случаи, пациентите обично биле без симптоми и клинички последици, а функцијата на црниот дроб се вратила во нормала по прекилот на лекувањето. Во податоците од контролираните испитувања на монотерапијата и на испитување на лекот како дополнителна терапија во траење до 24 седмици, зачестеноста на зголемување на ALT или $AST \geq 3 \times GGN$ (класифицирано како присуство во најмалку 2 последователни мерења или на завршната посета за време на лекувањето) била 0,2% за 50 mg вилдаглиптин еднаш на ден, 0,3% за 50 mg вилдаглиптин два пати на ден и 0,2% за сите споредливи лекови. Овие зголемувања на трансаминазите обично биле асимптоматски, непрогресивни и не биле поврзани со холестаза или жолтица.

Кај пациентите кои примале вилдаглиптин забележани се ретки случаи на ангиоедем со слична стапка како кај контролните групи. Поголем број на случаи се пријавени кога вилдаглиптинот бил даден во комбинација со инхибитор на ангиотензин конвертирачкиот ензим (ACE инхибитор). Повеќето од настаните биле со благ интензитет и се повлекле во текот на понатамошното лекување со вилдаглиптин.

Табеларен список на несаканите дејства

Несакани дејства пријавени кај пациенти кои примале вилдаглиптин во двојно слепи испитувања како монотерапија и како дополнителна терапија, наведени се подолу за секоја индикација според класификацијата на органските системи и апсолутната зачестеност. Зачестеноста се дефинира како многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), помалку често ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1000$), многу ретко ($< 1/10\,000$), непознато (не може се процени од достапните податоци). Во рамките на секоја група зачестеноста на несаканите дејства се прикажани во опаѓачки редослед според сериозноста.

Комбинација со метформин

Табела 1 Несакани дејства пријавени кај пациенти кои примале 100 mg вилдаглиптин на ден во комбинација со метформин во двојно слепи испитувања (N=208)

Класификација според органските системи	Зачестеност	Несакани дејства
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната	Често	Хипогликемија
Нарушувања на нервниот систем	Често	Тремор
	Често	Главоболка
	Често	Замаглување
	Помалку често	Замор

Нарушувања на дигестивниот систем	Често	Мачнина
-----------------------------------	-------	---------

Опис на одбрани несакани дејства

Во контролираните клинички испитувања на комбинацијата од 100 mg вилдаглиптин на ден со метформин, немало повлекување од испитувањето заради несакани дејства ниту во групата лекувана со 100 mg вилдаглиптин на ден со метформин, ниту во групата на плацебо со метформин.

Во клиничките испитувања зачестеноста на хипогликемија беше честа кај пациенти кои примале 100 mg вилдаглиптин дневно во комбинација со метформин (1%) и помалку често кај пациенти кои примале плацебо со метформин (0.4%). Кај пациентите кои примале вилдаглиптин не се забележани тешки хипогликемиски настани.

Во клиничките испитувања телесната тежина не се менувала од почетните вредности кога на 100 mg вилдаглиптин на ден е додаден метформин (+0,2 kg за вилдаглиптин или -1,0 kg за плацебо).

Клиничките испитувања кои траеле повеќе од 2 години не покажале дополнителни безбедносни сигнали или непредвидени ризици кога вилдаглиптин бил додаден кон метформин.

Комбинација со сулфонилуреа

Табела 2 Несакани дејства пријавени кај пациенти кои примале 50 mg вилдаглиптин во комбинација со сулфонилуреа во двојно слепи испитувања (N=170)

Класификација според органските системи	Зачестеност	Несакани дејства
Инфекции и инфестации	Многу ретко	Назофарингитис
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната	Често	Хипогликемија
Нарушувања на нервниот систем	Често	Тремор
	Често	Главоболка
	Често	Замаглување
	Често	Астенија
Нарушувања на дигестивниот систем	Помалку често	Констипација

Опис на одбрани несакани дејства

Во контролираните клинички испитувања со комбинацијата од 50 mg вилдаглиптин и сулфонилуреа, вкупната зачестеност на повлекување од испитувањето заради несакани дејства била 0,6% во групата лекувана со 50 mg вилдаглиптин плус сулфонилуреа, во споредба со 0% во групата на плацебо со сулфонилуреа.

Во клиничките испитувања зачестеноста на хипогликемија била 1,2% кога 50 mg вилдаглиптин еднаш на ден бил додаден кон глимепирид, во споредба со 0,6% за плацебо



со глимепирид. Во групата на пациенти кои примале вилдаглиптин не се забележани тешки хипогликемиски настани.

Во клиничките испитувања телесната тежина не се менувала од почетните вредности кога на 50 mg вилдаглиптин на ден е додаден глимепирид (-0,1 kg за вилдаглиптин односно - 0,4 kg за плацебо).

Комбинација со тиазолидиндион

Табела 3 Несакани дејства пријавени кај пациенти кои примале 100 mg вилдаглиптин на ден во комбинација со тиазолидиндион во двојно слепи испитувања (N=158)

Класификација според органските системи	Зачестеност	Несакани дејства
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната	Често	Зголемување на телесната тежина
	Помалку често	Хипогликемија
Нарушувања на нервниот систем	Помалку често	Главоболка
	Помалку често	Астенија
Васкуларни нарушувања	Често	Периферен едем

Опис на одбрани несакани дејства

Во контролираните клинички испитувања на комбинацијата од 100 mg вилдаглиптин на ден со тиазолидиндион, не е забележано повлекување од испитувањето заради несакани дејства ниту во групата третирана со 100 mg вилдаглиптин на ден со тиазолидиндион, ниту во групата која примала плацебо со тиазолидиндион.

Во клиничките испитувања зачестеноста на хипогликемија била помалку честа кај пациенти кои примале вилдаглиптин + пиоглитазон (0,6%), но била честа кај пациенти кои примале плацебо + пиоглитазон (1,9%). Во групата на пациенти кои примале вилдаглиптин не се забележани тешки хипогликемиски настани.

Во клиничкото испитување како дополнителна терапија со пиоглитазон, апсолутно зголемување на телесната тежина со плацебо била 1,4 kg, односно 2,7 kg со 100 mg вилдаглиптин на ден.

Зачестеноста на периферен едем била 7,0% кога 100 mg вилдаглиптин на ден е додадено кон максималната доза на основната терапија со пиоглитазон (45 mg еднаш на ден), во споредба со 2,5% само за основната терапија со пиоглитазон.

Монотерапија

Табела Несакани дејства пријавени кај пациенти кои примале 100 mg вилдаглиптин на ден како монотерапија во двојно слепи испитувања (N=1855)

Класификација според органските системи	Зачестеност	Несакани дејства
---	-------------	------------------



Инфекции и инфестации	Многу ретко	Инфекција на горните дишни патишта
	Многу ретко	Назофарингитис
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната	Помалку често	Хипогликемија
Нарушувања на нервниот систем	Често	Замаглување
	Помалку често	Главоболка
Васкуларни нарушувања	Помалку често	Периферен едем
Нарушувања на дигестивниот систем	Помалку често	Констипација
Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и на сврзното ткиво	Помалку често	Артралгија

Опис на одбрани несакани дејства

Освен тоа, во контролираните клинички испитувања на монотерапијата со вилдаглиптин, вкупната зачестеност на повлекување од испитувањето заради несакани дејства не била поголема кај пациенти лекувани со вилдаглиптин во дози од 100 mg на ден (0,3%) во споредба со пациентите кои примале плацебо (0,6%) или споредливи лекови (0,5%).

Во споредливи контролирани испитувања на монотерапијата, хипогликемијата била помалку честа, а забележана е кај 0,4% (7 од 1855) пациенти лекувани со 100 mg вилдаглиптин на ден, во споредба со 0,2% (2 од 1082) пациенти во групите лекувани со активен лек за споредба или плацебо, при што не се забележани сериозни или тешки настани.

Во клиничките испитувања телесната тежина не се менувала од почетните вредности кога 100 mg вилдаглиптин на ден е применет како монотерапија (-0,3 kg за вилдаглиптин односно -1,3 kg за плацебо).

Клиничките испитувања кои траеле до 2 години не покажале дополнителни безбедносни сигнали или непредвидени ризици со вилдаглиптин како монотерапија.

Комбинација со метформин и сулфониуреа

Табела 5 Несакани дејства пријавени кај пациенти кои примале 50 mg вилдаглиптин два пати на ден во комбинација со метформин и сулфониуреа (N=157)

Класификација според органските системи	Зачестеност	Несакани дејства
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната	Често	Хипогликемија
Нарушувања на нервниот систем	Често	Замаглување
	Често	Тремор
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	Често	Хиперхидроза
Општи нарушувања и реакции на местото на примената	Често	Астенија

Опис на одбрани несакани дејства



Немало повлекување од испитувањето заради пријавени несакани дејства во групата која примала вилдаглиптин + метформин + глимепирид во споредба со 0,6% во групата која примала терапија со плацебо + метформин + глимепирид.

Зачестеноста на хипогликемија била честа кај двете групи на испитаници (5,1% во групата која примала вилдаглиптин + метформин + глимепирид во споредба со 1,9% во групата која примала плацебо + метформин + глимепирид). Во групата третирана со вилдаглиптин пријавен е еден сериозен хипогликемиски настан.

На крајот од испитувањето ефектот врз просечната вредност на телесната тежина бил неутрален (+0,6 kg во групата лекувана со вилдаглиптин и -0,1 kg во групата лекувана со плацебо).

Комбинација со инсулин

Табела 6 Несакани дејства пријавени кај пациенти кои примале 100 mg вилдаглиптин на ден во комбинација со инсулин (со или без метформин) во двојно слепи испитувања (N=371)

Класификација според органските системи	Зачестеност	Несакани дејства
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната	Често	Намалување на гликозата во крвта
Нарушувања на нервниот систем	Често	Главоболка
	Често	Чувство на студ
Нарушувања на дигестивниот систем	Често	Мачнина,
	Често	Гастроезофагеална рефлуксна болест
	Помалку често	Пролив
	Помалку често	Флатуленција

Опис на одбрани несакани дејства

Во контролирани клинички испитувања во кои се применувал вилдаглиптин 50 mg два пати на ден во комбинација со инсулин, со или без истовремена терапија со метформин, вкупната зачестеност на прекин на лекувањето заради несакани дејства била 0,3% во групата лекувана со вилдаглиптин, додека во групата која примала плацебо немало прекин на лекувањето.

Зачестеноста на хипогликемија била слична кај двете групи на испитаници (14,0% во групата на вилдаглиптин во споредба со 16,4% во групата на плацебо). Двајца пациенти пријавиле тешки хипогликемиски настани во групата лекувана со вилдаглиптин, а 6 пациенти во групата третирана со плацебо.

На крајот од испитувањето ефектот врз средната вредност на телесната тежина бил неутрален (промена од +0,6 kg во однос на почетната вредност во групата лекувана со вилдаглиптин, додека во групата третирана со плацебо немало промени на тежината).



Искуство по ставањето на лекот во промет

Табела 7 Несакани дејства по ставањето на лекот во промет пријавени за вилдаглиптин 50 mg

Класификација според органските системи	Зачестеност	Несакани дејства
Нарушувања на дигестивниот систем	Непознато	Панкреатитис
Нарушувања на црниот дроб и на жолчката	Непознато	Хепатитис (реверзибилен по прекин на земањето на лекот)
	Непознато	Нарушени резултати на тестовите на функцијата на црниот дроб (реверзибилно по прекин на земањето на лекот)
Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и на сврзното ткиво	Непознато	Миалгија
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	Непознато	Уртикарија
	Непознато	Ексфолијативни и булозни кожни лезии, вклучувајќи булозен пемфигоид

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Информациите за предозирање со вилдаглиптин се ограничени.

Симптоми

Информациите за можните симптоми на предозирање добиени се од испитувањето на толеранцијата на зголемување на дозата кај здрави испитаници кои примале вилдаглиптин во тек на 10 дена. При доза од 400 mg, се појавиле три случаи на мускулна болка и индивидуални случаи на блага и минлива парестезија, треска, едем и минливо зголемување на нивото на липазата. При доза од 600 mg, кај еден испитаник се појавил едем на стапалата и дланките, како и пораст на нивото на креатин фосфокиназата (CPK), аспартат аминотрансферазата (AST), С-реактивниот протеин (CRP) и миоглобин. Кај други тројца испитаници дошло до едем на стапалата, со парестезија во два случаи. По укинување на испитуваниот лек, сите симптоми и абнормални лабораториски вредности се повлекле без лекување.



Лекување

Во случај на предозирање се препорачува супортивно лекување. Вилдаглиптин не може да се отстрани со хемодијализа. Сепак, главниот метаболит на хидролизата (LAY 151) може да се отстрани со хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: лекови за лекување на шеќерна болест, инхибитори на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4),

АТС ознака: A10BH02

Вилдаглиптин, член на групата на стимулатори на Лангерхансовите островчиња на панкреасот, е потентен и селективен DPP-4 инхибитор.

Механизам на дејство

Примената на вилдаглиптин резултира со брза и целосна инхибиција на активноста на DPP-4, што доведува до зголемено ендогено ниво на гладно и постпрандијално на инкретинските хормони GLP-1 (пептид 1 сличен на глукагон) и GIP (инсулинотропен полипептид зависен од гликозата).

Фармакодинамски својства

Со зголемување на ендогените нивоа на овие инкретински хормони, вилдаглиптинот ја зголемува чувствителноста на бета клетките на гликоза, што резултира со подобрена секреција на инсулинот која зависи од гликозата. Лекувањето со вилдаглиптин во доза од 50 до 100 mg на ден кај пациенти со дијабетес тип 2 значително ги подобри маркерите на функцијата на бета клетките, вклучително HOMA- β (англ. *Homeostasis Model Assessment- β*), соодносот на проинсулин со инсулин и индикаторите на одговорот на бета клетките врз основа на често земани примероци од тестот за толеранција на храната. Кај лица кои не се дијабетичари (нормални вредности на гликозата), вилдаглиптинот не ја стимулира секрецијата на инсулин ниту ги намалува нивоата на гликозата.

Со зголемување на нивото на ендогениот GLP-1, вилдаглиптинот исто така ја зголемува осетливоста на алфа клетките на гликоза, што резултира со посоодветна секреција на глукагон со оглед на концентрацијата на гликоза.

Зголемениот раст на односот инсулин/глукагон за време на хипергликемија поради зголемени нивоа на инкретинските хормони резултира со намалена продукција на гликоза во црниот дроб на гладно и постпрандијално, што доведува до намалување на гликемијата.

При лекување со вилдаглиптин не е забележан познатиот ефект на одложено празнење на желудникот поради зголемено ниво на GLP-1.

Клиничка делотворност и безбедност

Во двојно слепи, со плацебо или активно контролирани клинички испитувања со траење повеќе од 6 недели, учествуваа повеќе од 15.000 пациенти со дијабетес тип 2. Во тие



испитувања, вилдаглиптинот бил администриран кај повеќе од 9.000 пациенти во дневни дози од 50 mg еднаш на ден, 50 mg два пати на ден или 100 mg еднаш на ден. Бројот на мажи и жени кои примале вилдаглиптин во доза од 50 mg еднаш на ден или 100 mg на ден бил повеќе од 5000, односно повеќе од 4000. Бројот на пациенти кои примале вилдаглиптин во доза од 50 mg еднаш на ден или 100 mg на ден, а кои биле на возраст ≥ 65 години, бил повеќе од 1900. Во тие испитувања, вилдаглиптинот бил применуван како монотерапија кај пациенти со дијабетес тип 2 кои сè уште не примале лекови за шеќерна болест, или во комбинација кај пациенти кај кои не е постигната соодветна контрола со други антидијабетици.

Генерално, вилдаглиптинот ја подобри контролата на гликемијата кога се администрира како монотерапија или кога е применуван во комбинација со метформин, сулфониуреа и тиазолидиндион, што во резултатите од испитувањето е измерено како клинички значајно намалување на вредностите на HbA_{1c} во однос на почетните вредности (види Табела 8).

Во клиничките испитувања степенот на редукција на HbA_{1c} со вилдаглиптин бил поголем кај пациентите со повисока почетна вредност на HbA_{1c} .

Во двојно слепо контролирано испитување со траење од 52 седмици, вилдаглиптинот (50 mg два пати на ден) ја намали почетната HbA_{1c} вредност за -1% во споредба со -1,6% кај метформин (титриран до 2 g/ден), при што не е постигната статистичка неинфериорност. Пациентите лекувани со вилдаглиптин пријавиле значително пониска зачестеност на гастроинтестинални несакани дејства во споредба со оние лекувани со метформин.

Во двојно слепо контролирано испитување со траење од 24 седмици, вилдаглиптинот (50 mg два пати на ден) беше споредуван со розиглитазон (8 mg еднаш на ден). Просечните вредности на намалувањето биле -1,20% за вилдаглиптин и -1,48% за розиглитазон кај пациенти со просечна почетна вредност на HbA_{1c} од 8,7%. Кај пациентите кои примале розиглитазон дошло до зголемување на просечната вредност на телесната тежина (+1,6 kg), додека оние кои примале вилдаглиптин немале зголемување на телесната тежина (-0,3 kg). Зачестеноста на појава на периферен едем била помала во групата која примала вилдаглиптин отколку во групата која примала розиглитазон (2,1% наспроти 4,1%).

Во клиничко испитување кое траело 2 години, споредуван е вилдаглиптин (50 mg два пати на ден) со гликлазид (до 320 mg/ден). По две години, просечното намалување на HbA_{1c} било -0,5% за вилдаглиптин и -0,6% за гликлазид, со просечна почетна вредност на HbA_{1c} од 8,6%. Не е постигната статистичка неинфериорност. Вилдаглиптинот бил поврзан со помалку хипогликемиски настани (0,7%) во однос на гликлазидот (1,7%).

Во испитување кое траело 24 седмици, вилдаглиптинот (50 mg два пати на ден) бил споредуван со пиоглитазон (30 mg еднаш на ден) кај пациенти кај кои не била постигната доволна контрола со метформин (просечна дневна доза: 2020 mg). Просечните намалувања на HbA_{1c} во однос на почетната вредност од 8,4% биле -0,9% при додавање на вилдаглиптин кон метформин и -1,0% при додавање на пиоглитазон кон метформин. Просечна вредност на зголемувањето на тежината од +1,9 kg била забележана кај пациенти кои примале пиоглитазон како додаток кон метформин во споредба со +0,3 kg кај пациенти кои примале вилдаглиптин како додаток кон метформин.



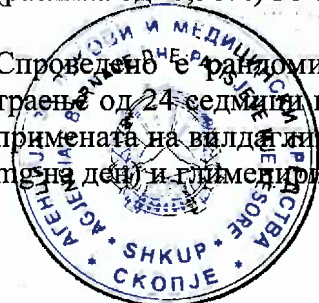
Во клиничко испитување кое траело 2 години, споредуван е вилдаглиптин (50 mg два пати на ден) со глимепирид (до 6 mg/ден – просечна доза по 2 години: 4,6 mg) кај пациенти лекувани со метформин (просечна дневна доза: 1894 mg). По 1 година, просечната вредност на намалувањето на HbA_{1c} била -0,4% при додавање на вилдаглиптин кон метформин и -0,5% при додавање на глимепирид кон метформин, од почетна просечна вредност на HbA_{1c} од 7,3%. Промената на телесната тежина со вилдаглиптин била -0,2 kg во однос на +1,6 kg со глимепирид. Зачестеноста на хипогликемија била значително пониска во групата третирана со вилдаглиптин (1,7%) отколку во групата третирана со глимепирид (16,2%). На исходот на испитувањето (2 години), HbA_{1c} бил сличен на почетните вредности кај двете групи, со одржаните промени на телесната тежина и разлика во хипогликемијата.

Во испитување кое траело 52 седмици, споредуван е вилдаглиптин (50 mg два пати на ден) со гликлазид (просечна дневна доза: 229,5 mg) кај пациенти кај кои не била постигната доволна контрола со метформин (почетна доза на метформин од 1928 mg/ден). По 1 година, просечната вредност на намалувањето на HbA_{1c} била -0,81% при додавање на вилдаглиптин кон метформин (просечна почетна вредност на HbA_{1c} 8,4%) и -0,85% при додавање на гликлазид кон метформин (просечна почетна вредност на HbA_{1c} 8,5%). Постигната е статистички значајна неинфериорност (95% CI -0,11 – 0,20). Промената на телесната тежина со вилдаглиптин била +0,1 kg во споредба со добивање на тежина од +1,4 kg со гликлазид.

Во испитување кое траело 24 седмици, проценувана е делотворноста на фиксната комбинација на доза на вилдаглиптин и метформин (со постепена титрација на дозата до 50 mg/500 mg два пати на ден или 50 mg/1000 mg два пати на ден) како почетна терапија кај пациенти кои до тогаш не примале лекови за шеќерна болест. Комбинацијата вилдаглиптин/метформин во доза од 50 mg/1000 mg два пати на ден ја намали вредноста на HbA_{1c} за -1,82%, комбинацијата вилдаглиптин/метформин во доза од 50 mg/500 mg два пати на ден за -1,61%, метформин 1000 mg два пати на ден за -1,36%, а вилдаглиптин 50 mg два пати на ден за -1,09% од почетна просечна вредност на HbA_{1c} од 8,6%. Забележано е поголемо намалување на HbA_{1c} кај пациенти со почетна вредност $\geq 10,0\%$.

Спроведено е мултицентрично, рандомизирано, двојно слепо, со плацебо контролирано испитување во траење од 24 седмици за да се процени ефектот од терапијата со вилдаглиптин од 50 mg еднаш на ден во споредба со плацебо, кај 515 пациенти со шеќерна болест тип 2 и умерено бубрежно оштетување (N = 294) или тешко бубрежно оштетување (N=221). 68,8% односно 80,5% пациенти со умерено односно тешко бубрежно оштетување биле лекувани со инсулин (просечна дневна доза од 56 односно 51,6 единици) на почетокот. Кај пациентите со умерено бубрежно оштетување вилдаглиптин значително ја намали вредноста на HbA_{1c} во споредба со плацебо (разлика од -0,53%) во однос на просечната почетна вредност од 7,9%. Кај пациентите со тешко бубрежно оштетување вилдаглиптинот значително ја намали вредноста на HbA_{1c} во споредба со плацебо (разлика од -0,56%) во однос на просечната почетна вредност од 7,7%.

Спроведено е рандомизирано, двојно слепо, со плацебо контролирано испитување во траење од 24 седмици кај 318 пациенти за да се процени делотворноста и безбедноста на примената на вилдаглиптин (50 mg два пати на ден) во комбинација со метформин (≥ 1500 mg на ден) и глимепирид (≥ 4 mg на ден). Вилдаглиптинот во комбинација со метформин и



глимепирид значително ја намали вредноста на HbA_{1c} во споредба со плацебо. Просечната вредност на намалувањето, приспособена со оглед на плацебо, од почетната просечна вредност на HbA_{1c} од 8,8% била -0,76%.

Спроведено е рандомизирано, двојно слепо, со плацебо контролирано испитување во траење од 24 седмици кај 449 пациенти за да се процени делотворноста и безбедноста на примената на вилдаглиптин (50 mg два пати на ден) во комбинација со стабилна доза на базален и предмешан инсулин (просечна дневна доза од 41 единици) со истовремена примена на метформин (N=276) или без истовремена примена на метформин (N=173). Вилдаглиптинот во комбинација со инсулин значително ја намали вредноста на HbA_{1c} во споредба со плацебо. Кај целокупната популација, просечното намалување приспособено со оглед на плацебо, во однос на просечната почетна вредност на HbA_{1c} 8,8% било -0,72%. Кај подгрупите лекувани со инсулин со или без истовремена примена на метформин, просечното намалување на HbA_{1c} , приспособено со оглед на плацебо, било -0,63% односно -0,84%. Зачестеноста на хипогликемијата во вкупната популација била 8,4% во групата третирана со вилдаглиптин и 7,2% во групата третирана со плацебо. Кај пациентите кои примале вилдаглиптин не дошло до зголемување на телесната тежина (+0,2 kg), додека кај оние кои примале плацебо дошло до намалување на телесната тежина (-0,7 kg).

Во друго испитување во траење од 24 седмици со пациенти со напреден дијабетес тип 2 кај кои инсулинската терапија не постигнала соодветна контрола (просечна доза на инсулин со кратко или долготрајно дејство од 80 IU/ден), просечното намалување на HbA_{1c} кога вилдаглиптин (50 mg два пати на ден) бил додаден кон инсулин било статистички значително повисоко отколку кога инсулинот бил додаден кон плацебо (0,5% во однос на 0,2%). Зачестеноста на појава на хипогликемија била помала во групата која примала вилдаглиптин отколку во групата која примала плацебо (22,9% во однос на 29,6%).

Спроведено е мултицентрично, рандомизирано, двојно слепо испитување во траење од 52 седмици кај пациенти со дијабетес тип 2 и конгестивно затајување на срцето (NYHA функционална класа I-III) за да се процени ефектот на вилдаглиптин 50 mg два пати на ден (N=128) во споредба со плацебо (N=126) врз ејекциската фракција на левата комора (англ. *left-ventricular ejection fraction*, LVEF). Вилдаглиптинот не бил поврзан со промена на функцијата на левата комора или со влошување на постојното КЗС. Проценетите кардиоваскуларни настани беа генерално избалансирани. Имало повеќе срцеви настани кај пациентите со затајување на срцето со NYHA класа III лекувани со вилдаглиптин во споредба со плацебо. Меѓутоа, постојеа нееднаквости во иницијалниот кардиоваскуларен ризик во корист на плацебо, а бројот на настани беше низок, поради што беше невозможно да се постигнат цврсти заклучоци. Вилдаглиптинот значително го намалил HbA_{1c} во споредба со плацебо (разлика 0,6%) од просечната почетна вредност од 7,8% по 16 седмици. Во подгрупата со NYHA класа III, намалувањето на HbA_{1c} во споредба со плацебо било помало (разлика 0,3%), но овој заклучок е ограничен заради малиот број на пациенти (n=44). Зачестеноста на хипогликемијата во вкупната популација била 4,7% во групата третирана со вилдаглиптин и 5,6% во групата која примала плацебо.

Беше спроведено 5-годишно мултицентрично, рандомизирано, двојно слепо испитување (VERIFY) кај пациенти со дијабетес тип 2 за да се оцени ефектот на раната комбинирана



терапия со вилдаглиптин и метформин (N = 998) во односот на стандардот на лекување, т.е. иницијална монотерапија со метформин по која следи комбинација со вилдаглиптин (група со секвенцијална терапија) (N = 1003) кај новодијагностицирани пациенти со дијабетес тип 2. Комбинираниот режим со вилдаглиптин 50 mg два пати на ден плус метформин резултираше со статистички и клинички значајно релативно намалување на ризикот за „времето до потврден неуспех на почетното лекување“ (вредност на HbA_{1c} ≥7%) во споредба со монотерапија со метформин кај претходно нелекувани пациенти со дијабетес тип 2 во текот на 5-годишното времетраење на студијата (HR [95%CI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p< 0,001). Инциденцата на неуспех на почетното лекување (вредност на HbA_{1c} ≥7%) беше 429 (43,6%) пациенти во групата на рана комбинирана терапија и 614 (62,1%) пациенти во групата на секвенцијална терапија.

Кардиоваскуларен ризик

Спроведена е мета-анализа на независно и проспективно утврдени кардиоваскуларни настани од 37 клинички испитувања во фаза III и IV со монотерапија и комбинирана терапија во траење до повеќе од 2 години (просечна изложеност 50 седмици за вилдаглиптин и 49 седмици за компараторите), која покажа дека лекувањето со вилдаглиптин не било поврзано со зголемување на кардиоваскуларниот ризик во споредба со компараторите. Композитната мерка на исходот од утврдените големи несакани кардиоваскуларни настани (англ. major adverse cardiovascular events, MACE), која вклучува акутен инфаркт на миокардот, мозочен удар или кардиоваскуларна смрт, била слична со вилдаглиптин во споредба со комбинираните активни и плацебо компаратори [сооднос на ризикот според методот на Мантел–Хензел (M-H RR) 0,82 (95% интервал на доверба 0,61-1,11)]. MACE се појави кај 83 од 9599 (0,86%) пациенти лекувани со вилдаглиптин и кај 85 од 7102 (1,20%) пациенти лекувани со компаратор. Оценката на секоја поединечна компонента на MACE покажа дека не постои зголемен ризик (сличен на M-H RR). Потврдени настани на затајување на срцето, дефинирани како затајување на срцето за кое е потребна хоспитализација или како нова појава на затајување на срцето, биле пријавени кај 41 (0,43%) пациенти лекувани со вилдаглиптин и кај 32 (0,45%) пациенти лекувани со компаратор со M-H RR 1,08 (95% интервал на доверба 0,68-1,70).

Табела 8 Клучни резултати од ефикасноста на вилдаглиптин кај со плацебо контролирани испитувања на монотерапијата и во испитувањата на комбинираната терапија како додаток кон друг лек (примарна ефикасност кај популацијата на сите рандомизирани испитаници)

Испитувања на монотерапијата контролирани со плацебо	Просечна почетна вредност на HbA _{1c} (%)	Просечна промена од почетната вредност на HbA _{1c} (%) во 24. седмица	Плацебо коригирана просечна промена на вредноста на HbA _{1c} (%) во 24. седмица (95%CI)
Испитување 2301: вилдаглиптин 50 mg два пати на ден (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Испитување 2384: вилдаглиптин 50 mg два пати на ден	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)



(N=79)			
* p<0,05 за споредба наспроти плацебо			
Испитување на лекот како дополнителна терапија/комбинација на лекови			
Вилдаглиптин 50 mg два пати на ден + метформин (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Вилдаглиптин 50 mg на ден + глимепирид (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Вилдаглиптин 50 mg два пати на ден + пиоглитазон (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Вилдаглиптин 50 mg два пати на ден + метформин + глимепиридин (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p<0,05 за споредба наспроти плацебо + компаратор			

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја откажа обврската за доставување на резултатите од испитувањата на лекот вилдаглиптин во сите подгрупи на педијатриска популација за дијабетес тип 2 (погледнете го делот 4.2 за информации за педијатриската примена).

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

По орална примена на гладно, вилдаглиптинот брзо се апсорбира при што максимални концентрации во плазмата се забележани по 1,7 часа. Храната незначително го одложува времето до постигнување на највисоката максимална концентрација во плазмата на 2,5 часа, но не ја менува вкупната изложеност (AUC). Употребата на вилдаглиптин со храна резултира со намалување на C_{max} (19%). Меѓутоа, степенот на промена не е клинички значаен, така што вилдаглиптин може да се користи со или без храна. Апсолутната биорасположивост е 85%.

Дистрибуција

Врзувањето на вилдаглиптин со протеините во плазмата е ниско (9,3%) и вилдаглиптин подеднакво се распределува помеѓу плазмата и еритроцитите. Просечниот волумен на дистрибуција на вилдаглиптин во состојба на динамичка рамнотежа по интравенска примена (V_{ss}) е 71 литар, што укажува на екстраваскуларна дистрибуција.

Биотрансформација

Главниот пат на елиминација на вилдаглиптин кај луѓето е метаболизмот, на што отпаѓа 69% од дозата. Главниот метаболит (LAY 151) е фармаколошки неактивен и е продукт на хидролизата на цијано делот од молекулата, на што отпаѓа 57% од дозата, после што следи глукуронид (BQS867) и продукт на хидролизата на амидите (4% од дозата). In vitro



податоците за хуманите бубрежни микросоми сугерираат дека бубрегот може да биде еден од главните органи кој придонесува кон хидролизата на вилдаглиптин во неговиот главен неактивен метаболит, LAY 151. Врз основа на *in vivo* испитување во кое биле користени стаорци со недостаток на DPP-4, откриено е дека DPP-4 делумно придонесува кон хидролизата на вилдаглиптин. Вилдаглиптин не се метаболизира преку ензимите CYP 450 до било кој мерлив опсег. Затоа, не се очекува врз метаболниот клиренс на вилдаглиптин да влијае истовремената примена на лекови кои се инхибитори и/или индуктори на CYP 450. Студиите *in vitro* покажаа дека вилдаглиптинот не ги инхибира/индуцира ензимите на CYP 450. Затоа, малку е веројатно дека вилдаглиптинот ќе влијае врз метаболниот клиренс на истовремено применетите лекови кои се метаболизираат преку CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 или CYP 3A4/5.

Елиминација

По орална примена на [^{14}C] вилдаглиптин, околу 85% од дозата се излачува во урината, а 15% од дозата е пронајдена во столицата. По орална примена, 23% од дозата се излачува преку бубрезите како непроменет вилдаглиптин. По интравенска примена кај здрави испитаници, вкупниот плазматски и ренален клиренс на вилдаглиптин бил 41, односно 13 l/h. Просечната вредност на полувремето на елиминација по интравенска примена изнесува приближно 2 часа. Полувремето на елиминација по орална примена изнесува приближно 3 часа.

Линеарност/нелинеарност

C_{max} на вилдаглиптинот и површината под кривата на односот концентрација-време (AUC) се зголемиле приближно пропорционално на дозата во рамките на терапевтскиот опсег на дози.

Својства кај посебни групи на пациенти

Пол

Фармакокинетиката на вилдаглиптинот не покажала клинички значајни разлики помеѓу здрави испитаници од машки и женски пол во рамките на широк опсег на возраста и на индексот на телесна маса (BMI). Полот не влијае врз инхибицијата на DPP-4 со вилдаглиптин.

Постари лица

Кај здрави постари испитаници (≥ 70 години), вкупната изложеност на вилдаглиптин (100 mg еднаш на ден) била зголемена за 32%, со зголемување од 18% на максималната концентрација во плазмата во споредба со младите здрави испитаници (18-40 години). Меѓутоа, овие промени не се сметаат за клинички значајни. Возраста не влијае врз инхибицијата на DPP-4 со вилдаглиптин.

Оштетување на црниот дроб

Ефектот на нарушената функција на црниот дроб врз фармакокинетиката на вилдаглиптинот бил испитуван кај пациенти со благо, умерено и тешко оштетување на црниот дроб, врз основа на бодовите според класификацијата на Child-Pugh (во интервал од 6 за блага до 12 за тешка форма) во споредба со здрави испитаници. Изложеноста на вилдаглиптин по еднаквата доза кај пациентите со благо и умерено оштетување на црниот дроб била намалена (20% односно 8%) додека изложеноста на вилдаглиптин кај



пациенти со тешко оштетување била зголемена за 22%. Максималната промена (зголемување или намалување) на изложеноста на вилдаглиптин изнесувала ~30%, што не се смета за клинички значајно. Помеѓу сериозноста на заболувањето на црниот дроб и промените во изложеноста на вилдаглиптин немало корелација.

Оштетување на бубрезите

Спроведено е отворено испитување со повеќекратни дози за да се процени фармакокинетиката на пониска терапевтска доза на вилдаглиптин (50 mg еднаш на ден) кај пациенти со различен степен на хронично оштетување на бубрезите дефинирано со клиренс на креатинин (благо: 50 до <80 ml/min, умерено: 30 до <50 ml/min и тешко: <30 ml/min) во споредба со нормални здрави контролни испитаници.

AUC на вилдаглиптинот се зголемил во просек 1,4; 1,7 односно 2 пати кај пациенти со благо, умерено односно тешко оштетување на бубрезите, во споредба со нормални здрави испитаници. AUC на метаболитите LAY151 и BQS867 се зголемил во просек околу 1,5; 3 и 7 пати кај пациенти со благо, умерено односно тешко оштетување на бубрезите. Ограничените податоци добиени од пациенти кои се во завршна фаза на бубрежна болест сугерираат дека изложеноста на вилдаглиптинот е слична на онаа кај пациентите со тешко оштетување на бубрезите. Концентрациите на LAY151 биле приближно 2-3 пати повисоки отколку кај пациентите со тешко оштетување на бубрезите.

Вилдаглиптинот бил отстранет со хемодијализа во ограничена мерка (3% за време на хемодијализа во траење од 3-4 часа, а која започнала 4 часа по дозирањето).

Етничка група

Ограничените податоци наведуваат на заклучок дека расата нема никакво значајно влијание врз фармакокинетиката на вилдаглиптинот.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Застои во интракардијалното спроведување на импулси забележани се кај кучиња, при што дозата која не предизвикува ефект изнесува 15 mg/kg (7-кратна изложеност кај луѓето врз основа на C_{max}).

Кај стаорци и глвци било забележано акумулација на пенливи алвеоларни макрофаги во белите дробови. Кај стаорци дозата без ефект била 25 mg/kg (5-кратна изложеност кај луѓето врз основа на AUC), а кај глвци 750 mg/kg (142-кратна изложеност кај луѓето).

Гастроинтестинални симптоми, особено мека столица, слузаста столица, пролив и при повисоки дози крв во столицата, забележани се кај кучињата. Не е утврдена дозата која не предизвикува ефект.

Во конвенционалните *in vitro* и *in vivo* тестови на генотоксичноста вилдаглиптин не бил мутаген.

Испитувањето на плодноста и на раниот ембрионален развој кај стаорци не покажало дека доаѓа до оштетување на плодноста, репродуктивната способност или раниот ембрионален развој заради примената на вилдаглиптин. Ембрио-феталната токсичност била испитувана



кај стаорци и зајаци. Зголемена зачестеност на појава на брановидни ребра била забележана кај стаорци, а поврзана е со намалените параметри на телесната тежина на мајката, при што дозата која не предизвикува ефект изнесувала 75 mg/kg (10-кратна изложеност кај луѓето). Намалена тежината на фетусот и промени во скелетот, што укажува на застој во развојот, биле забележани кај зајаци само во присуство на тешка токсичност кај мајката, при што дозата без ефект изнесувала 50 mg/kg (9-кратна изложеност кај луѓето). Спроведена е студија со стаорци за пренаталниот и постнаталниот развој. Ефекти биле забележани само во врска со токсичноста кај мајката при ≥ 150 mg/kg, а вклучуваа минливо намалување на телесната тежина и намалена моторичка активност во генерацијата F1.

Двогодишно испитување на канцерогеноста спроведено е со стаорци со орални дози до 900 mg/kg (приближно 200 пати поголема изложеност од изложеноста кај луѓето при максимална препорачана доза). Не било забележано зголемување на зачестеноста на тумори поврзано со примената на вилдаглиптин. Друга двогодишна студија за канцерогеноста спроведена е со глвци со орални дози до 1000 mg/kg. Забележана е зголемена зачестеност на аденокарцином на дојка, при што дозата без ефект изнесувала 500 mg/kg (59-кратна изложеност кај луѓето) и на хемангиосарком, при што дозата без ефект изнесувала 100 mg/kg (16-кратна изложеност кај луѓето). Се смета дека зголемената зачестеност на овие тумори кај глвците не претставува значаен ризик за луѓето врз основа на отсуство на генотоксичност на вилдаглиптинот и неговиот главен метаболит, поради појава на тумори кај само еден вид и големите соодноси на системската изложеност при кои се забележани туморите.

Во токсиколошко испитување во траење од 13 седмици со циномолгус мајмуни, забележани се кожни лезии при дози ≥ 5 mg/kg/ден. Лезиите беа лоцирани на екстремитетите (дланки, стапала, уши и опашка). При доза од 5 mg/kg/ден (приближно одговара на AUC изложеност кај луѓе при доза од 100 mg), забележани се само меурчиња. Тие биле реверзибилни и покрај продолженото лекување и не биле поврзани со хистопатолошки абнормалности. Перутање на кожата, лупење на кожата, красти и рани на опашката со поврзани хистопатолошки промени забележани се при дози ≥ 20 mg/kg/ден (приближно 3-кратна AUC изложеност кај луѓето при доза од 100 mg). Некротични лезии на опашката биле забележани при доза ≥ 80 mg/kg/ден. Кожните лезии не биле реверзибилни кај мајмуни третирани со доза од 160 mg/kg/ден за време на 4-седмичниот период на заздравување.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

лактоза, безводна
целулоза, микрокристална
натриум скробогликолат, вид А
магнезиум стеарат

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не е применливо.



6.3 РОК НА УПОТРЕБА

3 години.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Лекот не бара посебни услови за чување.

6.5 ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

60 (6x10) таблети во oPA/Al/PVC//Al блистер, во кутија.

6.6 УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ И ПОСЕБНИ МЕРКИ ЗА ОТСТРАНУВАЊЕ НА ЛЕКОТ

Да се отстрани согласно националните прописи.

7. НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје

ул. 3-Македонска бригада бр.68, 1000 Скопје, Р. Македонија
како застапник на производителот Belupo lijekovi i kozmetika d.d.
ул. Даница 5, 48 000 Копривница, Хрватска

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ АГНИС 50 mg таблети:

9. ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ АГНИС 50 mg таблети:

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Април, 2024 година.

