

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Saxotin 50 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 50 mg vildagliptina.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Svaka tableta sadrži 47,82 mg laktoze (bezvodne).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijela do svijetložućkasta, okrugla (promjera 8 mm), ravna tableta sa zaobljenim rubovima. Na jednoj je strani utisnuta oznaka „NVR“, a na drugoj strani „FB“.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Saxotin je indiciran kao dodatak dijete i tjelovježbi radi poboljšanja glikemijske kontrole u odraslih sa šećernom bolešću tipa 2:

- kao monoterapija u bolesnika u kojih je metformin neprikladan zbog kontraindikacija ili nepodošenja.
- u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti, uključujući inzulin, kad oni ne pružaju dostatnu glikemijsku kontrolu (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1 za dostupne podatke o različitim kombinacijama).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Odrasli*

Kada se primjenjuje kao monoterapija, u kombinaciji s metforminom, u kombinaciji s tiazolidindionom, u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom, ili u kombinaciji s inzulinom (sa ili bez metformina), preporučena dnevna doza vildagliptina je 100 mg, primijenjena kao jedna doza od 50 mg ujutro i jedna doza od 50 mg navečer.

Kada se primjenjuje u dvojnjoj kombinaciji sa sulfonilurejom, preporučena doza vildagliptina iznosi 50 mg jedanput na dan, a daje se ujutro. U ovoj populaciji bolesnika, doza od 100 mg vildagliptina na dan nije bila učinkovitija od doze od 50 mg vildagliptina jedanput na dan.

Kada se primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom, niža doza sulfonilureje se može razmotriti kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

Ne preporučuju se doze veće od 100 mg.

Ako je bolesnik zaboravio uzeti dozu lijeka Saxotin, treba ju uzeti čim se sjeti. U istom se danu ne smije uzeti dvostruka doza lijeka.

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

#### *Dodatne informacije za posebne skupine bolesnika*

##### *Starije osobe (≥65 godina)*

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

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

##### *Oštećenje funkcije jetre*

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

##### *Pedijatrijska populacija*

Saxotin se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata ( $<18$  godina). Sigurnost i djelotvornost lijeka Saxotin u djece i adolescenata ( $<18$  godina) nisu još ustanovljene. Nema podataka u primjeni u djece (vidjeti također dio 5.1).

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

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

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Općenito

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

#### Oštećenje bubrega

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

#### Oštećenje funkcije jetre

Saxotin se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, uključujući bolesnike u kojih su ALT ili AST prije početka liječenja bili  $>3x$  vrijednosti GGN (vidjeti također dijelove 4.2 i 5.2).

#### Praćenje jetrenih enzima

Rijetko su bili prijavljeni slučajevi poremećaja jetrene funkcije (uključujući hepatitis). U tim slučajevima bolesnici su općenito bili bez simptoma i kliničkih posljedica, a testovi jetrene funkcije

su se vratili na normalu nakon prekida liječenja. Testove jetrene funkcije treba napraviti prije početka liječenja lijekom Saxotin kako bi se utvrdile početne vrijednosti. Jetrenu funkciju treba pratiti tijekom liječenja lijekom Saxotin u razmacima od tri mjeseca tijekom prve godine liječenja te povremeno nakon toga. Bolesnike u kojih se pojave povišene vrijednosti transaminaza treba pratiti provođenjem druge procjene jetrene funkcije s ciljem potvrđivanja nalaza te nakon toga kontrolirati čestim testovima jetrene funkcije sve dok se abnormalna(e) vrijednost(i) ne vrati(e) na normalu. Potraju li povišene vrijednosti AST-a ili ALT-a na razini 3x vrijednosti GGN-e ili većoj, preporučuje se prekinuti terapiju lijekom Saxotin.

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

Nakon prekida liječenja lijekom Saxotin i normalizacije testova jetrene funkcije ne smije se ponovno započeti primjena lijeka Saxotin.

#### Zatajivanje srca

Kliničko ispitivanje s vildagliptinom u bolesnika s NYHA funkcionalnom klasom I-III pokazalo je da liječenje vildagliptinom nije povezano s promjenom u funkciji lijeve klijetke ili pogoršanjem već postojećeg kongestivnog zatajenja srca (KZS), u usporedbi s placebom. Klinička iskustva u bolesnika s NYHA funkcionalnom klasom III, liječenih vildagliptinom, još uvijek su ograničena te se na temelju rezultata ne mogu donositi zaključci (vidjeti dio 5.1).

Ne postoji iskustvo s primjenom vildagliptina u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s IV. funkcijskim stupnjem prema NYHA pa se zbog toga primjena u tih bolesnika ne preporučuje.

#### Kožni poremećaji

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

#### Akutni pankreatitis

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

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

#### Hipoglikemija

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

Saxotin sadrži laktozu i natrij

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, totalnim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

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

inhibitori ili induktori tih enzima.

#### Kombinacija s pioglitazonom, metforminom i gliburidom

Rezultati ispitivanja provedenih s ovim oralnim antidijabeticima nisu pokazali klinički značajne farmakokinetičke interakcije.

#### Digoksin (Pgp supstrat), varfarin (CYP2C9 supstrat)

Klinička ispitivanja provedena na zdravim ispitanicima nisu pokazala klinički značajne farmakokinetičke interakcije. To, međutim, nije ustanovljeno u ciljnoj populaciji.

#### Kombinacija s amlodipinom, ramiprilom, valsartanom ili simvastatinom

Ispitivanja interakcija među lijekovima u zdravih ispitanika provedena su s amlodipinom, ramiprilom, valsartanom i simvastatinom. U ovim ispitivanjima nisu zapažene nikakve klinički značajne farmakokinetičke interakcije pri istodobnoj primjeni s vildagliptinom.

#### Kombinacija s ACE inhibitorima

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

Kao i drugi oralni antidijabetički lijekovi, određene djelatne tvari, uključujući tijazide, kortikosteroide, lijekove za liječenje štitnjače te simpatomimetike, mogu smanjiti hipoglikemijski učinak vildagliptina.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni vildagliptina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude. Zbog nedovoljno podataka u ljudi, Saxotin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

#### Dojenje

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

#### Plodnost

Nisu provedena ispitivanja o učinku lijeka Saxotin na plodnost u ljudi (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Podaci o sigurnosti dobiveni su na ukupno 5451 bolesnika koji su bili izloženi vildagliptinu u dnevnoj dozi od 100 mg (50 mg dvaput na dan) u randomiziranim dvostruko slijepim placebo kontroliranim ispitivanjima koja su trajala najmanje 12 tjedana. Od tih je bolesnika njih 4622 primalo vildagliptin kao monoterapiju, a 829 bolesnika je primalo placebo.

U ovim je ispitivanjima većina nuspojava bila blaga i prolazna te nije bilo potrebno prekidati liječenje. Nije utvrđena povezanost između nuspojava i dobi, etničke pripadnosti, trajanja izloženosti ili dnevne doze. Zabilježena je hipoglikemija u bolesnika koji su primali vildagliptin istovremeno sa sulfonilurejom i inzulinom. Zabilježen je rizik od razvoja akutnog pankreatitisa kod primjene vildagliptina (vidjeti dio 4.4).

### Tablični popis nuspojava

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

**Tablica 1 Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali vildagliptin kao monoterapiju ili dodatnu terapiju u kontroliranim kliničkim ispitivanjima i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet**

Klasifikacija organskih sustava - nuspojava	Učestalost
<b>Infekcije i infestacije</b>	
Nazofaringitis	Vrlo često
Infekcija gornjih dišnih puteva	Često
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Hipoglikemija	Manje često
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Omaglica	Često
Glavobolja	Često
Tremor	Često
<b>Poremećaji oka</b>	
Zamagljen vid	Često
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Konstipacija	Često
Mučnina	Često
Gastroezofagealna refluksna bolest	Često
Proljev	Često
Bol u abdomenu, uključujući gornji dio	Često
Povraćanje	Povraćanje
Flatulencija	Manje često
Pankreatitis	Rijetko
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Hepatitis	Nepoznato*
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Hiperhidroza	Često
Osip	Često
Svrbež	Često
Dermatitis	Često
Urtikarija	Manje često
Eksfolijativne i bulozne kožne lezije, uključujući bulozni pemfigoid	Nepoznato*
Kožni vaskulitis	Nepoznato*
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Artralgija	Često
Mijalgija	Često
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
Erektilna disfunkcija	Manje često
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Astenija	Često

<b>Klasifikacija organskih sustava - nuspojava</b>	<b>Učestalost</b>
Periferni edem	Često
Umor	Manje često
Zimica	Manje često
<b>Pretrage</b>	
Poremećeni rezultati testova jetrene funkcije	Manje često
Povećanje tjelesne težine	Manje često
* Temeljem iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.	

### Opis odabranih nuspojava

#### Oštećenje funkcije jetre

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

#### Angioedem

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

#### Hipoglikemija

Učestalost hipoglikemije je bila manje često kad se vildagliptin (0,4 %) koristio kao monoterapija u usporednim kontroliranim ispitivanjima monoterapije s aktivnim komparatorom ili placebo (0,2 %). Nisu zabilježeni teški ili ozbiljni događaji hipoglikemije. Kad se koristio kao dodatak metforminu, hipoglikemija se pojavila u 1 % bolesnika liječenih vildagliptinom i u 0,4 % bolesnika liječenih placebo. Kad je dodan pioglitazon, hipoglikemija se pojavila u 0,6 % bolesnika liječenih vildagliptinom i u 1,9 % bolesnika liječenih placebo. Kad je dodana sulfonilureja, hipoglikemija se pojavila u 1,2 % bolesnika liječenih vildagliptinom i u 0,6 % bolesnika liječenih placebo. Kad su dodani sulfonilureja i metformin, hipoglikemija se pojavila u 5,1 % bolesnika liječenih vildagliptinom i u 1,9 % bolesnika liječenih placebo. U bolesnika koji su uzimali vildagliptin u kombinaciji s inzulinom, incidencija hipoglikemije je bila 14 % za vildagliptin i 16 % za placebo.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

## **4.9 Predoziranje**

Informacije o predoziranju vildagliptinom su ograničene.

#### Simptomi

Informacije o mogućim simptomima predoziranja uzete su iz ispitivanja podnošljivosti povećanja doze u zdravih ispitanika koji su primali lijek Saxotin tijekom 10 dana. Pri dozi od 400 mg pojavila su se tri slučaja bolova u mišićima te pojedinačni slučajevi blage i prolazne parestezije, vrućice, edema i

prolazno povećanje razina lipaze. Pri dozi od 600 mg u jednog je ispitanika došlo do pojave edema stopala i šaka te porasta razina kreatin fosfokinaze (CPK), aspartat aminotransferaze (AST), C-reaktivnog proteina (CRP) i mioglobina. U druga je tri ispitanika došlo do pojave edema stopala, s parestezijom u dva slučaja. Nakon ukidanja ispitivanog lijeka, svi su se simptomi i abnormalne laboratorijske vrijednosti povukli bez liječenja.

#### Zbrinjavanje

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

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

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

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

#### Mehanizam djelovanja

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

#### Farmakodinamički učinci

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

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

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

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

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

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

antidijabeticima.

Sveukupno, vildagliptin je poboljšao kontrolu glikemije kada je davan kao monoterapija, ili kada je primjenjivan u kombinaciji s metforminom, sulfonilurejom te tiazolidindionom, što je u ishodu ispitivanja izmjereno klinički značajnim smanjenjima vrijednosti HbA1c u odnosu na početne vrijednosti (vidjeti Tablicu 8).

U kliničkim je ispitivanjima stupanj redukcije HbA1c s vildagliptinom bio veći u bolesnika s većom početnom vrijednosti HbA1c.

U dvostruko slijepom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna, vildagliptin (50 mg dvaput na dan) je smanjio početnu HbA1c vrijednost za -1% u usporedbi s -1,6% kod metformina (titriranog do 2 g/dan), pri čemu statistička ne-inferiornost nije postignuta. Bolesnici liječeni vildagliptinom prijavili su značajno niže incidencije gastrointestinalnih nuspojava u odnosu na one liječene metforminom.

U dvostruko slijepom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna, vildagliptin (50 mg dvaput na dan) je uspoređivan s roziglitazonom (8 mg jedanput na dan). Srednje vrijednosti sniženja bile su -1,20% za vildagliptin i -1,48% za roziglitazon u bolesnika sa srednjom početnom vrijednošću HbA1c od 8,7%. U bolesnika koji su primali roziglitazon došlo je do povećanja srednje vrijednosti tjelesne težine (+1,6 kg), dok oni koji su primali vildagliptin nisu dobili na tjelesnoj težini (-0,3 kg). Incidencija perifernog edema bila je niža u skupini koja je primala vildagliptin, nego u skupini koja je primala roziglitazon (2,1%, u odnosu na 4,1%).

U kliničkom ispitivanju koje je trajalo 2 godine, uspoređivan je vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s gliklazidom (do 320 mg/dan). Nakon dvije godine, srednje sniženje HbA1c bilo je -0,5% za vildagliptin i -0,6% za gliklazid, uz srednju početnu vrijednost HbA1c od 8,6%. Nije postignuta statistička neinferiornost. Vildagliptin je bio povezan s manje hipoglikemijskih događaja (0,7%) nego gliklazid (1,7%).

U ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna uspoređivao se vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s pioglitazonom (30 mg jedanput na dan) u bolesnika u kojih nije bila postignuta dovoljna kontrola metforminom (srednja dnevna doza: 2020 mg). Srednja sniženja HbA1c u odnosu na početnu vrijednost od 8,4% bila su -0,9% uz dodatak vildagliptina metforminu i -1,0% uz dodatak pioglitazona metforminu. Srednja vrijednost dobitka na težini od +1,9 kg bila je zapažena u bolesnika koji su primali pioglitazon kao dodatak metforminu u usporedbi s +0,3 kg u onih bolesnika koji su primali vildagliptin kao dodatak metforminu.

U kliničkom ispitivanju koje je trajalo 2 godine uspoređivan je vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s glimepiridom (do 6 mg/dan – srednja doza nakon 2 godine: 4,6 mg) u bolesnika liječenih metforminom (srednja dnevna doza: 1894 mg). Nakon 1 godine srednje vrijednosti sniženja HbA1c bila su -0,4% uz dodatak vildagliptina metforminu i -0,5% uz dodatak glimepirida metforminu, od početne srednje vrijednosti HbA1c od 7,3%. Promjena tjelesne težine uz vildagliptin bila je -0,2 kg u odnosu na +1,6 kg uz glimepirid. Incidencija hipoglikemije bila je značajno manja u skupini liječenih vildagliptinom (1,7%) nego u skupini liječenih glimepiridom (16,2%). Na kraju ispitivanja (2 godine) HbA1c je bio sličan početnim vrijednostima u obje skupine liječenih uz zadržane promjene tjelesne težine i razlike u hipoglikemiji.

U ispitivanju koje je trajalo 52 tjedna uspoređivao se vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s gliklazidom (srednja dnevna doza: 229,5 mg) u bolesnika u kojih nije bila postignuta dovoljna kontrola metforminom (početna doza metformina od 1928 mg/dan). Nakon 1 godine srednje vrijednosti sniženja HbA1c bila su -0,81% uz dodatak vildagliptina metforminu (srednja početna vrijednost HbA1c 8,4%) i -0,85% uz dodatak gliklazida metforminu (srednja početna vrijednost HbA1c 8,5%). Postignuta je statistički značajna ne-inferiornost (95% CI -0,11 – 0,20). Promjena tjelesne težine uz vildagliptin bila je +0,1 kg u usporedbi s dobitkom na težini od +1,4 kg uz gliklazid.

U ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna ocijenjena je djelotvornost fiksne kombinacije doza

vildagliptina i metformina (s postupnom titracijom doze do 50 mg/500 mg dva puta na dan ili 50 mg/1000 mg dva puta na dan) kao početne terapije u bolesnika koji do tada nisu primali lijekove za šećernu bolest. Kombinacija vildagliptin/metformin u dozi od 50 mg/1000 mg dva puta na dan snizila je HbA1c za -1,82%, kombinacija vildagliptin/metformin u dozi od 50 mg/500 mg dva puta na dan za -1,61%, metformin 1000 mg dva puta na dan za -1,36%, a vildagliptin 50 mg dva puta na dan za -1,09% od početne srednje vrijednosti HbA1c od 8,6%. Uočeno je veće sniženje HbA1c u bolesnika s početnom vrijednosti  $\geq 10,0\%$ .

24-tjedno multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje bilo je provedeno kako bi se ocijenio učinak terapije vildagliptinom od 50 mg jedanput na dan u usporedbi s placebom, u 515 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i umjerenim oštećenjem bubrega (N=294) ili teškim oštećenjem bubrega (N=221). 68,8% odnosno 80,5% bolesnika s umjerenim odnosno teškim oštećenjem bubrega bilo je liječeno inzulinom (srednja dnevna doza od 56 odnosno 51,6 jedinica) na početku. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega vildagliptin je značajno smanjio HbA1c u usporedbi s placebom (razlika od -0,53%) u odnosu na srednju početnu vrijednost od 7,9%. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, vildagliptin je značajno smanjio HbA1c u usporedbi s placebom (razlika od -0,56%) u odnosu na srednju početnu vrijednost od 7,7%.

24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje provedeno je u 318 bolesnika kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost primjene vildagliptina (50 mg dvaput na dan) u kombinaciji s metforminom ( $\geq 1500$  mg na dan) i glimepiridom ( $\geq 4$  mg na dan). Vildagliptin u kombinaciji s metforminom i glimepiridom značajno je snizio HbA1c u usporedbi s placebom. Srednja vrijednost sniženja, prilagođena s obzirom na placebo, od početne srednje vrijednosti HbA1c od 8,8% iznosila je -0,76%.

24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje provedeno je u 449 bolesnika kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost primjene vildagliptina (50 mg dvaput na dan) u kombinaciji sa stabilnom dozom bazalnog ili predmiješanog inzulina (srednja dnevna doza od 41 jedinice) uz istodobnu primjenu metformina (N=276) ili bez istodobne primjene metformina (N=173). Vildagliptin u kombinaciji s inzulinom značajno je snizio HbA1c u usporedbi s placebom. U sveukupnoj populaciji srednje sniženje, prilagođeno s obzirom na placebo, u odnosu na srednju početnu vrijednost HbA1c 8,8%, iznosilo je -0,72%. U podskupinama liječenim inzulinom sa ili bez istodobne primjene metformina, srednje sniženje HbA1c, prilagođeno s obzirom na placebo, bilo je -0,63% odnosno -0,84%. Incidencija hipoglikemije u ukupnoj populaciji bila je 8,4% u skupini liječenoj vildagliptinom odnosno 7,2% u skupini liječenoj placebom. U bolesnika koji su primali vildagliptin nije došlo do povećanja tjelesne težine (+0,2 kg), dok je u onih bolesnika koji su primali placebo došlo do smanjenja tjelesne težine (-0,7 kg).

U drugom 24-tjednom ispitivanju s bolesnicima s uznapredovalom šećernom bolešću tipa 2 u kojih terapijom inzulinom nije postignuta odgovarajuća kontrola (prosječna doza inzulina kratkog ili dugog djelovanja 80 IU/dan), srednje sniženje HbA1c kad je vildagliptin (50 mg dvaput na dan) bio pridodan inzulinu bilo je statistički značajno veće nego kad je inzulinu bio pridodan placebo (0,5% u odnosu na 0,2%). Incidencija hipoglikemije bila je niža u skupini liječenoj vildagliptinom nego u skupini liječenoj placebom (22,9% u odnosu na 29,6%).

Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje u trajanju od 52 tjedna provedeno je u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kongestivnim zatajenjem srca (NYHA funkcionalna klasa I-III) da bi se ocijenio učinak vildagliptina 50 mg dvaput na dan (N=128) u usporedbi s placebom (N=126) na ejectivesku frakciju lijeve klijetke (eng. *left-ventricular ejection fraction*, LVEF). Vildagliptin nije bio povezan s promjenom u funkciji lijeve klijetke ili pogoršanjem već postojećeg KZS-a. Procijenjeni kardiovaskularni događaji bili su općenito uravnoteženi. Bilo je više srčanih događaja u bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klase III liječenih vildagliptinom u usporedbi s placebom. Međutim, postojale su nejednakosti u početnom kardiovaskularnom riziku u korist placeba, a broj događaja bio je nizak, što onemogućuje čvrste zaključke. Vildagliptin je značajno smanjio HbA1c u usporedbi s placebom (razlika 0,6%) od srednje početne vrijednosti od 7,8% nakon 16 tjedana. U

podskupini s NYHA klasom III, smanjenje HbA1c u usporedbi s placebom bilo je manje (razlika 0,3%), ali taj je zaključak ograničen malim brojem bolesnika (n=44). Incidencija hipoglikemije u cjelokupnoj populaciji bila je 4,7% u skupini koja je primala vildagliptin i 5,6% u skupini koja je primala placebo.

Petogodišnje multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje (VERIFY) provedeno je u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 radi ocjenjivanja učinka rane kombinirane terapije vildagliptinom i metforminom (N = 998) u odnosu na standard liječenja, tj. inicijalnu monoterapiju metforminom nakon koje slijedi kombinacija s vildagliptinom (skupina sa sekvencijskom terapijom) (N = 1003) u novodijagnosticiranih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Kombinirani režim s vildagliptinom 50 mg dvaput na dan plus metformin rezultirao je statistički i klinički značajnim relativnim smanjenjem hazarda za „vrijeme do potvrđenog neuspjeha početnog liječenja” (HbA1c vrijednost  $\geq 7\%$ ) u odnosu na monoterapiju metforminom u prethodno neliječenih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 tijekom 5-godišnjeg trajanja ispitivanja (HR [95%CI]: 0,51 [0,45; 0,58];  $p < 0,001$ ). Incidencija neuspjeha početnog liječenja (HbA1c vrijednost  $\geq 7\%$ ) bila je 429 (43,6%) bolesnika u skupini s ranom kombiniranom terapijom i 614 (62,1%) bolesnika u skupini sa sekvencijskom terapijom.

#### Kardiovaskularni rizik

Provedena je meta-analiza neovisno i prospektivno utvrđenih kardiovaskularnih događaja iz 37 kliničkih ispitivanja faze III i IV s monoterapijom i kombiniranom terapijom, trajanja do više od 2 godine (srednja izloženost 50 tjedana za vildagliptin i 49 tjedana za komparatore) koja je pokazala da liječenje vildagliptinom nije bilo povezano s povećanjem kardiovaskularnog rizika u usporedbi s komparatorima. Kompozitna mjera ishoda utvrđenih velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (eng. *major adverse cardiovascular events*, MACE), koja uključuje akutni infarkt miokarda, moždani udar ili kardiovaskularnu smrt, bila je slična za vildagliptin u usporedbi s kombiniranim aktivnim i placebo komparatorima [omjer rizika po Mantel–Haenszelovj metodi (M-H RR) 0,82 (95% interval pouzdanosti 0,61-1,11)]. MACE se javio u 83 od 9599 (0,86%) bolesnika liječenih vildagliptinom i u 85 od 7102 (1,20%) bolesnika liječenih komparatorom. Ocjena svake pojedinačne MACE komponente pokazala je da nema povećanog rizika (sličan M-H RR). Potvrđeni događaji zatajenja srca, definirani kao zatajenje srca koje zahtijeva hospitalizaciju ili nova pojava zatajenja srca, bili su prijavljeni u 41 (0,43%) bolesnika liječenih vildagliptinom i 32 (0,45%) bolesnika liječena komparatorom s M-H RR 1,08 (95% interval pouzdanosti 0,68-1,70).

**Tablica 2 Ključni rezultati djelotvornosti vildagliptina u placebo kontroliranim ispitivanjima monoterapije i u ispitivanjima kombinirane terapije kao dodatak drugom lijeku (primarna djelotvornost u populaciji svih randomiziranih ispitanika)**

Ispitivanja monoterapije kontrolirane placebom	Srednja početna vrijednost HbA1c (%)	Srednja promjena od početne vrijednosti za HbA1c (%) u 24. tjednu	Placebo korigirana srednja promjena vrijednosti HbA1c (%) u 24. tjednu (95%CI)
Ispitivanje 2301: vildagliptin 50 mg dvaput na dan (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Ispitivanje 2384: vildagliptin 50 mg dvaput na dan (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
		* $p < 0,05$ u usporedbi naspram placeba	
<b>Ispitivanja vildagliptina kao Dodatne terapije/kombinacije lijekova</b>			
Vildagliptin 50 mg dvaput na dan + metformin (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)

Vildagliptin 50 mg na dan + glimepirid (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg dvaput na dan + pioglitazon (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg dvaput na dan + metformin + glimepiridin (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p<0,05 u usporedbi naspram placebo + komparator			

### Pedijatrijska populacija

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

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

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

### Distribucija

Vežanje vildagliptina na proteine plazme je nisko (9,3%) i vildagliptin se jednako raspodjeljuje između plazme i eritrocita. Srednji volumen distribucije vildagliptina u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene ( $V_{ss}$ ) je 71 litra, što upućuje na ekstravaskularnu raspodjelu.

### Biotransformacija

Glavni put eliminacije vildagliptina u ljudi je metaboliziranje, na koje otpada 69% doze. Glavni metabolit (LAY 151) je farmakološki neaktivan i produkt je hidrolize cijano dijela molekule, na što otpada 57% doze, nakon čega slijedi glukuronid (BQS867) i produkt hidrolize amida (4% doze). *In vitro* podaci na humanim bubrežnim mikrosomima navode na zaključak da bubrežni metaboliti mogu biti jedan od glavnih organa koji doprinosi hidrolizi vildagliptina u njegov glavni neaktivni metabolit, LAY151. Na osnovu *in vivo* ispitivanja u kojem su korišteni štakori s manjkom DPP-4 otkriveno je da DPP-4 djelomično doprinosi hidrolizi vildagliptina. Vildagliptin se ne metabolizira enzimima CYP 450 do bilo kojeg mjerljivog opsega. Zbog toga se ne očekuje da na metabolički klirens vildagliptina utječe istodobna primjena lijekova koji su inhibitori i/ili induktori CYP 450. Studije *in vitro* pokazale su da vildagliptin ne inhibira/inducira CYP 450 enzime. Zbog toga nije vjerojatno da će vildagliptin utjecati na metabolički klirens istodobno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju putem CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ili CYP 3A4/5.

### Eliminacija

Nakon peroralne primjene [ $^{14}C$ ] vildagliptina oko 85% doze se izlučuje u mokraću, a 15% doze pronađeno je u stolici. Nakon peroralne primjene 23% doze izlučuje se putem bubrega kao nepromijenjeni vildagliptin. Nakon intravenske primjene u zdravih ispitanika ukupni plazmatski i bubrežni klirens vildagliptina je 41, odnosno 13 l/h. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije nakon intravenske primjene iznosi oko 2 sata. Poluvrijeme eliminacije nakon peroralne primjene iznosi oko 3 sata.

### Linearnost/nelinearnost

$C_{max}$  vildagliptina i površina ispod krivulja koncentracija - vrijeme (AUC) povećali su se približno proporcionalno dozi unutar terapijskog raspona doza.

## Svojstva u posebnim skupinama bolesnika

### *Spol*

U farmakokinetici vildagliptina nisu zapažene klinički značajne razlike između zdravih ispitanika muškog i ženskog spola unutar širokog raspona dobi i indeksa tjelesne mase (BMI). Spol ne utječe na inhibiciju DPP-4 vildagliptinom.

### *Starije osobe*

U zdravih starijih ispitanika ( $\geq 70$  godina) ukupna izloženost vildagliptinu (100 mg jedanput na dan) bila je povećana za 32%, uz 18%-tni porast vršne koncentracije u plazmi u usporedbi s mladim zdravim ispitanicima (18-40 godina). Ove se promjene, međutim, ne smatraju klinički značajnim. Dob ne utječe na inhibiciju DPP-4 vildagliptinom.

### *Oštećenje jetre*

Utjecaj oštećene jetrene funkcije na farmakokinetiku vildagliptina ispitivan je u bolesnika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem jetre, na temelju bodova prema Child-Pugh klasifikaciji (u rasponu od 6 za blagi do 12 za teški oblik) u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Izloženost vildagliptinu nakon jednokratne doze u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetre bila je smanjena (20%, odnosno 8%), dok je izloženost vildagliptinu u bolesnika s teškim oštećenjem bila povećana za 22%.

Maksimalna promjena (porast ili smanjenje) izloženosti vildagliptinu iznosi ~30%, što se ne smatra klinički značajnim. Između težine bolesti jetre i promjena u izloženosti vildagliptinu nije bilo korelacije.

### *Oštećenje bubrega*

Otvoreno ispitivanje s višestrukim dozama bilo je provedeno kako bi se ocijenila farmakokinetika niže terapijske doze vildagliptina (50 mg jedanput na dan) u bolesnika s različitim stupnjevima kroničnog oštećenja bubrega definiranog klirensom kreatinina (blago: 50 do  $< 80$  ml/min, umjereni: 30 do  $< 50$  ml/min i teško:  $< 30$  ml/min) u usporedbi s normalnim zdravim ispitanicima kontrolne skupine. AUC vildagliptina povećao se u prosjeku 1,4; 1,7 odnosno 2 puta u bolesnika s blagim, umjerenim, odnosno teškim oštećenjem bubrega, u usporedbi s normalnim zdravim ispitanicima. AUC metabolita LAY151 i BQS867 povećao se u prosjeku oko 1,5; 3 odnosno 7 puta u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem bubrega. Ograničeni podaci dobiveni od bolesnika koji su u završnoj fazi bubrežne bolesti upućuju da je izloženost vildagliptinu slična onoj u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega. Koncentracije LAY151 bile su otprilike 2-3 puta više nego u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

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

### *Etnička skupina*

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

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Zastoji intrakardijalnog provođenja impulsa zapaženi su u pasa, pri čemu doza koja ne izaziva učinak iznosi 15 mg/kg (7-struka izloženost u ljudi na temelju  $C_{max}$ ).

U štakora i miševa zapaženo je nakupljanje pjenastih alveolarnih makrofaga u plućima. U štakora je doza bez učinka bila 25 mg/kg (5-struka izloženost u ljudi na temelju AUC-a), a u miševa 750 mg/kg (142-struka izloženost u ljudi).

Gastrointestinalni simptomi, osobito mekana stolica, sluzava stolica, proljev i pri višim dozama, krv u stolici zapaženi su u pasa. Nije ustanovljena doza koja ne izaziva učinak.

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

Ispitivanje plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u štakora nije pokazalo da dolazi do oštećenja plodnosti, reproduktivne sposobnosti ili ranog embrionalnog razvoja zbog vildagliptina. Embrio-fetalna toksičnost je ispitivana u štakora i kunića. Povećana incidencija valovitih rebra zapažena je u štakora, a povezana je sa smanjenim parametrima tjelesne težine majke, pri čemu doza koja ne izaziva učinak iznosi 75 mg/kg (10-struka izloženost u ljudi). U kunića su smanjena težina fetusa i promjene na skeletu, koje upućuju na zastoje u razvoju, bile zapažene samo u prisutnosti teške toksičnosti po majku, pri čemu doza bez učinka iznosi 50 mg/kg (9-struka izloženost u ljudi). Na štakorima je provedena studija prenatalnog i postnatalnog razvoja. Učinci su zapaženi samo u vezi s toksičnošću po majku pri  $\geq 150$  mg/kg, a uključivali su prolazno smanjenje tjelesne težine i smanjenu motoričku aktivnost u generaciji F1.

Dvogodišnje ispitivanje kancerogenosti provedeno je na štakorima s oralnim dozama do 900 mg/kg (oko 200 puta veća izloženost od izloženosti u ljudi pri maksimalno preporučenoj dozi). Nisu zapažena povećanja incidencije tumora koja bi se mogla pripisati vildagliptinu. Druga je dvogodišnja studija kancerogenosti provedena na miševima s oralnim dozama do 1000 mg/kg. Zapažena je povećana incidencija adenokarcinoma dojke, pri čemu doza bez učinka iznosi 500 mg/kg (59-struka izloženost u ljudi) i hemangiosarkoma, pri čemu doza bez učinka iznosi 100 mg/kg (16-struka izloženost u ljudi). Smatra se da povećana incidencija tih tumora u miševa ne predstavlja značajan rizik za ljude na temelju nepostojanja genotoksičnosti vildagliptina i njegovog glavnog metabolita, zbog pojave tumora samo u jedne vrste te velikih omjera sustavne izloženosti kod kojih su tumori zapaženi.

U toksikološkom ispitivanju u trajanju od 13 tjedana u cynomolgus majmuna zabilježene su kožne lezije pri dozama  $\geq 5$  mg/kg/dan. Bile su dosljedno smještene na ekstremitetima (šake, stopala, uši i rep). Pri dozi od 5 mg/kg/dan (otprilike odgovara AUC izloženosti u ljudi pri dozi od 100 mg), zapaženi su samo mjehurići. Oni su bili reverzibilni unatoč nastavljenom liječenju te nisu bili povezani s histopatološkim abnormalnostima. Ljuskanje kože, ljuštenje kože, kraste i rane na repu s histopatološkim promjenama koje su bile s time povezane, zabilježene su kod doza  $\geq 20$  mg/kg/dan (približno 3-struko veća od AUC izloženosti u ljudi nakon izlaganja dozi od 100 mg). Nekrotične lezije repa zapažene su pri dozi  $\geq 80$  mg/kg/dan. Kožne lezije nisu bile reverzibilne u majmuna liječenih dozom od 160 mg/kg/dan tijekom 4-tjednog razdoblja oporavka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

laktoza, bezvodna  
celuloza, mikrokristalična  
natrijev škroboglikolat (vrste A)  
magnezijev stearat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminij/Aluminij (PA/Alu/PVC/Alu) blister.

Dostupno u pakiranjima koja sadrže 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 ili 336 tableta i u višestrukim pakiranjima koja sadrže 336 (3 pakiranja od 112) tableta.  
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

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

HR-H-032012922

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

02. lipnja 2017./-

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

11. 6. 2023.