

CRITEO 50 mg
Таблета

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

CRITEO 50 mg
Vildagliptin
50 mg таблета

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

CRITEO 50 mg таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 50 mg вилдаглиптин.
За целосната листа на ексципиенси видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета

Бели до светло жолтеникави, округли таблети, со коса ивица.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Вилдаглиптин е индициран како додаток на диетата и вежбањето за подобрување на гликемиската контрола кај возрасни со тип 2 дијабетес мелитус:

- Како монотерапија кај пациенти и кај кои метформин е несоодветен поради контраиндикации или неподносливост.
- во комбинација со други медицински производи за третман на дијабетес, вклучително и инсулин, кога тие не обезбедуваат соодветна гликемска контрола (видете ги делови 4.4, 4.5 и 5.1 за достапни податоци за различни комбинации).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни

Кога се користи како монотерапија, во комбинација со метформин, во комбинација со тиазолидинедион, во комбинација со метформин и сулфониуреа, или во комбинација со инсулин (со или без метформин) препорачана дневна доза на



CRITEO 50 mg Таблета

вилдаглиптин е 100 mg, администрирана како една доза од 50 mg наутро и една доза од 50 mg навечер.

Кога се користи во двојна комбинација со сулфонилуреа, препорачаната доза на вилдаглиптин е 50 mg еднаш на ден, администрирана наутро. Кај оваа популација на пациенти, вилдаглиптин даден во доза од 100 mg на ден не бил поефикасен отколку вилдаглиптин 50 mg еднаш на ден.

Кога се користи во комбинација со сулфонилуреа, треба да се има во предвид пониска доза на сулфонилуреа за да се намали ризикот од хипогликемија.

Дози поголеми од 100 mg не се препорачуваат.

Ако некоја доза на CRITEO се пропушти, истата треба да се земе колку што може побрзо откако ќе се сети пациентот. Двојна доза не треба да се зема во еден ист ден.

Безбедноста и ефикасноста на вилдаглиптин како трипла перорална терапија во комбинација со метформин и тиазолидинедион не е утврдена.

Додатни информации за специфични популации

Постари лица (≥ 65 години)

Не е потребно прилагодување на дозата кај постарите пациенти (Видете дел 5.1 и 5.2).

Бубрежни оштетувања

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациентите со лесни бубрежни оштетувања (клиренс на креатинин ≥ 50 ml/min). Кај пациентите со умерени или тешки бубрежни оштетувања со или без терминална бубрежна болест (ESRD), препорачаната доза на CRITEO е 50 mg еднаш на ден (Видете ги деловите 4.4, 5.1 и 5.2).

Хепатални оштетувања

CRITEO не треба да се користи кај пациенти со хепатални оштетувања, вклучувајќи ги и оние со вредности на аланин аминотрансфераза (ALT) или аспартат аминотрансфераза (AST) пред третманот > 3 пати од горниот лимит на нормалните вредности (ULN) (Видете ги деловите 4.4 и 5.2).

Педијатриска популација

CRITEO не се препорачува за употреба кај деца и адолесценти (< 18 години). Безбедноста и ефикасноста на CRITEO кај деца и адолесценти (< 18 години) не е утврдена. Не се достапни податоци (Видете дел 5.1).



CRITEO 50 mg
Таблета

Начин на употреба

Перорална употреба.

CRITEO може да се зема со или без храна (Видете дел 5.2).

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност кон активната супстанција или кон било кој од ексципиенсите наведени во делот 6.1.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Општо

CRITEO не е замена за инсулин кај инсулин-зависните пациенти.

CRITEO не треба да се употребува кај пациентите со тип 1 дијабетес или за третман на дијабетична кетоацидоза.

Бубрежна функција

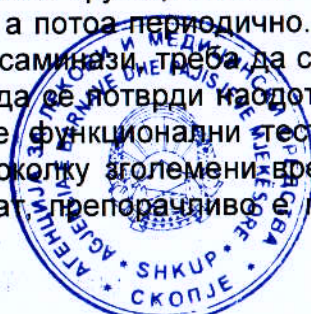
Има само лимитирано искуство кај пациенти со ESRD на хемодијализа. Поради тоа, CRITEO треба со претпазливост да се користи кај овие пациенти (Видете ги деловите 4.2, 5.1 и 5.2).

Хепатални оштетувања

CRITEO не треба да се користи кај пациенти со хепатални оштетувања, вклучувајќи ги оние со вредности за ALT или AST пред третманот > 3x ULN (Видете ги деловите 4.2, и 5.2).

Мониторинг на хепаталните ензими

Пријавени се ретки случаи на хепатална дисфункција (вклучувајќи хепатитис) со вилдаглиптин. Во овие случаи, пациентите генерално биле асимптоматски, без клинички секвели и хепаталните функционални тестови (LFTs) се враќале на нормалните вредности по прекинувањето на третманот. Хепаталните функционални тестови треба да се спроведуваат пред започнување на третманот со CRITEO со цел да се добијат базалните вредности кај пациентот. Во текот на третманот со CRITEO треба да се мониторираат хепаталните функционални тестови на три месечни интервали во текот на првата година, а потоа периодично. Пациентите кај кои ќе дојде до зголемување на нивото на трансминази, треба да се мониторираат со втора процена на хепаталната функција за да се потврди наодот, а потоа треба да се прават чести контроли на хепаталните функционални тестови се додека абнормалностите не се вратат во нормала. Доколку зголемени вредности на AST или ALT за 3x ULN или повисоки перзистираат, препорачливо е прекинување на терапијата со CRITEO.



CRITEO 50 mg
Таблета

Начин на употреба

Перорална употреба.

CRITEO може да се зема со или без храна (Видете дел 5.2).

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност кон активната супстанција или кон било кој од ексципиенсите наведени во делот 6.1.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Општо

CRITEO не е замена за инсулин кај инсулин-зависните пациенти.

CRITEO не треба да се употребува кај пациентите со тип 1 дијабетес или за третман на дијабетична кетоацидоза.

Бубрежна функција

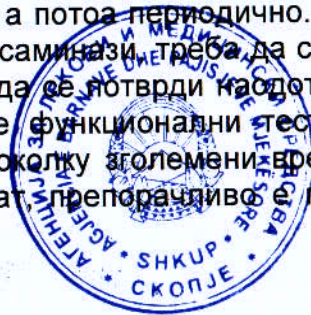
Има само лимитирано искуство кај пациенти со ESRD на хемодијализа. Поради тоа, CRITEO треба со претпазливост да се користи кај овие пациенти (Видете ги деловите 4.2, 5.1 и 5.2).

Хепатални оштетувања

CRITEO не треба да се користи кај пациенти со хепатални оштетувања, вклучувајќи ги оние со вредности за ALT или AST пред третманот > 3x ULN (Видете ги деловите 4.2, и 5.2).

Мониторинг на хепаталните ензими

Пријавени се ретки случаи на хепатална дисфункција (вклучувајќи хепатитис) со вилдаглиптин. Во овие случаи, пациентите генерално биле асимптоматски, без клинички секвели и хепаталните функционални тестови (LFTs) се враќале на нормалните вредности по прекинувањето на третманот. Хепаталните функционални тестови треба да се спроведуваат пред започнување на третманот со CRITEO со цел да се добијат базалните вредности кај пациентот. Во текот на третманот со CRITEO треба да се мониторираат хепаталните функционални тестови на три месечни интервали во текот на првата година, а потоа периодично. Пациентите кај кои ќе дојде до зголемување на нивото на трансaminaзи треба да се мониторираат со втора процена на хепаталната функција за да се потврди наодот, а потоа треба да се прават чести контроли на хепаталните функционални тестови се додека абнормалностите не се вратат во нормала. Доколку зголемени вредности на AST или ALT за 3x ULN или повисоки перзистираат препорачливо е прекинување на терапијата со CRITEO.



CRITEO 50 mg Таблета

Пациентите кај кои ќе се јави жолтица или други знаци индикативни за хепатална дисфункција, треба да прекинат со употребата на CRITEO.

По прекинувањето на третманот со CRITEO и нормализирањето на хепаталните функционални тестови, третманот со CRITEO не треба повторно да се започнува.

Срцев инсуфициенција

Клиничката студија со вилдаглиптин кај пациенти со New York Heart Association (NYHA) функционална класа I-III покажала дека третманот со вилдаглиптин не бил асоциран со промени во лево-вентрикуларната функција или влошување на претходно постоечката конгестивна срцева инсуфициенција (CHF) во однос на плацебо. Клиничките искуства кај пациенти со NYHA функционална класа III третирани со вилдаглиптин сеуште се лимитирани и резултатите не се убедливи (Видете дел 5.1).

Нема искуство од употреба на вилдаглиптин во клинички испитувања кај пациенти со NYHA функционална класа IV поради што не се препорачува кај овие пациенти.

Нарушувања на кожата

Пријвени се кожни лезии, вклучувајќи пликови и улцерации на екстремитетите кај мајмуните третирани со вилдаглиптин во претклиничките испитувања (Видете дел 5.3). Иако кожни лезии не се регистрирани со зголемена инциденца во клиничките студи, има само лимитирано искуство кај пациенти со дијабетични кожни компликации. Додатно, има пост-маркетиншки пријави за булозни и ексфолијативни кожни лезии. Поради тоа, придржувајќи се на рутинската грижа за дијабетичните пациенти, препорачлив е мониторинг на кожните промени како што е појава на пликови или улцерации.

Акутен панкреатитис

Употребата на вилдаглиптин била асоцирана со ризик од развој на акутен панкреатитис. Пациентите треба да бидат информирани за карактеристичните симптоми на акутниот панкреатитис.

Ако е суспектен панкреатитис, вилдаглиптин треба да се прекине; ако се потврди акутен панкреатитис, третманот со вилдаглиптин не треба повторно да се започнува. Потребна е претпазливост кај пациенти со историја на акутен панкреатитис.

Хипогликемија

За препаратите на сулфониуреа е познато дека предизвикуваат хипогликемија. Пациентите кои примаат вилдаглиптин со сулфониуреа може да бидат со зголемен ризик од хипогликемија. Поради тоа треба да се има во предвид пониска доза на сулфониуреа како би се намалил ризикот од хипогликемија.

Ексципиенси



CRITEO 50 mg

Таблета

Лекот CRITEO содржи лактозамонохидрат. Пациентите со ретки наследни проблеми на неподносливост на лактоза, Lapp lactase дефицит или глукозо-галактозна малапсорбција не треба да го земаат овој лек.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во 1 таблета, што значи дека практично не содржи натриум.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Вилдаглиптин има низок потенцијал за интеракции со истовремено администрирани други медицински производи. Бидејќи вилдаглиптин не е цитохром P (CYP) 450 ензимски субстрат и не ги инхибира или индуцира CYP 450 ензимите, малку е веројатно дека взаемно ќе дејствува со активните супстанции кои се субстрати, инхибитори или индуктори на овие ензими.

Комбинација со пиоглитазон, метформин и глибурид

Резултатите од клиничките испитувања спроведени со овие перорални антидијабетици не покажале клинички значајни фармакокинетски интеракции.

Дигоксин (Pgp субстрат), варфарин (CYP2C9 субстрат)

Клиничките студии спроведени кај здрави лица не покажале клинички значајни фармакокинетски интеракции. Меѓутоа, тоа не е потврдено кај целната популација.

Комбинација со амлодипин, рамиприл, валсартан или симвастатин

Лек-лек интеракциони студии кај здрави лица биле спроведени со амлодипин, рамиприл, валсартан и симвастатин. Во овие студии, не биле регистрирани клинички значајни фармакокинетски интеракции при истовремена администрација со вилдаглиптин.

Комбинација со АКЕ-инхибитори

Постои зголемен ризик од ангиоедем кај пациенти кои истовремено земале АКЕ-инхибитори (видете дел 4.8).

Како и со другите перорални антидијабетични медицински производи, хипогликемичниот ефект на вилдаглиптин може да го намалат некои активни супстанции, вклучувајќи тиазиди, кортикостероиди, тироидни продукти и симатомиметици.

4.6 Фертилитет, бременост и лактација

Бременост

Нема адекватни податоци за употреба на вилдаглиптин кај бремени жени. Во студиите со вилдаглиптин кај животни е покажана негова репродуктивна токсичност во високи дози (Видете дел 5.3). Потенцијалниот ризик за хуманата популација не е познат. Поради тоа, CRITEO не треба да се употребува во текот на бременоста.



Доење

Не е познато дали вилдаглиптин се екскретира во хуманото млеко. Студиите кај животни покажале екскреција на вилдаглиптин во хуманото млеко. CRITEO не треба да се употребува во периодот на доење.

Фертилитет

Не се спроведени студии за ефектите на хуманиот фертилитет за CRITEO (Видете дел 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не се спроведени студии за ефектите врз способноста за возење и ракување со машини, Пациентите кај кои ќе се јави замаеност како несакана реакција не треба да возат или да ракуваат со машини.

4.8 Несакани дејства

Збирен преглед на безбедносниот профил

Податоците за безбедноста се добиени од вкупно 5451 пациенти изложени на вилдаглиптин во дневна доза од 100 mg (50 mg два пати на ден или 100 mg еднаш на ден) во рандомизирана, двојно слепа плацебо контролирана студиоаво времетраење од најмалку 12 недели. Од овие пациенти, 4622 пациенти примале вилдаглиптин како монотерапија и 829 пациенти примале плацебо.

Најголем дел од несаканите реакции биле благи и од транзитoren карактер, кои не налагале прекин на терапијата. Не била најдена поврзаност помеѓу несаканите реакции и возраста, етничката припадност, времетраењето на експозицијата или дневната доза. Пријавена е хипогликемија кај пациенти кои примале вилдаглиптин во комбинација со сулфонилуреа и инсулин. Ризикот од акутен панкреатитис е пријавен при употреба на вилдаглиптин (видете дел 4.4).

Табеларен приказ на несаканите реакции

Несаканите реакции пријавени кај пациентите кои примале вилдаглиптин во двојно-слепите студии како монотерапија и додатна терапија се наведени според систем орган класа и апсолутни фреквенции. Фреквенциите се дефинирани како многу често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку често ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); ретко ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); многу ретко ($< 1/10,000$), непознато (не може да се утврди од достапните податоци). Во секоја група на фреквенции, несаканите реакции се прикажани според опаѓањето на сериозноста.

Табела 1. Несакани реакции пријавени кај пациенти кои примале вилдаглиптин како монотерапија или како додатна терапија во контролирани клинички студии и во пост-маркетиншко искуство



CRITEO 50 mg
Таблета

CRITEO 50 mg
 Таблета

Органски систем и несакани дејства	Фреквенција
Инфекции и зарази	
Назофарингитис	Многу често
Инфекции на горен респираторен тракт	Често
Метаболни и нутритивни нарушувања	
Хипогликемија	Помалку често
Нарушувања на нервниот систем	
Вртоглавица	Често
Главоболка	Често
Тремор	Често
Нарушување на видот	
Заматен вид	Често
Гастроинтестинални нарушувања	
Констипација	Често
Гадење	Често
Гастроезофагеален рефлукс	Често
Дијареа	Често
Абдоминална болка, вклучувајќи и горен абдомен	Често
Повраќање	Често
Надуеност	Помалку често
Панкреатитис	Ретко
Хепатобилијарни нарушувања	
Хепатитис	Непознато*
Нарушувања на кожата и субкутаното ткиво	
Хиперхидроза	Често
Осип	Често
Пруритис	Често
Дерматитис	Често
Уртикарија	Помалку често
Ексфолијативни и булозни кожни лезии, вклучувајќи и булозен пемфигоид	Непознато*
Кутанозен васкулитис	Непознато*
Мускулоскелетни нарушувања и нарушувања на сврзно ткиво	
Артралгија	Често
Мијалгија	Често
Нарушување на репродуктивниот систем и на градите	
Еректилна дисфункција	Помалку често
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	
Астенија	Често
Периферен едем	Често
Замор	Помалку често



CRITEO 50 mg

Таблета

Морници	Помалку често
Испитувања	
Абнормални тестови за функција на црниот дров	Помалку често
Покачена телесна тежина	Помалку често
* Базирано на пост-маркетиншко искуство	

Опис на одредени несакани реакции

Хепатално оштетување

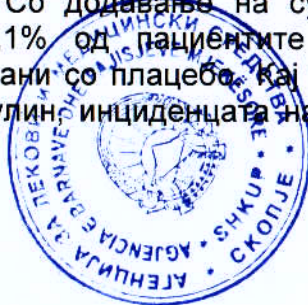
Пријавени се ретки случаи на хепатална дисфункција (вклучувајќи хепатитис) со вилдаглиптин. Во овие случаи, пациентите биле главно асимптоматски, без клинички секвели и хепаталната функција се враќала во нормала по прекинувањето на третманот. Во податоците од контролираните испитувања како монотерапија и како додатна терапија во времетраење до 24 недели, инциденцата на зголемени вредности на ALT или AST $\geq 3x$ ULN (класифицирани како присутни во најмалку 2 последователни мерења или на крајната посета од испитувањето) изнесувала 0.2%, 0.3% и 0.2% за вилдаглиптин 50 mg еднаш на ден, вилдаглиптин 50 mg два пати на ден, односно сите компаратори. Овие зголемувања на трансaminaзите биле генерално асимптоматски, не-прогресивни по својата природа и не биле асоцирани со холестаза или жолтица.

Ангиоедем Пријавени се ретки случаи на ангиоедем со вилдаглиптин кои биле со слична стапка на јавување како и кај контролната група. Поголем број на случаи биле пријавени кога вилдаглиптин бил администриран во комбинација со АКЕ-инхибитор. Најголемиот дел од овие настани биле благи по својата тежина и се повлекувале со продолжувањето на третманот со вилдаглиптин.

Хипогликемија

Хипогликемијата е помалку честа кога се користи вилдаглиптин (0,4%) како монотерапија во компаративни контролирани монотерапија студии со активен компаратор или плацебо (0,2%). Не се пријавени тешки или сериозни настани на хипогликемија. Кога вилдаглиптинот се користи како додаток на метформин, до појава на хипогликемија дошло кај 1% од пациентите третирани со вилдаглиптин и кај 0,4% од пациентите третирани со плацебо. Со додавање на пиоглитазон, хипогликемија се јавила кај 0,6% од пациентите третирани со вилдаглиптин и кај 1,9% од пациентите третирани со плацебо. Со додавање на сулфанилуреа, хипогликемија се јавила кај 1,2% од пациентите третирани со вилдаглиптин и кај 0,6% од пациентите третирани со плацебо. Со додавање на сулфонилуреа и метформин, хипогликемија се јавила кај 5,1% од пациентите третирани со вилдаглиптин и кај 1,9% од пациентите третирани со плацебо. Кај пациентите кои примале вилдаглиптин во комбинација со инсулин, инциденцата на хипогликемија била 14% за вилдаглиптин и 16% за плацебо.

Пријавување на несакани дејства



CRITEO 50 mg Таблета

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство преку 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/>.

Со пријавување на несаканите дејства можете да допринесете за процената на безбедноста на овој лек.

4.9 Предозирање

Информациите во однос на предозирање со вилдаглиптин се лимитирани.

Симптоми

Информациите во однос на можните симптоми на предозирање со вилдаглиптин се добиени од дозно ескалационите студии на подносливост кај здрави лица кај кои е даван вилдаглиптин во тек на 10 дена. Со доза од 400 mg, пријавени се три случаи на мускулна болка, и поедини случаи на блага и транзиторна парестезија, треска, едем, и транзиторно зголемување на нивото на липази. Со доза од 600 mg, кај едно лице е регистриран едем на стапалата и дланките, и зголемување на нивоата на креатинин фосфокиназа (CPK), AST, C-реактивен протеин (CRP) и миоглобин. Три други лица пријавиле едем на стапалата, со парестезии во два случаи. Сите симптоми и лабораториски абнормалности исчезнале без терапија по прекинувањето на испитувањето на медицинскиот производ.

Третман

Во случај на предозирање, се препорачува супортивен третман. Вилдаглиптин не може да се одстрани со хемодијализа. Меѓутоа, главниот хидролизиран метаболит (LAY151) може да се одстрани со хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамија

Фармакотерапевтска група: Лекови за третман на дијабетес, дипептидил пептидаза 4 (DPP-4) инхибитори

АТС код: A01BH02.

Вилдаглиптин, член на класата на стимулатор на функцијата на Дангерхансовите островца, е потентен и селективен DPP-4 инхибитор.



CRITEO 50 mg

Таблета

Механизам на дејство

Администрацијата на вилдаглиптин резултира со брза и комплетна инхибиција на dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) активноста, што од своја страна резултира со зголемување на ендогените нивоа на инкретин хормоните GLP-1 (glucagon-like peptide-1) и GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide) на гладно и после јадење.

Фармакодинамски ефекти

Со зголемувањето на ендогеното ниво на овие инкретин хормони, вилдаглиптин ја зголемува сензитивноста на бета клетките кон глукоза, што резултира со подобрување на глукозо-зависната секреција на инсулин. Третманот со вилдаглиптин во дози од 50-100 mg ден кај пациенти со тип 2 дијабетес сигнификантно ги подобрува маркерите на бета клеточната функција вклучувајќи НОМА-β (Homeostasis Model Assessment-β), проинсулин/инсулин односот и показателите на бета клеточниот одговор на често спроведуваниот тест на толеранција на храна. Кај не-дијабетични (нормо-гликемични) лица, вилдаглиптин не ја стимулира инсулитнската секреција ниту пак го намалува нивото на глукоза.

Со зголемувањето на нивото на ендоген GLP-1, вилдаглиптин исто така ја зголемува сензитивноста на алфа клетките на глукоза, што резултира со многу посоодветна секреција на глукагон во однос на нивото на глукоза.

Зголемениот пораст на односот инсулин/глукагон при хипергликемија поради зголемено ниво на инкретин хормон резултира со намалување на хепаталната продукција на глукоза на гладно и после јадење, што доведува до намалување на гликемијата.

При лекување со вилдаглиптин не е регистриран познатиот ефект на зголемено пранење на желудникот поради зголемено ниво на GLP-1.

Клиничка ефикасност и безбедност

Повеќе од 15000 пациенти со тип 2 дијабетес учествувале во двојно-слепо плацебо-или активно контролирани клинички студии во времетраење подолго од 2 години. Во овие студии вилдаглиптин бил администриран кај повеќе од 9000 пациенти во дневна доза од 50 mg еднаш на ден, 50 mg два пати на ден или 100 mg еднаш на ден. Повеќе од 5000 мажи и повеќе од 4000 жени примале вилдаглиптин 50 mg еднаш на ден или 100 mg на ден. Повеќе од 1900 пациенти примале вилдаглиптин 50 mg еднаш на ден или 100 mg на ден и биле ≥ 65 години. Во овие испитувања, вилдаглиптин бил администриран како монотерапија кај пациенти со тип 2 дијабетес кои претходно не биле на терапија или во комбинација кај пациенти со неадекватна контрола со други антидијабетички медицински производи.



CRITEO 50 mg
Таблета

Севкупно, вилдаглиптин ја подобрил гликемиската контрола кога бил даван како монотерапија или кога се користел во комбинација со метформин, сулфонилуреа и тиазолидинедион, одредено преку релевантно намалување на HbA_{1c} во однос на базалните вредности на крајот од студијата (Видете табела 2).

Во клиничките студии, најголемото намалување на HbA_{1c} со вилдаглиптин било повисоко кај пациентите со повисоки базални вредности на HbA_{1c}.

Во 52-неделна двојно-слепа контролирана студија, вилдаглиптин (50 mg два пати на ден) ги намалил базалните вредности на HbA_{1c} за 1% во споредба со 1.6% со метформин (титриран до 2 g на ден) но статистичка неинфериорност не била постигната. Пациентите третирани со вилдаглиптин пријавиле сигнификантно пониска инциденца на гастроинтестинални несакани реакции во споредба со оние третирани со метформин.

Во 24-неделна двојно-слепа контролирана студија, вилдаглиптин (50 mg два пати на ден) бил споредуван со розиглитазон (8 mg еднаш на ден). Просечните намалувања изнесувале -1.20% со вилдаглиптин и -1.48% со розиглитазон кај пациентите со просечни базални вредности на HbA_{1c} од 8.7%. Пациентите кои примале розиглитазон имале просечно зголемување на тежината (+1.6 kg), додека оние кои примале вилдаглиптин немале зголемување на тежината (-0.3 kg). Инциденцата на периферни едеми била пониска кај вилдаглиптин групата отколку кај розиглитазон групата (2.1% vs. 4.1%).

Во клиничка студија спроведена во времетраење од 2 години, вилдаглиптин (50 mg два пати на ден) бил споредуван со гликлазид (до 320 mg/ден). По две години, просечното намалување на HbA_{1c} изнесувало -0.5% за вилдаглиптин и -0.6% за гликлазид, од просечните базални вредности на HbA_{1c} од 8.6%. Статистичка неинфериорност не била постигната. Вилдаглиптин бил пропратен со помал број на хипогликемични настани (0.7%) во однос на гликлазид (1.7%).

Во 24-неделна студија, вилдаглиптин (50 mg два пати на ден) бил споредуван со пиоглитазон (30 mg еднаш на ден) кај пациенти кои биле неадекватно контролирани со метформин (просечна дневна доза: 2020 mg). Просечното намалување од базалните вредности на HbA_{1c} од 8.4% било -0.9% со вилдаглиптин додаден на метформин и -1.0% со пиоглитазон додаден на метформин. Просечното зголемување на тежината од +1.9 kg било регистрирано кај пациенти кои приале пиоглитазон додаден на метформин во споредба со +0.3 kg кај оние кои приамале вилдаглиптин додаден на метформин.

Во клиничка студија спроведена во времетраење од 2 години, вилдаглиптин (50 mg два пати на ден) бил споредуван со глимепирид (до 6 mg/ден, просечна доза по 2 години: 4.6 mg) кај пациенти третирани со метформин (просечна дневна доза: 1894 mg). После 1 година просечното намалување на HbA_{1c} изнесувало -0.4% со



CRITEO 50 mg

Таблета

вилдаглиптин додаден на метформин и -0.5% со глимепирид додаден на метформин, од просечните базални вредности на HbA_{1c} од 7.3%. Промените во телесната тежина со вилдаглиптин изнесувале -0.2 kg vs +1.6 kg со глимепирид. Инциденцата на хипогликемија била сигнификантно пониска кај вилдаглиптин групата (1.7%) во споредба со глимепирид групата (16.2%). На крајот од студијата (2 години), вредностите на HbA_{1c} биле слични со базалните вредности кај двете тераписки групи, а промените во телесната тежина и хипогликемиските разлики биле одржувани.

Во 52-неделно испитување, вилдаглиптин (50 mg два пати на ден) бил споредуван со гликлазид (просечна дневна доза: 229.5 mg) кај пациенти кои биле неадекватно контролирани со метформин (доза на метформин на почетокот 1928 mg/ден). После 1 година, просечното намалување на вредностите на HbA_{1c} изнесувале -0.81% со вилдаглиптин додаден на метформин (просечни базални вредности на HbA_{1c} 8.4%) и -0.85% со гликлазид додаден на метформин (просечни базални вредности на HbA_{1c} 8.5%); статистичка не-инфериорност била постигната (95% CI -0.11 – 0.20). Промените во телесната тежина со вилдаглиптин изнесувале +0.1 kg во споредба со зголемување на телесната тежина за +1.4 kg гликлазид.

Во 24-неделна студија, евалуирана е ефикасноста на фиксно-дозната комбинација на вилдаглиптин и метформин (постепено титрирана доза од 50 mg/500 mg два пати на ден или 50 mg/1000 mg два пати на ден) како иницијална терапија кај пациенти кои претходно не примале лекови. Вилдаглиптин/метформин 50 mg/1000 mg два пати на ден го намалиле HbA_{1c} за -1.82%, вилдаглиптин/метформин 50 mg/500 mg два пати на ден за -1.61%, метформин 1000 mg два пати на ден за -1.36% и вилдаглиптин 50 mg два пати на ден за -1.09% од просечните базални вредности на HbA_{1c} од 8.6%. Ова намалување на HbA_{1c} регистрирано кај пациенти со базални вредности $\geq 10.0\%$ било поголемо.

24-неделна, мултицентрична, рандомизирана, двојно-слепа, плацебо-контролирана студија е спроведена за евалуација на тераписките ефекти на вилдаглиптин 50 mg еднаш на ден во споредба со плацебо кај 515 пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и умерени бубрежни оштетувања (N=294) или тешки бубрежни оштетувања (N=221). 68.8% и 80.5% од пациентите со умерени, односно тешки бубрежни оштетувања биле третирани со инсулин (просечна дневна доза од 56 единици, односно 51.6 единици) на почетокот. Кај пациентите со умерени бубрежни оштетувања вилдаглиптин сигнификантно ги намалил вредностите на HbA_{1c} во споредба со плацебо (разлика од -0.53%) во однос на просечните базални вредности од 7.9%. Кај пациентите со тешки бубрежни оштетувања, вилдаглиптин сигнификантно ги намалил вредностите на HbA_{1c} во споредба со плацебо (разлика од -0.56%) во однос на базалните вредности од 7.7%.

Спроведена е 24-неделна рандомизирана, двојно-слепа, плацебо-контролирана клиничка студија кај 318 пациенти за да се евалуира ефикасноста и безбедноста на



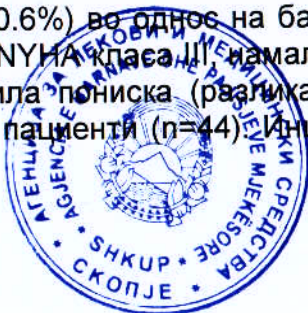
CRITEO 50 mg
Таблета

вилдаглиптин (50 mg два пати на ден) во комбинација со метформин (≥ 1500 mg на ден) и глимепирид (≥ 4 mg на ден). Вилдаглиптин во комбинација со метформин и глимепирид сигнификантно го намалил нивото на HbA_{1c} во споредба со плацебо. Плацебо-прилагоденото просечно намалување од базалните вредности на HbA_{1c} од 8.8% изнесувало -0.76%.

24-неделна, рандомизирана, двојно-слепа, плацебо-контролирана студија била спроведена кај 449 пациенти за евалуација на ефикасноста и безбедноста на вилдаглиптин (50 mg два пати на ден) во комбинација со стабилна доза на на базален или премиксиран инсулин (просечна дневна доза 41 единица), со истовремена употреба на метформин (N=276) или без истовремен третман со метформин (N=173). Вилдаглиптин во комбинација со инсулин сигнификантно го намалил нивото на HbA_{1c} во споредба со плацебо. Кај вкупната популација, плацебо-прилагоденото просечно намалување од базалното ниво на HbA_{1c} од 8.8% изнесувало -0.72%. Во подгрупите третирани со инсулин со или без истовремено применет метформин плацебо-прилагоденото просечно намалување на нивото на HbA_{1c} изнесувало, -0.63%, односно -0.84%. Инциденцата на хипогликемија кај вкупната популација изнесувала 8.4%, односно 7.2% кај вилдаглиптин, односно плацебо групата. Кај пациентите кои примале вилдаглиптин не е регистрирано зголемување на телесната тежина (+0.2 kg), додека кај оние кои примале плацебо е регистрирано намалување на телесната тежина (-0.7 kg).

Во друга 24-неделна студија кај пациенти со понапреден тип 2 дијабетес кои не биле адекватно контролирани со инсулин (кратко и долго дејство, просечна доза на инсулин 80 IU/ден), просечното намалување на HbA_{1c} кога вилдаглиптин (50 mg два пати на ден) бил додаден на инсулин било повисоко од она со плацебо плус инсулин (0.5% vs. 0.2%). Инциденцата на хипогликемија била пониска кај вилдаглиптин групата во однос на плацебо групата (22.9% vs. 29.6%).

52-неделна, мултицентрична, двојно-слепа студија е спроведена кај пациенти со тип 2 дијабетес и конгестивна срцева инсуфициенција (NYHA функционална класа I-III) за да се евалуира ефектот на вилдаглиптин 50 mg два пати на ден (N=128) во споредба со плацебо (N=126) на лево-вентрикуларната ејекциона фракција (LVEF). Вилдаглиптин не бил пропратен со промени во лево-вентрикуларната функција или влошување на претходно постоечката CHF. Манифесните кардиоваскуларни ризици биле целосно балансирали. Регистрирани се повеќе срцеви настани кај пациентите третирани со вилдаглиптин со NYHA класа III срцева инсуфициенција во споредба со плацебо. Меѓутоа, постоел дисбаланс во базалниот кардиоваскуларен ризик во корист на плацебо и бројот на настани бил понизок, што оневозможува сигурен заклучок. Вилдаглиптин сигнификантно ги намалил вредностите на HbA_{1c} во споредба со плацебо (разлика од 0.6%) во однос на базалните вредности од 7.8% на 16 та недела. Во подгрупата со NYHA класа III намалувањето на вредностите на HbA_{1c} во споредба со плацебо била пониска (разлика од 0.3%) но заклучокот е лимитиран поради малиот број на пациенти (n=44). Инциденцата на хипогликемија



CRITEO 50 mg
Таблета

во вкупната популација изнесувала 4.7%, односно 5.6% во вилдаглиптин и плацебо групите.

Спроведена е петгодишна мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа студија (VERIFY) кај пациенти со дијабетес тип 2 за да се оцени ефектот на раната комбинирана терапија со вилдаглиптин и метформин (N = 998) во однос на почетната стандардна нега монотерапија со метформин проследена со комбинација со вилдаглиптин (група за секвенцијален третман) (N = 1.003) кај новодијагностицирани пациенти со дијабетес тип 2. Комбинираниот режим на вилдаглиптин 50 mg два пати на ден плус метформин резултирал со статистички и клинички значајно релативно намалување на опасноста за „времето до потврден првичен неуспех во третманот“ (вредност на HbA1c $\geq 7\%$) наспроти монотерапија со метформин кај пациенти кои не биле на третман 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 почетниот третман (вредност на HbA1c $\geq 7\%$) изнесувал 429 (43,6%) пациенти во групата со комбиниран третман и 614 (62,1%) пациенти во групата на секвенцијален третман.

Кардиоваскуларен ризик

Во спроведената мета анализа на независни и проспективно утврдени кардиоваскуларни настани од 37 фаза III и IV клинички студии со монотерапија и комбинирана терапија во времетраење до повеќе од 2 години (просечна експозиција 50 недели за вилдаглиптин и 49 недели за компараторите) е покажано дека третманот со вилдаглиптин не бил асоциран со зголемен кардиоваскуларен ризик во однос на компараторите. Композитната крајна цел на евалуираните големи несакани кардиоваскуларни настани (MACE) вклучувајќи акутен миокарден инфаркт, мозочна или кардиоваскуларна смрт била иста за вилдаглиптин во однос на комбинираните активни и плацебо компаратори [Mantel-Haenszel risk ratio (M-H RR) 0.82 (95% CI 0.61-1.11)]. MACE се регистрирани кај 83 од 9,599 (0.86%) пациенти третирани со вилдаглиптин и кај 85 од 7,102 (1.20%) пациенти третирани со компаратор. Евалуацијата на поедините MACE компоненти не покажала зголемен ризик (сличен M-H RR). Потврдени настани за срцева инсуфициенција (HF) дефинирани како HF кои налагаат хоспитализација или нов почеток на HF биле пријавени кај 41 (0.43%) пациенти третирани со вилдаглиптин и 32 (0.45%) пациенти третирани со компаратор со M-H RR 1.08 (95% CI 0.68-1.70).

Табела 2. Резултати за ефикасноста на вилдаглиптин во плацебо-контролираните монотераписки студии и како додаток на комбинираните тераписки студии (примарна ефикасност ITT популација)



CRITEO 50 mg
Таблета

CRITEO 50 mg
Таблета

Монотераписки плацебо-контролирани студии	Просечен базален HbA _{1c} (%)	Просечни промени од базалните вредности на HbA _{1c} (%) по 24 недели	Плацебо-контролирани просечни промени во HbA _{1c} (%) по 24 недели (95%CI)
Студија 2301: Vildagliptin 50 mg два пати на ден (N=90)	8.6	-0.8	-0.5* (-0.8, -0.1)
Study 2384: Vildagliptin 50 mg два пати на ден (N=79)	8.4	-0.7	-0.7* (-1.1, -0.4)
* p < 0.05 за компарација во однос на плацебо			
Додатна / Комбинирани студии			
Vildagliptin 50 mg два пати на ден + metformin (N=143)	8.4	-0.9	-1.1* (-1.4, -0.8)
Vildagliptin 50 mg на ден + glimepiride (N=132)	8.5	-0.6	-0.6* (-0.9, -0.4)
Vildagliptin 50 mg два пати на ден + pioglitazone (N=136)	8.7	-1.0	-0.7* (-0.9, -0.4)
Vildagliptin 50 mg два пати на ден + metformin + glimepiride (N=152)	8.8	-1.0	-0.8* (-1.0, -0.5)
* p < 0.05 за компарација во однос на плацебо + компаратор			

Педијатриска популација

Европската Агенција за Лекови се одрекла од обврската за поднесување на резултати од студии со вилдаглиптин во сите подгрупи на педијатриска популација со дијабетес мелитус тип 2 (Видете го делот 4.2 за информациите за педијатриска употреба).

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорбција

После орална администрација на гладно, вилдаглиптин брзо се апсорбира, а максималните плазматски концентрации се постигнуваат по 1.7 часа. Храната благо го одложува времето до постигнување на максимални плазматски концентрации до 2.5 часа, но не ја нарушува вкупната експозиција (AUC). Администрацијата на вилдаглиптин со храна резултира со намалени вредности за C_{max} (19%) во споредба со дозирањето на гладно. Меѓутоа, овие промени не се клинички сигнификантни, па така вилдаглиптин може да се дава со или без храна. Апсолутната биорасположивост изнесува 85%.

Дистрибуција

Врзувањето за плазматските протеини на вилдаглиптин е ниско (9.3%) и вилдаглиптин се дистрибуира еквивалентно помеѓу плазмата и црвените крвни клетки. Просечниот волумен на дистрибуција на вилдаглиптин со состојба на динамичка рамнотежа по интравенска администрација (V_{ss}) е 1 литри, што укажува на екстраваскуларна дистрибуција.



CRITEO 50 mg

Таблета

Биотрансформација

Метаболизмот е главен пат на елиминација за вилдаглиптин кај хуманата популација, и изнесува 69% од дозата. Главниот метаболит (LAY 151) е фармаколошки неактивен и е продукт на хидролизата на цијано-делот од молекулата и изнесува 57% од дозата, после што следи глукуронид (BQS867) и продукт на хидролиза на амид (4% од дозата). *In vitro* податоци за микрозомите од човечките бубрези покажуваат дека бубрезите се едни од главните органи кои придонесуваат за хидролиза на вилдаглиптин во негов главен инактивен метаболит, LAY151. DPP-4 делумно придонесува на хидролизата на вилдаглиптин врз основа на *in vivo* студијата со користење на DPP-4 дефициентни стаорци. Вилдаглиптин не се метаболизира преку CYP 450 ензимите до било каква квантитативно детектибилна количина и согласно метаболниот клиренс на вилдаглиптин не се очекува да влијае на лековите кои истовремено се применуваат, а се CYP 450 инхибитори и/или индуктори. *In vitro* покажале дека вилдаглиптин не врши инхибиција/индукција на CYP 450 ензимите. Поради тоа, не е веројатно вилдаглиптин да влијае на метаболниот клиренс на истовремено администрираните лекови кои се метаболизираат преку CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 или CYP 3A4/5.

Елиминација

По орална администрација на [¹⁴C] вилдаглиптин, приближно 85% од дозата била екскретирана преку урината, а 15% од дозата била детектирана во фецесот. Реналната екскреција на непроменетиот вилдаглиптин изнесува 23% од дозата по орална администрација. По интравенска администрација кај здрави лица, вкупниот плазматски и ренален клиренс на вилдаглиптин изнесувале 41, односно 13 l/h, Просечниот полуживот на елиминација по интравенска администрација изнесува приближно 2 часа. Полуживотот на елиминација по орална администрација изнесува приближно 3 часа.

Линеарност/нелинеарност

Вредностите на C_{max} за вилдаглиптин и на површината под крива на плазматските концентрации (AUC) се зголемува приближно дозно-пропорционално во рамките терапевскиот дозажен ранг.

Карактеристики на пациенти

Пол: Не се регистрирани клинички значајни разлики во фармакокинетиката на вилдаглиптин помеѓу машките и женските здрави лица во рамките на широк ранг на возраст и индекс на телесна маса (BMI). На DPP-4 инхибицијата на вилдаглиптин не влијае половат припадност.

Постари пациенти: Кај здрави постри лица (≥70 years), вкупната експозиција на вилдаглиптин (100 mg еднаш на ден) била зголемена за 32%, со зголемување на вредностите на максималните плазматски концентрации за 18% во споредба со



CRITEO 50 mg
Таблета

помладите здрави лица (18-40 години). Меѓутоа, овие промени не се сметаат за клинички значајни. На DPP-4 инхибицијата на вилдаглиптин не влијае возраста.

Хепатални оштетувања: Ефектот на оштетената хепатална функција на фармакокинетиката на вилдаглиптин е испитуван кај пациенти со благи, умерени и тешки хепатални оштетувања базирани на Child-Pugh скорот (во ранг од 6 за благи до 12 тешки) во компарација со здрави лица. Експозицијата на вилдаглиптин по еднократна доза кај пациенти со благи и умерени хепатални оштетувања била намалена (20%, односно 8%), додека експозицијата на вилдаглиптин кај пациентите со тешки хепатални оштетувања била зголемена за 22%. Максималната промена (зголемување или намалување) во експозицијата на вилдаглиптин била ~30%, што се смета за клинички незначајно. Не е најдена корелација помеѓу тежинатана хепаталната болест и промените во експозицијата на вилдаглиптин.

Ренални оштетувања: Мулти-дозна, отворена студија е спроведена за евалуација на фармакокинетиката на пониски терапевтски дози на вилдаглиптин (50 mg еднаш на ден) кај пациенти со различен степен на хронични бубрежни оштетувања дефинирани преку клиренсот на креатинин (благи: 50 до <80 ml/min, умерени: 30 до <50 ml/min и тешки: <30 ml/min) во споредба со нормални здрави контролни лица. Вредностите за AUC на вилдаглиптин просечно се зголемиле за 1.4, 1.7 и 2-пати кај пациентите со благ, умерени и тешки ренални оштетувања во споредба со нормалните здрави лица. Вредностите на AUC на метаболитите LAY151 и BQS867 просечно се зголемиле за околу 1.5, 3 и 7-пати кај пациентите благи, умерени односно тешки ренални оштетувања. Лимитирани податоци од пациенти со терминален стадиум на бубрежна болест (ESRD) сугерираат дека експозицијата на вилдаглиптин е слична со онаа кај пациентите со тешки бубрежни оштетувања. LAY151 концентрациите биле приближно за 2-3-пати повисоки отколку кај пациентите со тешки бубрежни оштетувања.

Вилдаглиптин се одстранува со хемодијализа во ограничен опсег (3% во тек на 3-4 часовна хемодијализна сесија почнувајќи 4 часа после дозирањето).

Етнички групи: Лимитиран број н податоци сугерираат дека расната припадност нема големо влијание на фармакокинетиката на вилдаглиптин.

5.3 Податоци за претклиничката сигурност

Одложено интра-кардијално спроведување на импулсите е регистрирано кај кучињата со доза без ефект од 15 mg/kg (7-пати од хуманата експозиција базирано на вредностите за C_{max}).

Кај стаорците и глвците е регистрирана акумулација на пенливите алволарни макрофаги во белите дробови. Дозата без ефект кај стаорците изнесувала 25 mg/kg



CRITEO 50 mg
Таблета

(5-пати од хуманата експозиција базирано на AUC), а кај глувите 750 mg/kg (142-пати од хуманата експозиција).

Гастроинтестиналните симптоми, особено мека столица, мукоиден фецес, дијареа и при повисоки дози крв во столицата биле регистрирани кај кучињата. Дозата без ефект не била утврдена.

Вилдаглиптин не бил мутаген во конвенционалните *in vitro* и *in vivo* тестови за генотоксичност.

Студиите за ефектите на фертилитетот и раниот ембионален развој кои биле спроведени кај стоарци не покажале оштетување на фертилитетот, репродуктивните перформанси или на раниот ембрионален развој кои би можеле да му се припишат на вилдаглиптин. Ембриофеталната токсичност била евалуирана кај стоарци и зајаци. Зголемена инциденца на брановидни ребра е регистрирана кај стаорците во асоцијација со параметрите за намалена телесна на мајката, со доза без ефект од 75 mg/kg (10-пати од хуманата експозиција). Кај зајаци, намалена фетална тежина и скелетни варијации индикативни за одложен развој биле регистрирани само во присуство на тешка токсичност за мајката, со доза без ефект од 50 mg/kg (9-пати од хуманата експозиција). Спроведена е пре и постнатална развојна студија кај стоарци. Наоди се регистрирани само во асоцијација со токсичност за мајката при ≥ 150 mg/kg и вклучуваат транзиторно намалување на телесната тежина и намалена моторна активност во F1 генерацијата.

Две годишна канцерогена студија била спроведена кај стоарци со орални дози до 900 mg/kg (приближно 200 times од хуманата експозиција при максимална препорачана доза). Не е регистрирано зголемување на туморската инциденца поврзано со вилдаглиптин. Друга две годишна канцерогена студија била спроведена кај глувци со орални дози до 1000 mg/kg. Регистрирана е зголемена инциденца на мамарни аденокарциноми и хемангиосаркоми со доза без ефект од 500 mg/kg (59-пати од хуманата експозиција), односно 100 mg/kg (16-пати од хуманата експозиција). Зголемената инциденца на овие тумори кај глувците се смета дека не претставува значаен ризик за хуманата популација базирано на отсуство на генотоксичност на вилдаглиптин и неговиот главен метаболит, појавата на тумори само кај еден специес, и високиот однос на системска експозиција при која туморите се јавиле.

Во 13-неделната студија на циномоглус мајмуни пријавени се кожни лезии со дози ≥ 5 mg/kg/ден. Тие биле конзистентно лоцирани на екстремитетите (шепите, стапалата, ушите и опашката). Со дозата од 5 mg/kg/ден (приближно еквивалентно на хумана AUC експозиција со доза од 100 mg), биле регистрирани само пликови. Тие биле реверзибилни и покрај продолжувањето со третманот и не биле асоцирани со хистопатолошки абнормалности. Перутање на кожата, лушпење на кожата, красти и рани на опашката со соодветни патохистолошки промени биле регистрирани со дози ≥ 20 mg/kg/ден (приближно 3 пати од хуманата AUC



CRITEO 50 mg
Таблета

експозиција со доза од 100 mg). Некротизирачки лезии на опашката се регистрирани со дози ≥ 80 mg/kg/ден. Кожните лезии не биле реверзибилни кај мајмуните третирани со со доза од 160 mg/kg/ден во текот на 4-неделниот период на опоравање.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Листа на ексипиенти

Лактоза, монохидрат
Целулоза, микрокристална
Натриум скробгликолат
Магнезиум стеарат

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години од датумот на производство

6.4 Специјални мерки на чување

Лекот да се чува во оригинално пакување заради заштита од влага.

6.5 Состав и содржина на пакувањето

Внатрешното пакување е oPA/Al/PVC//Al блистер кој содржи 10 таблети.
Надворешното пакување содржи 6 блистери (60 таблети) и упатство за употреба.

6.6 Специјални мерки за диспозиција и ракување со лекот

Нема специјални барања за диспозиција.

Секоја неупотребена количина од лекот или отпаден материјал треба да се одстрани во согласност со важечките прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

ХЕМОФАРМ А.Д. ФАРМАЦЕВТСКО – ХЕМИСКА ИНДУСТРИЈА ПРЕТСТАВНИШТВО
СКОПЈЕ, ул. Митрополит теодосиј Гологанов бр.60Б/1-5, Скопје, Р. Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ



CRITEO 50 mg
Таблета

CRITEO 50 mg
Таблета

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август 2023 година.

