

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Galvus® 50 mg таблети.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета Galvus® содржи 50 mg. вилдаглиптин.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети со бела до светло жолтеникава боја, со кружна форма (дијаметар 8 мм.). На едната страна од таблетата втисната е ознака "NVR", а на другата страна "FB".

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Вилдаглиптин е индициран во третманот на со тип 2 дијабетес мелитус:
Како монотерапија:

- Кај пациенти кај кои контролата на гликемијата е несоодветна со диета и вежби заради контраиндикации или нетолерантност.

Како двојна орална терапија во комбинација со:

- во комбинација со метформин, во случаи кога и покрај примената на максималните дози на метформин не се постигнува задоволителна контрола на нивото на гликемија;
- во комбинација со сулфониуреа, во случаи кога и покрај примената на максималните дози на сулфониуреа не се постигнува задоволителна контрола на нивото на гликемија, а кај пациенти каде што примената на метформин е контраиндицирана;
- во комбинација со тиазолидинедион.

Како тројна орална терапија во комбинација со:

- сулфониуреа и метформин кога диета и вежбање заедно со двојна терапија на овие два лека не обезбедуваат адекватна контрола на гликемијата

Вилдаглиптин исто така е индициран за употреба во комбинација со инсулин (со или без метформин) кога диета и вежби заедно со стабилна доза на инсулин не овозможуваат адекватна контрола на гликемијата.



4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Возрасни

Препорачаната доза на Galvus® применет во комбинација со метформин, во комбинација со tiazolidinedion, во комбинација со метформин и сулфониуреа или во комбинација со инсулин (со или без метформин) е 100 mg. на ден. Дозата од 100 mg. може да се администрира еднаш наутро или пак може да се подели во две дози од по 50 mg. наутро и навечер.

Кога се употребува во комбинација со сулфониуреа, се препорачува примена на вилдаглиптин во доза од 50 mg. еднаш на ден наутро. Досегашните искуства укажуваат дека, кај оваа група на пациенти примената на доза од 100 mg. на ден не дава подобри резултати.

Кога се употребува во комбинација со инсулин кај потешко болните пациенти, препорачаната дневна доза на Galvus® е 100 mg. на ден.

Кога се употребува во комбинација со сулфониуреа, се препорачува пониска доза на сулфониуреа за да се намали ризикот од хипогликемија.

Примена на дози поголеми од 100 mg. на ден не се препорачува.

Ако се пропушти доза на Galvus, треба да се земе веднаш штом пациентот се сети. Дупла доза не треба да се зема истиот ден.

Досега сеуште не е утврдена ефикасноста и безбедносниот профил на вилдаглиптин при негова т.н. тројна перорална примена во комбинација со метформин и тиазолидинедион.

Galvus® може да се администрира на гладно или после јадење.

Лица во поодмината возраст (≥65 години)

Во досега изведените испитувања не се забележани никакви разлики во поглед на безбедноста, подносливоста или ефикасноста на препаратот кај возрасни пациенти во споредба со помладите пациенти. Според тоа, кај лица во поодмината возраст не е потребно да се спроведе посебен режим на дозирање. Сепак кај лица постари од 75 години се препорачува поголема претпазливост.

Деца и адолесценти

Безбедноста и ефикасноста на Galvus® сеуште не е евалуирана кај деца и адолесценти, поради што примената на овој лек кај оваа популација не е препорачлива.

Бубрежни и црнодробни оштетувања

Не е потребно прилагодување на дозата на Galvus® кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб и на бубрезите (клиренс на креатинин ≥ 50 мл./мин.). Сепак, примената на Galvus® не се препорачува кај пациенти на хемодијализа во терминален стадиум на бубрежна болест (ЕСРД) како и кај пациенти со нарушена хепатална функција од тежок степен.



4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Galvus[®] е контраиндициран кај пациенти со докажана хиперсензитивност кон вилдаглиптин или било кој од составните делови на лекот.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Општи мерки

Galvus[®] не е замена за инсулин кај инсулино-зависни пациенти. Galvus[®] не смее да се употребува кај пациенти со тип I дијабетес мелитус или во третманот на дијабетична кетоацидоза.

Ренална инсуфициенција

Galvus[®] не се препорачува кај пациенти кои се во крајниот стадиум на бубрежна болест (ЕСРД) т.е. на хемодијализа.

Мониторинг на хепаталните трансаминази

Постојат мал број на сознанија за главно асимптоматско покачено ниво на трансаминази кај пациентите третирани со 100 mg. на вилдаглиптин на ден. Добиени во контролирани клинички испитувања. Поради тоа, препорачливо е пред отпочнувањето на терапијата да се направат стандардните биохемиски испитувања за процена на функцијата на црниот дроб, како и периодични повторувања потоа во тек на терапијата со лекот. Кај пациентите кај кои ќе се утврди покачување на нивото на трансаминазите, мониторирањето треба да се изведува зачестено до моментот на нормализација на вредностите. Доколку се забележи перзистирање на нивото на аспартат аминотрансферазата (AST) или аланин аминотрансферазата (ALT) за 3 или повеќе пати повисоко од нормалата, се препорачува прекин со терапијата со лекот.

Galvus[®] не смее да се применува кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб од тежок степен.

Срцева слабост

Искуството од примената на терапијата со вилдаглиптин кај пациентите со конгестивно заболување на срцето според New York Heart Association (NYHA) функционална класа I-II е ограничено и поради тоа кај оваа група на пациенти лекот треба да се применува со особена препазливост. Досега, не постојат сознанија за ефектите од примената на лекот кај (NYHA) функционална класа III-IV и поради тоа кај оваа група на пациенти примената на овој лек не се препорачува.



Кожни нарушувања

Појава на кожни лезии, сјаење и улцерации во изведените токсиколошки студии се забележани на екстремитетите кај мајмуните. И покрај фактот што во текот на клиничките испитувања изведени кај хуманата популација не е забележана покачена инциденца на кожни лезии, сепак во склоп на спроведувањето на рутинската нега на пациентите со дијабетес се препорачува следење на евентуалната појава на кожни лезии (сјаење или улцерации).

Експциенти

Таблетите содржат лактоза. Поради тоа кај пациентите со докажана херидитарна нетолеранција на галактоза, недостаток на Лапп лактаза или гликозно-галактозна малапсорпција овој лек не треба да се применува.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ

Вилдаглиптин има низок потенцијал за интеракција со други препарати. Бидејќи тој не е цитохром Р (CYP) 450 ензимски супстрат, ниту инхибира ниту индицира CYP 450 ензими, не поседува афинитет за интеракција со други препарати, инхибитори или индуктори на овие ензими.

Комбинација со пиоглитазон, метфомин и глибурид

Резултатите од студиите спроведени со овие перорални антидијабетични лекови не покажале клинички релевантни фармакокинетски интеракции.

Дигоксин (Pgp супстрат) варфарин (CYP2C9)

Клиничките испитувања изведени на здрави доброволци не покажале клинички релевантни фармакокинетски интеракции.

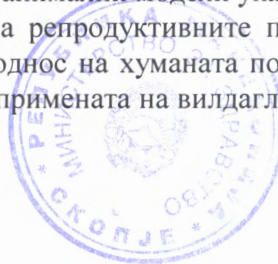
Комбинација со амлодипин, рамиприл, валсартан или симвастатин

Досега не постојат сознанија за постоење на клинички значајни интеракција при истовремено давање на овие лекови со вилдаглиптин.

Како што е случај и со другите антидијабетици хипогликемичните ефекти на вилдаглиптин можат да бидат редуцирани при истовремена примена на тијазиди, кортикостероиди, тиреоидни препарати и симпатикомиметици.

4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Безбедноста и ефикасноста од примената на Galvus[®] кај бремените жени сèуште не е утврдена. Податоците добиени од изведените студии на анимални модели укажуваат тоа дека препаратот поседува токсичен потенцијал во однос на репродуктивните процеси кога се применува во високи дози. Потенцијалниот ризик по однос на хуманата популација во тој поглед не е докрај во целост познат, па со оглед на тоа примената на вилдаглиптин во тек на бременост не се препорачува.



Степенот на излучувањето на вилдаглиптин во мајчиното млеко е сèуште непознат. Поради тоа Galvus® не треба да се употребува кај мајки доилки.

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА

Досега не се изведени студии со кои би се утврдило евентуалното негативно влијание од терапијата со Galvus® во поглед на психофизичката способност за управување на моторни возила и ракување со машини. Сепак, со оглед на фактот дека кај мал број на пациенти, при лекување со Galvus® може да дојде до појава на вртоглавица, кај овие пациенти треба да се советува избегнување на активности кај кои е потребно зголемено внимание и концентрација.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Сознанијата за безбедоносниот профил на лекот се добиени во контролирани клиничките испитувања со кои биле опфатени вкупно 3784 пациенти кои биле третирани со вилдаглиптин во доза од 50 mg. (еднаш на ден) или 100 mg. (50 mg. два пати на ден или 100 mg. еднаш на ден) во тек на траење од најмалку 12 недели. Од нив 2264 пациенти биле третирани само со вилдаглиптин, а 1520 пациенти биле третирани со вилдаглиптин во комбинација со други лекови. Вкупно 2682 пациенти биле третирани со вилдаглиптин во доза од 100 mg. (50 mg. два пати на ден или 100 mg. еднаш на ден), а 1.102 пациенти биле третирани со вилдаглиптин во доза од 50 mg. еднаш на ден.

Повеќето од регистрираните несакани дејства при овие студии биле од лесен степен и само-лимитирани без притоа да има потреба од прекин на терапијата. Не е забележана поврзаност помеѓу несаканите дејства и возраста, полот, етничката припадност, должината на експозицијата или дневната доза.

Во ретки случаи била евидентирана појава на ангиоедем, при што инциденцата била слична со контролните групи. Поголем број на несакани ефекти биле евидентирани при истовремена примена на вилдаглиптин и АКЕ -инхибиторите. Сепак, треба да се нагласи дека повеќето од овие несакани ефекти биле од полесен карактер и со само-лимитирачка природа.

Несаканите дејства регистрирани кај пациенти третирани со Galvus како монотерапија или како дополнителна терапија во изведените двојно-слепа, се систематизирани по органи и дадени во апсолутна фреквенција. Фреквенцијата (честотата) на појавување на несаканите дејства е дефинирана како: многу честа ($\geq 1/10$); честа ($\geq 1/100$, $< 1/10$); невообичаена ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); ретка ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); многу ретка ($< 1/10000$).

Комбинација со метформин

Табела 1

Несакани дејства кај пациенти третирани со Galvus® во доза од 100 mg. на ден во комбинација со метформин во двојно-слепа студија (N=208)



Пореметувања на нервниот систем

Вообичаено	Тремор
Вообичаено	Главоболка
Вообичаено	Вртоглавица
Невообичаено	Малаксаност

Пореметувања на гастроинтестиналниот систем

Вообичаено	Наузеа
------------	--------

Комбинација со сулфонилуреа

Во контролирани клинички испитувања изведени со примена на комбинација од вилдаглиптин во доза од 50 mg.+сулфонилуреа, инциденцата на прекилот на терапијата како последица на појава на несакани дејства била 0.6% наспроти 0% кај групата која била третирана со плацебо + сулфонилуреа.

Инциденцата на појавата на хипогликемија при примена на вилдаглиптин во доза од 50 mg. еднаш на ден во комбинација со глимепирид била 1.2% наспроти 0.6% кај групата третирана со плацебо + глимепирид. Притоа кај групата третирана со вилдаглиптин не била регистрирана појава на тешки хипогликемични состојби.

Во изведените клиничките испитувања, не дошло до промена на почетните вредности на телесната тежина кај испитаниците (-0.1 kg. и -0.4 kg. кај третираните со вилдаглиптин + сулфонилуреа и плацебо + сулфонилуреа).

Табела 2

Несакани дејства кај пациенти третирани со Galvus[®] во доза од 50 mg. на ден во комбинација со сулфонилуреа во двојно-слепа студија (N=170)

Инфекции и инфестации

Многу ретко	Назофарингитис
-------------	----------------

Пореметувања на нервниот систем

Вообичаено	Тремор
Вообичаено	Главоболка
Вообичаено	Вртоглавица

Пореметувања на гастроинтестиналниот систем

Не вообичаено	Опстипација
---------------	-------------



Општи пореметувања и други ефекти при давање на препаратот

Вообичаено

Астения

Комбинација со тиазолидинедион

Во изведените контролирани клинички испитувања при примена на комбинирана терапија со вилдаглиптин во доза од 100 mg. на ден во комбинација со тиазолидинедион, како и при примена на терапијата со плацебо + тиазолидинедион, не биле забележани несакани дејства кои би биле причина за предвремен прекин на испитувањата кај ниту еден од испитаниците.

Инциденцата на појавата на хипогликемија била оценета како невообичаена при примена на вилдаглиптин комбинација со пиоглитазон (0.3%) наспроти (1.9%) кај групата третирана со плацебо + пиоглитазон, каде што била проценета како вообичаена. Притоа кај групата третирана со вилдаглиптин не била регистрирана појава на тешки хипогликемични состојби.

Во изведените клиничките испитувања, дошло до промена на почетните вредности на телесната тежина кај испитаниците (+2.7 kg. и +1.4 kg. кај третираните со вилдаглиптин 100 mg.+ пиоглитазон и плацебо+ пиоглитазон).

Инциденцата на појава на периферен едем при комбиниран третман вилдаглиптин во доза од 100 mg. на ден и пиоглитазин во доза од 45 mg. еднаш на ден изнесувала 7.0 % наспроти 2.5 % при примена на монотерапија со пиоглитазон.

Табела 3

Несакани дејства кај пациенти третирани со Galvus® во доза од 100 mg. еднаш на ден во комбинација со тиазолидинедион во двојно-слепа студија (N=158)

Пореметувања на нервниот систем

Не вообичаено

Главоболка

Не вообичаено

Астения

Метаболно-нутритивни пореметувања

Вообичаено

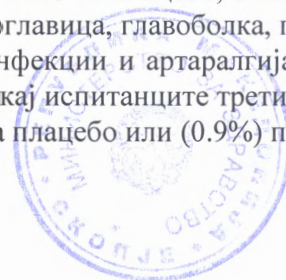
Покачување на телесната тежина

Васкуларни пореметувања

Вообичаено

Периферен едем

Во контролираните студии изведени само со примена на вилдаглиптин во доза од 100 mg. на ден, во споредба со испитаниците кои биле третирани само со плацебо, била нотирана значително почеста појава на следните несакани дејства: вртоглавица, главоболка, периферен едем, констипација, назофарингитис, горно респираторни инфекции и артаралгија. Во овие студии инциденцата на предвремен прекин на испитувањето кај испитаниците третирани само со вилдаглиптин била (0.3%) наспроти (0.6%) при примена на плацебо или (0.9%) при



примена на други компаратори.

По однос на инциденцата на појавата на хипогликемија, нотирано е дека кај 0.4% (7 испитаници од вкупно 1855) третирани со вилдаглиптин во доза од 100 mg. на ден дошло до појава на хипогликемија во споредба со 0.2% (2 испитаници од вкупно 1082) кои биле третирани со плацебо или активен компаратор.

Во контролирани испитувања со примена на монотерапија во траење од една година, инциденцата на покачени вредности на хепаталните трансминази (ALT или AST) за 3 пати повисоки од горните нормални, а добиени како резултат на две последователни мерења или на крајот од испитувањето, била 0.3%, 0.9% и 0.3%, при примена на вилдаглиптин во доза од 50 mg. еднаш на ден, вилдаглиптин во доза од 100 mg. на ден (во поединечна дневна доза или поделени две дози) и плацебо. Овие покачувања на вредностите на хепаталните трансминази генерално биле асимптоматски, со т.н. не-прогресивна природа без холестаза и појава на жолтица.

По однос на промената на телесната тежина, не биле утврдена значителни промени во однос на почетните вредности при примена на монотерапија со вилдаглиптин во доза од 100 mg. на ден (-0.3 kg.) и (-1.3 kg.) при примена на плацебо.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Во изведени испитувања на здрави доброволци, ефектите од предозирањето со Galvus® биле испитувани со примена на лекот со дози кои биле зголемувани во тек на 10 последователни дена. При примена на дози од 400 mg. биле регистриране следните несакани ефекти: мускулни болки (во три случаи) и по еден случај со лесна и транзиторна парестезија, покачена температура, отоци и зголемување на нивото на липазата од транзиторен карактер. При примена на дози од 600 mg. забележан е еден случај на појава на едеми на стапалата и шаките, значително зголемување на нивото на креатин фосфокиназата (СРК), придружено со покачување на нивото на аланин аминотрансфераза (AST), С-реактивен протеин и миоглобин. Дополнително, уште кај три случаи во групата на испитаниците третирани со идентичната доза од 600 mg. биле регистрирани само едеми на стапалата, придружени со парестезии. Сите симптоми и лабораториски отстапувања биле нормализирани по прекинот на администрацијата на препаратот.

Третман при предозирање

Вилдаглиптин не може да се отстрани со примена на дијализа, за разлика од поголемиот дел од неговиот хидролизиран метаболит (LAI51) кој може да биде отстранет со примена на оваа метода.



5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4) инхибитор

АТС класификација: A10BH02

Вилдаглиптин е силен и селективен dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4) инхибитор.

Администрацијата на вилдаглиптин доведува до брза и целосна инхибиција на ктивноста на DPP-4, што резултира со покачување на ендогените нивоа на инкретин хормоните GLP-1 (glucagon-like пептид 1) и GIP (глукоза-зависни инсулинотропен полипептид) и тоа како на гладно така и по земање на оброци.

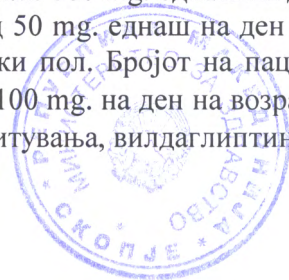
Со зголемувањето на ендогените нивоа на овие т.н. инкретин хормони, вилдаглиптин ја подобрува осетливоста на бета клетките на гликоза, што резултира со подобрување на гликоза-зависната секреција на инсулин. Третманот на пациентите со дијабет тип 2 со вилдаглиптин 50-100 mg. на ден, значително ги подобрува маркерите на функцијата на бета клетките вклучително НОМА- β (Homeostasis Model Assesment- β), потоа односот проинсулин/инсулин како и степенот на одговор на бета клетките при испитување на постпрандијалната толеранција на гликоза. Кај лица кои не се заболени од дијабет (индивидуи со нормална гликемија), вилдаглиптинот не ја стимулира секрецијата на инсулин ниту го намалува нивото на гликоза.

Со покачувањето на ендогените нивоа на GLP-1, вилдаглиптин ја подобрува осетливоста на алфа-клетките на гликоза, што резултира со посоодветна секреција на глукагон.

Покачениот однос инсулин/глукагон при хипергликемија кој се јавува како последица од зголемување на нивоата на т.н. инкретин хормонски нивоа резултира со намалена постпрандијална хепатална продукција на гликоза како и со намалена хепатална продукција на гликоза на гладно, што последователно се манифестира со намалено ниво на гликемија.

Познатиот ефект на забавено празнење на желудникот при покачено ниво на GLP-1 не е забележан при примена на вилдаглиптин.

Вкупен број на 5.759 пациенти со дијабетес тип 2, биле вклучени во 13-двојно слепи, контролирани испитувања во траење од најмалку 12 недели. Во овие испитувања, вилдаглиптинот бил администриран кај 3.784 пациенти со примена на дневни дози од 50 mg. еднаш на ден или 100 mg. (50 mg. два пати на ден или 100 mg. еднаш на ден). Вкупниот број на пациенти кои примале вилдаглиптин во дози од 50 mg. еднаш на ден или 100 mg. на ден од машки пол бил 2.069, наспроти 1.715 од женски пол. Бројот на пациенти кои примале вилдаглиптин во дози од 50 mg. еднаш на ден или 100 mg. на ден на возраст ≥ 65 години бил 664, а на возраст ≥ 75 години бил 121. Во овие испитувања, вилдаглиптин бил



администриран како монотерапија кај пациенти со дијабетес тип 2 кои претходно не биле лекувани со никаков вид на терапија, или во комбинација со други антидијабетични лекови кај пациенти кај кои гликемијата не била соодветно контролирана.

Во целина вилдаглиптинот ја подобрува контролата на гликемијата без оглед на тоа дали бил применет како монотерапија или во комбинација со метформин, сулфонилуреа и тиазолидинедион, што се потврдува со клинички релевантното намалување на нивото на HbA_{1c} од почетното ниво до нивото на крајот од изведуваниите испитувања (Табела 4).

Во клиничките испитувања степенот на намалување на нивото на HbA_{1c} со примена на вилдаглиптин бил поголем при постоење на почетни повисоки вредности на HbA_{1c}.

Во двојно-слепа контролирана студија, во траење од 52-недели, примената на вилдаглиптин (100 mg./на ден) довела до намалување на почетните вредности на HbA_{1c} за -1% во споредба со -1.6% при примена на метформин (титриран до 2 г./на ден). Пациентите кои биле третирани со вилдаглиптин имале пониска инциденца на гастроинтестинални несакани дејства во споредба кај пациентите третирани со метформин.

Во друга, двојно-слепа контролирана студија, во траење од 24-недели, ефектите од примената на вилдаглиптин (100 mg./на ден) биле споредувани со ефектите од примената на розиглитазон (8 mg./ еднаш на ден). Просечното намалување било -1.20% при примена на вилдаглиптин и -1.38% при примена на розиглитазон кај пациенти со просечни вредности од 8.7% на HbA_{1c}. Кај пациентите кои биле третирани со розиглитазон било забележано покачување на телесната тежина (+ 1.6 kg.) додека тоа не било забележано кај пациентите третирани со вилдаглиптин (-0.3 kg.). Инциденцата на појавата на периферен едем била помала кај групата третирана со вилдаглиптин наспроти кај групата третирана со розиглитазон (2.1% наспроти 4.1%)

Табела 4

Податоци за ефикасноста на вилдаглиптин применет како монотерапија или во комбинација со други лекови во споредба со плацебо изведени контролирани студии

Примена на монотерапија во споредба со плацебо	Почетно ниво на HbA _{1c} (%)	Промена во однос на почетното ниво на HbA _{1c}	Промена при примена на плацебо во тек24 недели
по 24 недели	HbA _{1c} (%)	(95% CI)	
Студија 2301: Вилдаглиптин 50 mg. два пати на ден (N=90)	8.6	-0.8	-0.5* (-0.8, -0.1)
Студија 2301: Вилдаглиптин 100 mg. еднаш на ден (N=92)	8.4	-0.9	-0.6* (-0.9, -0.2)
Студија 2384: Вилдаглиптин 50 mg. два пати на ден (N=79)	8.4	-0.7	-0.7* (-1.1, -0.4)
Студија 2384: Вилдаглиптин 100 mg. еднаш на ден (N=90)	8.3	-0.8	-0.9* (-1.2, -0.5)

*p < 0.05 во споредба со плацебо



Примена на комбинирана терапија во споредба со плацебо по 24 недели	Почетно ниво на HbA _{1c} (%)	Промена во однос на почетното ниво на HbA _{1c} (%) (95% CI)	Промена при примена на плацебо во тек 24 недели
Вилдаглиптин 100 mg. еднаш на ден + метформин (N=143)	8.4	-0.9	-1.1* (-1.4, -0.8)
Вилдаглиптин 50 mg. еднаш на ден + глимепирид (N=132)	8.5	-0.6	-0.6* (-0.9, -0.4)
Вилдаглиптин 100 mg. еднаш на ден + пиоглитазон (N=136)	8.7	-1.0	-0.7* (-0.9, -0.4)

* p < 0.05 во споредба со плацебо

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорпција

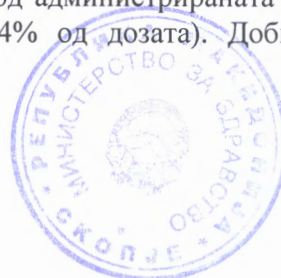
После перорална администрација вилдаглиптин бргу се ресорбира. Максимална концентрација во плазмата се постигнува после 1.7 часа. Присуството на храна во мал степен ја намалува брзината на апсорпција на вилдаглиптинот, при што во таков случај максималната концентрација во плазмата се постигнува за 2.5 часа, а C_{max} се намалува за 19%. Со оглед на фактот дека не се работи за намалување од особена клиничка важност, Galvus® може да се администрира со или без храна. Апсолутната биорасположивост изнесува 85%.

Дистрибуција

Вилдаглиптин во мал процент се врзува со протеините во плазмата (околу 9.3%), при што лекот се дистрибуира еднакво меѓу плазмата и црвените крвни зрнца. Просечниот волумен на дистрибуција при интравенска администрација на вилдаглиптин изнесува 71L, што укажува и на екстраваскуларна дистрибуција.

Метаболизам

Метаболизмот е главниот образец на елиминација кај хуманата популација (околу 69% од дозата). Главниот метаболит LAY151 на вилдаглиптин, фармаколошки е неактивен и се ослободува по пат на хидролиза (околу 57% од администрираната доза), проследено со amidна хидролиза на метаболните продукти (4% од дозата). Добиените податоци од



изведените ин-витро испитувања на микросоми од бубрези кај хуманата популација укажуваат на тоа дека бубрезите се еден од најзначајните органи кои учествуваат во хидролизата на вилдаглиптин во неговиот главен инактивен метаболит, LAY 151. DPP-4 делумно учествува во хидролизата на вилдаглиптин што е докажано и во ин-виво спроведените испитувања при кои се користени DPP-4 дефициентни стаорци. Во метаболизмот на вилдаглиптин не учествуваат ензимите на цитохром P450. Поради тоа, при истовременото примање на лекови кои се индуктори или инхибитори на цитохром P450 ензимскиот ситем не влијае на метаболизмот на вилдаглиптин. Изведените студии ин-витро јасно укажуваат на фактот дека вилдаглиптин ниту ги инхибира ниту ги индуцира цитохромните P450 ензими. Поради тоа вилдаглиптинот не го засега метаболизмот на лековите при истовремена администрација каде што земаат учество CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 или CYP 3A4/5.

Елиминација

После еднократна перорална примена на [¹⁴C] - вилдаглиптин, утврдено е дека околу 85% од дозата се екскретира преку урината, а останатите 15% преку фецес. Околу 23% од дадената доза на вилдаглиптин се екскретира преку бубрезите во непроменет облик. После интравенска администрација на вилдаглиптин вкупниот плазматски и бубрежен клиренс на вилдаглиптин изнесува 41 l/h и 13 l/h соодветно. После интравенска администрација на вилдаглиптин просечното полувреме на елиминација е околу 2 часа. После перорална администрација на вилдаглиптин полувремето на елиминација е околу 3 часа.

Линеарност- нелинеарност

Вредностите за C_{max} за вилдаглиптин и AUC се зголемуваат соодветно со зголемување на дозата, пропорционално во рамките на терапевтскиот опсег.

Фармакокинетски карактеристики кај посебни популации

Пол

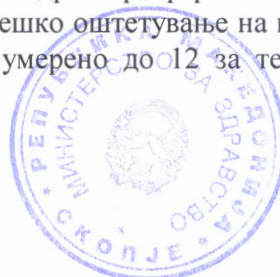
Не се забележани разлики во фармакокинетските параметри при администрација на Galvus® помеѓу машките и женските индивидуи со различна возраст и индекс на телесна маса (BMI).

Возраст

Кај возрасни пациенти (≥70 години) сивкупната изложеност при примена на вилдаглиптин во доза од 100 mg. еднаш на ден била покачена за 32%, со зголемување од 18% на пикот на плазматските концентрации споредено со млади здрави доброволци (18-40 години). Овие разлики не се од особено клиничко значење. Делувањето на вилдаглиптин (инхибицијата на DPP-4) не е афектирано од возраста на пациентот.

Нарушена функција на црниот дроб

Ефектот на нарушената функција на црниот дроб врз фармакокинетиката на Galvus® бил испитуван кај субјекти со лесно, умерено и тешко оштетување на црниот дроб одредено според Child-Pugh скалата (рангирајќи од 6 за умерено до 12 за тешко) во споредба со



субјекти со нормална црнодробна функција. Изложеноста на вилдаглиптин по примена на еднократна доза кај пациенти со лесна или умерено нарушена функција на црниот дроб била намалена за 20% односно 8%, додека пак, изложеноста на вилдаглиптин кај пациентите со тешко нарушена функција на црниот дроб била зголемена за 22% во однос на здрави субјекти. Максималната промена на степенот (без оглед дали станува збор за покачување или намалување) на изложеност на вилдаглиптин изнесува околу 30% што се смета дека не е од особено клиничко значење.

Со оглед на тоа утврдено е дека не постои зависност помеѓу тежината на црнодробното оштетување и системското изложување на Galvus®, што би било причина за промена на вообичаениот начин на дозирање.

Нарушена функција на бубрезите

Кај пациенти со лесна, средно-тешка или тешка бубрежна инсуфициенција континуираната примена на вилдаглиптин резултирала со покачување на концентрацијата на лекот во крвта (C_{\max} 8%-66%; AUC 32%-134%) и намалени вредности за тотален клиренс кај пациенти со нормална бубрежна функција.

Припадници на различни етнички групи

Што се однесува до фармакокинетскиот профил на Galvus® кај различни етнички групи засега нема податоци за постоење на разлики.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Одложена интра-кардијална спроводливост била забележана кај кучиња со примена на доза од 15 mg./kg. (7 пати повисока од дозата наменета за примена во хуманата популација по однос на C_{\max}).

Акумулација на пенести алвеоларни макрофаги во белите дробови била забележана кај стаорци и глувци. Дозата која не предизвикала токсични ефекти кај стаорци била 25 mg./kg. (5 пати повисока од дозата наменета за хуманата популација во однос на AUC) и 750 mg./kg. (142 пати повисока од дозата наменета за хуманата популација).

По однос на симптомите од страна на гастроинтестиналниот систем била забележана појава на: мека столица, мукоиден фецес, диареа, а при примена на повисоки дози кај кучињата била забележана појава на крв во столицата. При тоа не била утврдена висината на дозата при чија примена не доаѓа до појава на токсични ефекти. Во изведените класични ин витро и ин vivo тестови за мутагеност, било утврдено дека вилдаглиптин не поседува генотоксичен потенцијал.

По однос на влијаанието на репродуктивниот потенцијал и раниот ембрионален развој, студиите изведени на стаорци, укажале на тоа дека вилдаглиптин не влијае негативно во поглед на фертилноста, репродуктивните процеси и раните фази на ембрионалниот развој. Ембрио-феталната токсичност била иследувана на стаорци и зајаци. Зголемена инциденца на промени во развојот на ребрата кај младите единки била забележана кај стаорците, проследена со намалена матернална телесна тежина. Дозата која не предизвикала токсични ефекти кај стаорци била 75 mg./kg. (10 пати повисока од дозата наменета за хуманата популација). Кај зајаци била регистрирана намалена фетална тежина и скелетни



малформации индикативни за потешкотии во развојот, но само во случаи на тешка матернална токсичност ≥ 150 mg./kg, што се манифестираше со транзиторно намалување на телесната тежин и намалена моторна активност кај F1 генерацијата.

Во студија која траела 2 години и која била изведена на стаорци бил испитуван канцерогениот потенцијал на на вилдаглиптин даден во доза и до 900 mg./kg, (околу 200 пати повисока од препорачаната дозата предвидена за примена во хуманата популација). Притоа, не било забележана појава на зголемена инциденца на тумори како последица на применетиот третман. Во друга студија, изведена на глувци бил испитуван канцерогениот потенцијал на на вилдаглиптин даден во доза и до 1000 mg./kg. Била нотирана зголемена инциденца на аденокарцином на дојките и хемангиосарком при примена на повисоки дози од 500 mg./kg, (околу 59 пати повисока од препорачаната дозата предвидена за примена во хуманата популација), односно 100 mg./kg, (околу 16 пати повисока од препорачаната дозата предвидена за примена во хуманата популација). Зголемената инциденца на овие тумори кај глувците се смета дека не претставува сигнификантен ризик за луѓето, со оглед на сознанијата за тоа дека вилдаглиптинот и неговите главни метаболити не поседуваат генотоксичен потенцијал, а притоа, имајќи го во предвид фактот дека зголемената појава на туморите кај глувците се должела на примената на високи системски дози од лекот.

Во друго испитување во траење од 13 недели изведено на циномоглус мајмуни, била забележана појава на кожни лезии при примена на дози ≥ 5 mg./kg./ на ден. Овие лезии постојано биле распоредени на екстремитетите (рацете, стапалата, ушите и опашката). При примена на дози од 5 mg./kg./ на ден (приближно еквивалентно на примена на доза од 100 mg. во хуманата популација), била забележана појава на површни сјајни лезии, без хистопатолошки промени, со реверзибилен карактер и покрај тоа што третманот не бил прекинат. Позначајни промени (лупење и пилинг на кожата, рани и сл.) со хистопатолошки промени биле нотирани при примена на дози ≥ 20 mg./kg./ на ден. Некротични промени на опашката биле забележани при примена на дози ≥ 80 mg./kg./ на ден. Кожните лезии не биле од реверзибилен карактер при примена на вилдаглиптин во доза ≥ 160 mg./kg./ на ден кај мајмуни, во период од 4 недели по прекилот на третманот.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

Лацтосе анхидроус, мицроцрсталине целулозе, содиум старцх глсцолате (А), магнезиум стеарате.

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не е забележана (не постојат податоци).

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Две (2) години од датумот на производство.



6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува во оригиналното пакување на места заштитени од влага.
ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 ПАКУВАЊЕ

Алуминиум/Алуминиум (РА/А1/РVС//А1) блистер.
Пакувања кои содржат 7,14,28,30,56,60,90,112,180 или 336 таблети.

Инструкции за употреба, ракување и елиминација на амбалажата

Нема посебни препораки.

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ

NOVARTIS Pharma AG, Basel, Швајцарија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Ноември 2012

