SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Glypvilo®, 50 mg, tablete
INN: vildagliptin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.
Bele ili skoro bele, okrugle tablete, zaobljenih ivica, prečnika 8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Glypvilo je indikovan kao dodatak dijeti i fizičkoj aktivnosti radi bolje kontrole glikemije kod odraslih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2:

- kao monoterapija kod pacijenata kod kojih se metformin ne može upotrebljavati zbog kontraindikacija ili netolerancije;
- u kombinaciji sa drugim lekovima za terapiju dijabetesa, uključujući i insulin, a kada se datim lekovima ne postiže odgovarajuća kontrola glikemije (videti odeljke 4.4, 4.5 i 5.1 za dostupne podatke o različitim kombinacijama).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli
Kada se koristi kao monoterapija, u kombinaciji sa metforminom, u kombinaciji sa tiazolidindionom, u kombinaciji sa metforminom i derivatima sulfoniluree, ili u kombinaciji sa insulinom (sa ili bez metformina), preporučena dnevna doza vildagliptina je 100 mg, primenjeno kao jedna doza od 50 mg ujutro, i jedna doza od 50 mg uveče.

Kada se koristi u dvojnoj kombinacii sa derivatima sulfoniluree, preporučena doza vildagliptina je 50 mg jednom dnevno i uzima se ujutro. U ovoj grupi pacijenata, primena 100 mg vildagliptina dnevno nije efektivnije od primene 50 mg vildagliptina jednom dnevno.

Kada se primenjuje u kombinaciji sa derivatima sulfoniluree, potrebno je razmotriti smanjenje doze derivata sulfoniluree kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

Ne preporučuju se doze veće od 100 mg.

Ako se propusti doza leka Glypvilo, pacijent je treba uzeti čim se seti. Ne sme se uzimati dupla doza u istom danu.

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

Dodatne informacije kod posebnih populacija

Starije osobe (≥ 65 godina)
Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (videti odeljke 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebno prilagođavanje doze leka kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥ 50 mL/min). Kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega ili sa terminalnim stadijumom bolesti bubrega (engl. *end-stage renal disease*, ESRD), preporučena doza leka Glypvilo je 50 mg jednom dnevno (videti odeljke 4.4, 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Lek Glypvilo ne treba primenjivati kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, uključujući i pacijente koji su pre započinjanja terapije imali tri puta veće vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) od gornje granice normalnih vrednosti (engl. *upper limit of normal*, ULN) (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija
Ne preporučuje se primena leka Glypvilo kod dece i adolescenata (< 18 godina). Bezbednost i efikasnost primene leka Glypvilo kod dece i adolescenata (<18 godina) nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka (videti odeljak 5.1).

Način primene
Oralna upotreba.
Lek Glypvilo se može uzimati sa hranom ili bez nje (videti odeljak 5.2).

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšta
Lek Glypvilo nije zamena za insulin kod pacijenata kojima je neophodan insulin. Lek Glypvilo ne treba upotrebljavati kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 1 ili za terapiju dijabetesne ketoacidoze.

Oštećenje funkcije bubrega
Postoji ograničeno iskustvo sa primenom leka kod pacijenata sa ESRD koji su na hemodijalizi. Zbog toga se preporučuje oprez prilikom upotrebe leka Glypvilo kod ovih pacijenata (videti takođe odeljke 4.2, 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Lek Glypvilo ne treba upotrebljavati kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, uključujući i pacijente koji su pre započinjanja terapije imali izmerene vrednosti ALT ili AST 3 puta veće od gornje granice normalnih vrednosti (videti takođe odeljke 4.2 i 5.2).

Praćenje enzima jetre
Prijavljeni su retki slučajevi poremećaja funkcije jetre (uključujući hepatitis). U ovim slučajevima, pacijenti su uglavnom bili bez simptoma i kliničkih sekvela, a rezultati ispitivanja funkcije jetre su se vratili na referentne vrednosti posle prekida terapije. Testove funkcije jetre treba sprovesti pre početka terapije lekom Glypvilo da bi se utvrdile početne vrednosti kod pacijenta. Testove funkcije jetre treba pratiti tokom terapije lekom Glypvilo u vremenskim intervalima od 3 meseca tokom prve godine terapije, a nakon toga povremeno. Kod pacijenata kod kojih dođe do povećanja vrednosti transaminaza treba utvrditi drugu

procenu funkcije jetre, da bi se potvrdio nalaz, i nakon toga, treba češće raditi testove funkcije jetre, dok se vrednosti ne vrate na referentne. Ukoliko se povećanje vrednosti AST ili ALT koje je trostruko veće od referentnih vrednosti ili veće održava, preporučuje se obustava terapije lekom Glypvilo.

Pacijenti kod kojih se javi žutica ili drugi znaci koji ukazuju na poremećaje funkcije jetre treba da prestanu sa primenom leka Glypvilo.

Nakon obustavljanja terapije lekom Glypvilo i normalizacije testova funkcije jetre (engl. *liver function tests,* LFT), terapiju lekom Glypvilo ne treba ponovo započinjati.

Insuficijencija srca
Klinička studija vildagliptina kod pacijenata sa NYHA (engl. *New York Heart Association*) funkcionalnom klasom I-III pokazala je da terapija vildagliptinom nije povezana sa promenama funkcije leve komore ili pogoršanjem prethodne kongestivne srčane insuficijencije (KSI) u odnosu na placebo. Klinička iskustva kod pacijenata sa NYHA funkcionalnom klasom III, lečenih vildagliptinom, su još uvek ograničena te se na temelju tih rezultata ne mogu donositi zaključci (videti odeljak 5.1).

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

Poremećaji kože
Lezije na koži, uključujući plikove i ulceracije, zabeležene na ekstremitetima majmuna, prijavljene su u pretkliničkim toksikološkim studijama (videti odeljak 5.3). Iako nisu primećene lezije na koži u povećanoj incidenci u klničkim studijama, postoje ograničena iskustva kod pacijenata sa dijabetesom koji su imali komplikacije na koži. Dodatno, nakon stavljanja leka u promet prijavljeni su slučajevi buloznih i eksfolijativnih lezija na koži. Zbog toga, kako bi se održala rutina u nezi pacijenata sa dijabetesom, preporučuje se praćenje promena na koži, kao što su plikovi i ulceracije.

Akutni pankreatitis
Primena vildagliptina je povezana sa rizikom od pojave akutnog pankreatitisa. Pacijente treba obavestiti o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa.

Ako postoji sumnja na pankreatitis, primenu vildagliptina treba obustaviti; ukoliko se dijagnostikuje akutni pankreatitis, vildagliptin ne treba ponovo upotrebljavati. Potreban je oprez kod pacijenata sa prethodnim akutnim pankreatitisom.

Hipoglikemija
Poznato je da derivati sulfoniluree mogu uzrokovati hipoglikemiju. Pacijenti koji uzimaju vildagliptin u kombinaciji sa derivatima sulfoniluree mogu biti izloženi riziku od nastanka hipoglikemije. Zato, je potrebno razmotriti smanjenje doze derivata sulfonileree da bi se smanjio rizik od nastanka hipoglikemije.

Pomoćne supstance
Lek Glypvilo sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, odnosno suštinski je „bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Vildagliptin ima nizak potencijal za interakcije sa lekovima koji se istovremeno primenjuju. Pošto vildagliptin nije supstrat enzima citohroma P (CYP) 450 i nema inhibitorna niti induktivna dejstva na enzime CYP 450, mala je verovatnoća da će interagovati sa aktivnim supstancama koje su supstrati, inhibitori ili induktori ovih enzima.

Kombinacija sa pioglitazonom, metforminom i gliburidom
Rezultati studija sprovedenih sa ovim oralnim antidijabeticima nisu pokazali klinički relevantne farmakokinetičke interakcije.

Digoksin (Pgp supstrat), varfarin (CYP2C9 supstrat)
Kliničke studije sprovedene kod zdravih dobrovoljaca nisu pokazale klinički relevantne farmakokinetičke interakcije. Međutim, ovo nije potvrđeno u ciljnoj populaciji.

Kombinacija sa amlodipinom, ramiprilom, valsartanom ili simvastatinom
Studije interakcije sa drugim lekovima kod zdravih dobrovoljaca sprovedene su sa amlodipinom, ramiprilom, valsartanom i simvastatinom. U ovim studijama, nisu zabeležene klinički relevantne farmakokinetičke interakcije nakon istovremene primene sa vildagliptinom.

Kombinacija sa ACE inhibitorima
Može biti povećan rizik od angioedema kod pacijenata na istovremenoj terapiji ACE inhibitorima (videti odeljak 4.8).

Kao što je to slučaj sa ostalim oralnim antidijabeticima, hipoglikemijsko dejstvo vildagliptina može biti smanjeno određenim aktivnim supstancama, uključujući tiazide, kortikosteroide, lekove za lečenje bolesti štitne žlezde i simpatomimetike.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema odgovarajućih podataka o primeni vildagliptina kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost sa primenom velikih doza (videti odeljak 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude. Zbog nedovoljno podataka o primeni leka kod ljudi, lek Glypvilo ne treba uzimati tokom trudnoće.

Dojenje
Nije poznato da li se vildagliptin izlučuje u majčino mleko. Studijama na životinjama je pokazano da se vildagliptin izlučuje u mleko. Lek Glypvilo ne treba uzimati tokom dojenja.

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila
Podaci o bezbednosti dobijeni su od ukupno 5451 pacijenata koji su bili izloženi vildagliptinu u dnevnoj dozi 100 mg (50 mg dva puta dnevno) u randomizovanim dvostruko slepim placebom kontrolisanim ispitivanjima koja su trajala najmanje 12 nedelja. Od ovih pacijenata, 4622 pacijenata je primalo vildagliptin kao monoterapiju i 829 pacijenata je primalo placebo.

U ovim je ispitivanjima većina neželjenih dejstava je bila blaga i prolazna, te nije bilo potrebno prekidati terapiju. Nije utvrđena povezanost između neželjenih reakcija i životnog doba, etničke pripadnosti, trajanja izloženosti leku ili dnevne doze. Prijavljena je hipoglikemija kod pacijenata koji su primali vildagliptin istovremeno sa derivatima sulfoniluree i insulinom. Zabeležen je rizik od razvoja akutnog pankreatitisa kod primene vildagliptina (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija
Neželjene reakcije prijavljene kod pacijenata koji su uzimali vildagliptin u dvostruko-slepim studijama kao monoterapiju i kao dodatnu terapiju navedene su u nastavku za svaku indikaciju prema klasi sistema organa i apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definisane kao: veoma često (≥1/10), često (≥1/100 do <1/10), povremeno (≥1/1000 do <1/100), retko (≥1/10000 do <1/1000), veoma retko (<1/10000), nepoznato (ne

može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1 Neželjene reakcije prijavljene kod pacijenata koji su primali vildagliptin kao monoterapiju ili kao dodatnu terapiju u kontrolisanim kliničkim studijama i iz iskustva nakon stavljanja leka u promet

Klasa sistema organa – neželjena reakcija	**Učestalost**
Infekcije i infestacije	
Nazofaringitis	Veoma često
Infekcije gornjih disajnih puteva	Često
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Hipoglikemija	Povremeno
Poremećaj nervnog sistema	
Vrtoglavica	Često
Glavobolja	Često
Tremor	Često
Poremećaji oka	
Zamagljen vid	Često
Gastrointestinalni poremećaji	
Konstipacija	Često
Mučnina	Često
Gastro-ezofagealna refluksna bolest	Često
Dijareja	Često
Bol u abdomen, uključujući gornji deo	Često
Povraćanje	Često
Nadutost	Povremeno
Pankreatitis	Retko
Hepatobilijarni poremećaji	
Hepatitis	Nepoznato*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Hiperhidroza	Često
Osip	Često
Svrab kože	Često
Dermatitis	Često
Urtikarija	Povremeno
Eksfolijativne i bulozne lezije na koži, uključujući bulozni pemfigoid	Nepoznato*
Vaskulitis kože	Nepoznato*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Artralgija	Često
Mijalgija	Često
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Poremećaj erektilne funkcije	Povremeno
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Slabost	Često
Periferni edem	Često
Zamor	Povremeno
Jeza	Povremeno
Ispitivanja	
Poremećaj vrednosti u testovima funkcije jetre	Povremeno
Povećanje telesne mase	Povremeno
* Na osnovu iskustva nakon stavljanja leka u promet	

Opis odabranih neželjenih reakcija

Oštećenje funkcije jetre
Zabeleženi su retki slučajevi poremećaja funkcije jetre (uključujući hepatitis). U ovim slučajevima, pacijenti su uglavnom bili bez simptoma i kliničkih posledica, a funkcija jetre se vratila na normalnu nakon prekida terapije. Prema podacima iz kontrolisanih ispitivanja monoterapije i ispitivanja leka kao dodatne terapije u trajanju do 24 nedelje, incidenca povećanja vrednosti ALT i AST ≥ 3x ULN (klasifikovano kao prisutnost u najmanje 2 uzastopna merenja ili na završnoj poseti tokom terapije) bila je 0,2% za 50 mg vildagliptina jednom dnevno, 0,3% za 50 mg vildagliptina dva puta dnevno i 0,2% za sve komparatore. Ovo povećanje vrednosti transaminaza bilo je uglavnom asimptomatsko, neprogresivne prirode i nije bilo povezano sa holestazom ili žuticom.

Angioedem
Kod pacijenata lečenih vildagliptinom prijavljeni su retki slučajevi angioedema sa sličnom stopom učestalosti kao u kontrolnim grupama. Većina slučajeva je prijavljena kada je vildagliptin primenjivan u kombinaciji sa inhibitorom angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitor). Većina događaja je bila blagog intenziteta i povukla se tokom daljeg lečenja vildagliptinom.

Hipoglikemija
Učestalost hipoglikemije je bila povremena kad se vildagliptin (0,4 %) koristio kao monoterapija u poredbenim kontrolisanim ispitivanjima monoterapije sa aktivnim komparatorom ili placebom (0,2 %). Nisu zabeleženi teški ili ozbiljni događaji hipoglikemije. Kad se koristio kao dodatak metforminu, hipoglikemija se pojavila kod 1 % pacijenata lečenih vildagliptinom i kod 0,4 % pacijenata lečenih placebom. Kad je dodat pioglitazon, hipoglikemija se pojavila kod 0,6 % pacijenata lečenih vildagliptinom i kod 1,9 % pacijenata lečenih placebom. Kad je dodat derivat sulfoniluree, hipoglikemija se pojavila kod 1,2 % pacijenata lečenih vildagliptinom i kod 0,6 % pacijenata lečenih placebom. Kad su dodati derivati sulfoniluree i metformin, hipoglikemija se pojavila kod 5,1 % pacijenata lečenih vildagliptinom i kod 1,9 % pacijenata lečenih placebom. Kod pacijenata koji su uzimali vildagliptin u kombinaciji sa insulinom, incidencija hipoglikemije je bila 14 % za vildagliptin i 16 % za placebo.

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Podaci koji se tiču predoziranja vildagliptinom su ograničeni.

Simptomi
Informacije o mogućim simptomima predoziranja su uzete iz studije tolerancije rastućih doza sa zdravim ispitanicima koji su uzimali vildagliptin tokom 10 dana. Sa dozama od 400 mg prijavljena su tri slučaja bola u mišićima, i pojedinačni slučajevi blage i prolazne parestezije, povišene telesne temperature, edema i prolaznog povećanja vrednosti lipaza u krvi. Sa dozama vildagliptina od 600 mg, kod jednog ispitanika zabeležen je edem stopala i šaka, povećane vrednosti kreatinin fosfokinaze (engl. *creatine phosphokinase,* CPK), aspartat aminotransferaze (AST), C-reaktivnog proteina (CRP) i mioglobina. Tri ostala ispitanika su prijavila edem stopala, pri čemu je i parestezija bila prisutna kod dva ispitanika. Svi simptomi i poremećaji laboratorijskih vrednosti su se normalizovali bez lečenja nakon prekida studije sa lekom.

Terapija
U slučaju predoziranja, preporučuje se suportivna terapija. Vildagliptin se ne može ukloniti iz organizma hemodijalizom. Ipak, glavni hidrolitički metabolit (LAY 151) se može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu (antidijabetici); inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4)

ATC šifra: A10BH02

Vildagliptin, pripadnik klase lekova poznatih pod nazivom „stimulatori funkcije Langerhansovih ostrvaca", je snažan i selektivan inhibitor dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4).

Mehanizam dejstva
Primena vildagliptina dovodi do brze i kompletne inhibicije aktivnosti DPP-4, dovodeći do povećanja endogenih koncentracija inkretinskih hormona GLP-1 (peptid sličan glukagonu 1) i GIP (glukozo-zavisni insulinotropni polipeptid) našte i postprandijalno.

Farmakodinamsko dejstvo
Povećanjem endogenih koncentracija ovih inkretinskih hormona, vildagliptin pojačava osetljivost beta-ćelija pankreasa na glukozu, dovodeći do poboljšane glukozo-zavisne sekrecije insulina. Lečenje sa 50-100 mg vildagliptina dnevno kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 znatno poboljšava funkciju markera beta-ćelija uključujući HOMA-β (engl. *Homeostasis Model Assessment*, β), odnos proinsulina prema insulinu i parametre odgovora beta-ćelija iz često uzorkovanog testa tolerancije na obrok. Kod ispitanika koji nemaju dijabetes (normalna glikemija), vildagliptin ne stimuliše sekreciju insulina ili smanivanje koncentracije glukoze.

Povećanjem koncentracije endogenog GLP-1, vildagliptin takođe pojačava osetljivost alfa-ćelija na glukozu, dovodeći do sekrecije glukagona koja je više glukozo-odgovarajuća.

Pojačano povećanje insulin/glukagon odnosa tokom hiperglikemije nastale zbog povećanih koncentracija inkretinskih hormona i pada hepatičke produkcije glukoze našte ili postprandijalno, dovodi do smanjivanja glikemije.

Poznata dejstva povećenih vrednosti GLP-1 koji dovode do odloženog pražnjenja želuca, nisu zabeleženi kod terapije vildagliptinom.

Klinička efikasnost i bezbednost

Više od 15000 pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 učestvovalo je u dvostruko-slepim placebo- ili aktivno kontrolisanim kliničkim studijama tokom više od 2 godine trajanja terapije. U ovim studijama, vildagliptin je uzimalo više od 9000 pacijenata sa dnevnom dozom od 50 mg jednom dnevno, 50 mg dva puta dnevno ili 100 mg jednom dnevno. Više od 5000 muškaraca i više od 4000 žena je dobilo 50 mg ili 100 mg vildagliptina dnevno.Više od 1900 pacijenata koji su uzimali 50 mg vildagliptina jednom dnevno ili 100 mg dnevno bili su ≥65 godina starosti. U ovim studijama vildagliptin je primenjen kao monoterapija kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2, koji nisu uzimali lekove ili je dat u kombinaciji kod pacijenata sa neodgovarajućom kontrolom ostvarenom drugim lekovima za terapiju dijabetesa.

Sveukupno, vildagliptin poboljšava kontrolu glikemije kada se primenjuje kao monoterapija ili kada se koristi u kombinaciji sa metforminom, derivatima sulfoniluree i tiazolidindionom, mereno prema klinički značajnom smanjenju HbA_{1c} od početnih vrednosti do parametara u studiji (videti Tabelu 2).

U kliničkim ispitivanjima, amplituda smanjenja HbA1c sa vildagliptinom bila je veća kod pacijenata sa većim početnim vrednostima HbA_{1c}.

U 52-nedeljnoj dvostruko-slepoj kontrolisanoj studiji, vildagliptin (50 mg dvaput dnevno) je smanjio početne vrednosti HbA_{1c} za -1% u odnosu na -1,6% sa metforminom (titrirano do 2g/dnevno), statistička ne-inferiornost nije postignuta. Pacijenti na terapiji vildagliptinom prijavili su značajno manja incidencu gastrointestinalnih neželjenih reakcija nasuprot onih na terapiji metforminom.

U 24-nedeljnoj dvostruko-slepoj kontrolisanoj studiji, vildagliptin (50 mg dvaput dnevno) je upoređivan sa rosiglitazonom (8 mg jedanput dnevno). Prosečno smanjenje je bilo -1,20% sa vildagliptinom i -1,48% sa rosiglitazonom kod pacijenata sa prosečnim početnim vrednostima HbA_{1c} od 8,7%. Pacijenti koji su uzimali rosiglitazon imali su prosečno povećanje telesne mase (+1,6 kg) dok oni koji su uzimali vildagliptin nisu imali povećanje telesne mase (-0,3 kg). Incidenca perifernog edema je bila manja u grupi sa vildagliptinom nego u grupi sa rosiglitazonom (2,1% nasuprot 4,1%).

U kliničkoj studiji koja je trajala 2 godine, vildagliptin (50 mg dvaput dnevno) je upoređivan sa gliklazidom (do 320 mg/dan). Posle dve godine, prosečno smanjenje HbA1c je bilo -0,5% za vildagliptin i -0,6% za gliklazid, od prosečnih početnih vrednosti HbA_{1c} od 8,6%. Statistička ne-inferiornost nije postignuta. Vildagliptin je bio povezan sa manje hipoglikemijskih događaja (0,7%) nego gliklazid (1,7%).

U 24-nedeljnoj studiji, vildagliptin (50 mg dvaput dnevno) je upoređivan sa pioglitazonom (30 mg jedanput dnevno) kod pacijenata koji nisu postigli odgovarajuću kontrolu metforminom (prosečna dnevna doza: 2020 mg). Prosečna smanjenja od početnih vrednosti HbA_{1c} od 8,4% su bila -0,9% za vildagliptin koji je dodat metforminu i -1,0% sa pioglitazonom koji je dodat metforminu. Prosečno povećanje telesne mase od +1,9 kg je zabeleženo kod pacijenata koji su uzimali pioglitazon koji je dodat metforminu, u odnosu na +0,3 kg kod onih koji su uzimali vildagliptin koji je dodat metforminu.

U kliničkom ispitivanju koje je trajalo 2 godine, vildagliptin (50 mg dvaput dnevno) je upoređivan sa glimepiridom (do 6 mg/dan - prosečna doza za dve godine: 4,6 mg) kod pacijenata lečenih metforminom (prosečna dnevna doza: 1894 mg). Posle 1 godine prosečno smanjenje HbA_{1c} je bilo -0,4% sa vildagliptinom koji je dodat metforminu i -0,5% sa glimepiridom koji je dodat metforminu, od početnih vrednosti HbA_{1c} od 7,3%. Promena telesne mase sa vildagliptinom je bila -0,2 kg nasuprot +1,6 kg sa glimepiridom. Incidenca hipoglikemije je bila značajno manja u grupi sa vildagliptinom (1,7%) u odnosu na grupu sa glimepiridom (16,2%). Pri određivanju parametara studije (2 godine), HbA1c je bio sličan početnim vrednostima u obe terapijske grupe, a razlike u telesnoj masi i hipoglikemiji su se održavale.

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

U 24-nedeljnoj studiji, procenjivana je efikasnost fiksne dozne kombinacije vildagliptina i metformina (postepeno titrirano u dozama od 50 mg/500 mg dvaput dnevno ili 50 mg/1000 mg dvaput dnevno) kao inicijalne terapije kod pacijenata koji se ranije nisu lečili. Vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg dvaput dnevno smanjio je HbA_{1c} za -1,82%, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg dvaput dnevno za -1,61%, metformin 1000 mg dvaput dnevno za -1,36% i vildagliptin 50 mg dvaput dnevno za -1,09% od početnih vrednosti HbA_{1c} od 8,6%. Smanjivanje HbA_{1c} je bilo veće kod pacijenata koji su imali početne vrednosti ≥10,0%.

24-nedeljno, multicentrično randomizovano, dvostruko slepo, placebom kontrolisano ispitivanje je sprovedena kako bi se ocenio efekat terapije vildagliptinom datim 50 mg jednom dnevno u poređenju sa placebom kod 515 pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i u umerenim oštećenjem funkcije bubrega (N=294) ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (N=221). 68,8% pacijenata sa umerenim i 80,5% pacijenata sa teškim

oštećenjem funkcije bubrega su lečeni insulinom (srednja dnevna doza od 56 odnosno 51,6 jedinica) na početku. Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega vildagliptin je značajno smanjio HbA_{1c} u poređenju s placebom (razlika od -0,53%) u odnosu na srednju početnu vrednost od 7,9%. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega, vildagliptin je značajno smanjio HbA_{1c} u poređenju sa placebom (razlika od -0,56%) u odnosu na srednju početnu vrednost od 7,7%.

24-nedeljna, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija uključila je 318 pacijenata kako bi se procenila efikasnost i bezbednost vildagliptina (primenjenog u dozi od 50 mg dva puta dnevno) u kombinaciji sa metforminom (≥1500 mg dnevno) i glimepiridom (≥4 mg dnevno). Vildagliptin u kombinaciji sa metforminom i glimepiridom je značajno smanjio vrednosti HbA_{1c} u odnosu na placebo. Srednja vrednost smanjivanja, u poređenju sa placebom, od početne srednje vrednosti HbA_{1c} od 8,8% bila je -0,76%.

24-nedeljno, randomizovano, dvostruko slepo, placebo kontrolisano ispitivanje sprovedeno je kod 449 pacijenata kako bi se ocenila efikasnost i bezbednost primene vildagliptina (primenjenog u dozi od 50 mg dva puta dnevno) u kombinaciji sa ustaljenim dozama bazalnog insulina ili premiksovanog insulina (srednja dnevna doza od 41 jedinice), uz istovremenu primenu metformina (N=276) ili bez istovremene primene metformina (N=173). Vildagliptin u kombinaciji sa insulinom značajno smanjuje vrednosti HbA_{1c} u odnosu na placebo. U ukupnoj populaciji, srednje smanjenje srednje vrednosti bazalnog HbA_{1c} 8,8%, bilo je -0,72%. U podgrupama lečenim insulinom sa ili bez istovremene primene metformina prosečno smanjenje vrednosti HbA_{1c}, u poređenju sa placebom, bilo je -0,63% odnosno -0,84%. Incidencija hipoglikemije u ukupnoj populaciji bila je 8,4% u grupi lečenoj vildagliptinom odnosno 7,2% u grupi lečenoj placebom. Kod pacijenata koji su primali vildagliptin nije došlo do povećanja telesne mase (+0,2 kg), dok je kod onih pacijenata koji su primali placebo došlo do smanjenja telesne mase (-0,7 kg).

U drugoj 24-nedeljnoj studiji na pacijentima sa uznapredovalim dijabetes melitusom tip 2, kod kojih se kontrola dijabetesa ne postiže primenom insulina (kratkog i dugog dejstva, prosečna doza insulina 80 i.j./dan), srednje smanjenje vrednosti HbA_{1c} kada je vildagliptin (primenjen u dozi od 50 mg dva puta dnevno), dodat insulinu, statistički je bilo značajno veće nego kad je insulinu bio dodat placebo (0,5% u odnosu na 0,2%). Incidenca hipoglikemije bila je manja u grupi lečenoj vildagliptinom nego u grupi lečenoj placebom (22,9% u odnosu na 29,6%).

Multicentrično, randomizovano, dvostruko slepo ispitivanje u trajanju od 52 nedelje sprovedeno je kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA funkcionalna klasa I-III) da bi se ocenio uticaj vildagliptina 50 mg dvaput na dan (N=128) u poređenju sa placebom (N=126) na ejekcionu frakciju leve komore (eng. left-ventricular ejection fraction, LVEF). Vildagliptin nije bio povezan sa promenama funkcije leve komore niti sa pogoršanjem postojeće kongestivne srčane insuficijencije. Procenjeni kardiovaskularni događaji bili su uglavnom uravnoteženi. Bilo je više kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom NYHA klase III lečenih vildagliptinom u poređenju sa placebom. Međutim, postojale su nejednakosti u početnom kardiovaskularnom riziku u korist placeba, a broj događaja bio je mali, što onemogućava donošenje čvrstih zaključaka. Vildagliptin je značajno smanjio vrednosti HbA_{1c} u odnosu na placebo grupu (razlika je 0,6%) od srednje osnovne vrednosti 7,8% u 16. nedelji. U podgrupi NYHA klase III, smanjenje vrednosti HbA_{1c} u poređenju sa placebom, bilo je manje (razlika 0,3%), ali je ovakav zaključak izveden na osnovu malog broja pacijenata (n=44). Incidenca hipoglikemije u ukupnoj populaciji bila je 4,7% grupi koja je primala vildagliptin, odnosno 5,6% u placebo grupi.

Petogodišnje multicentrična, randomizirana, dvostruko slepa studija (VERIFY) sprovedena je kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 radi procene učinka rane kombinovane terapije vildagliptinom i metforminom (N = 998) u odnosu na standardno lečenje, tj. inicijalnu monoterapiju metforminom nakon koje sledi kombinacija sa vildagliptinom (grupa sa sekvencijskom terapijom) (N = 1003) kod novodijagnostifikovanih pacijenata sa dijabetesom tipa 2. Kombinovani režim sa vildagliptinom 50 mg dvaputa na dan plus metformin rezultirao je statistički i klinički značajnim relativnim smanjenjem *hazarda* za „vreme do potvrđenog neuspeha početnog lečenja" (HbA_{1c} vrednost ≥7%) u odnosu na monoterapiju metforminom kod prethodno nelečenih pacijenata sa dijabetesom tipa 2 tokom 5-godišnjeg trajanja ispitivanja (HR [95%CI]: 0,51 [0,45; 0,58]; p<0,001). Incidencija neuspeha početnog lečenja (HbA_{1c} vrednost ≥7%) bila je 429 (43,6%) pacijenata u grupi sa ranom kombinovanom terapijom i 614 (62,1%) pacijenata u grupi sa sekvencijskom terapijom.

Kardiovaskularni rizik

Sprovedena je meta-analiza, nezavisno i prospektivno utvrđenih kardiovaskularnih događaja, iz 37 kliničkih studija monoterapije i kombinovane terapije, faze III i IV trajanja do više od 2 godine (srednje vreme izloženosti bilo je 50 nedelja za vildagliptin i 49 nedelja za komparatore) i pokazala je da terapija vildagliptinom nije bila povezana sa povećanjem kardiovaskularnog rizika u poređenju sa komparatorima. Složeni cilj pogoršanih velikih kardiovaskularnih neželjenih događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) uključujući akutni infarkt miokarda, moždani udar ili kardiovaskularnu smrt, bio je sličan kod vildagliptina u odnosu na kombinaciju sa aktivnim komparatorima ili placebom [*Mantel–Haenszel risk ratio* (M-H RR) 0,82 (95% CI 0,61-1,11)]. MACE su se javili kod 83 od 9599 (0,86%) pacijenata lečenih vildagliptinom i kod 85 od 7102 (1,20%) komparatorima lečenihpacijenata. Procena svake pojedinačne komponente MACE nije pokazala povećani rizik (sličan M-H RR). Potvrđeni događaji srčane insuficijencije (engl. *heart failure* – HF) definisani kao HF koja zahteva hospitalizaciju ili nova pojava HF, prijavljeni su kod 41 (0,43%) pacijenata lečenih vildagliptinom i kod 32 (0,45%) komparatorom lečenih pacijenata sa M-H RR 1,08 (95% CI 0,68-1,70).

Tabela 2 Ključni rezultati efikasnosti vildagliptina u placebo kontrolisanim ispitivanjima monoterapije i ispitivanjima kombinovane terapije kao dodatak drugom leku (primarna efikasnost u populaciji svih randomizovanih ispitanika)

Placebo kontrolisana studija monoterapije	**Prosečna početna vrednost HbA_{1c} (%)**	**Prosečna promena od početnih vrednosti HbA_{1c} u 24. nedelji**	**Placebo korigovana prosečna promena HbA_{1c} u 24. nedelji (95% CI)**
Studija 2301: 50 mg vildagliptina dva puta dnevno (N = 90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8; -0,1)
Studija 2384: 50 mg vildagliptina dva puta dnevno (N = 79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1; -0,4)
		* p < 0,05 za poređenje nasuprot placeba	
Studije dodatne terapije/kombinacija			
50 mg vildagliptina dva puta dnevno metformin (N = 143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
50 mg vildagliptina dnevno + glimepirid (N = 132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
50 mg vildagliptina dva puta dnevno + pioglitazon (N = 136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
50 mg vildagliptina dva puta dnevno + metformin + glimepirid (N = 152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
		* p < 0,05 za poređenje nasuprot placeba + komparator	

Pedijatrijska populacija

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene našte, vildagliptin se brzo resorbuje, sa maksimalnom koncentracijom u plazmi postignutom za 1,7 sati. Hrana neznatno odlaže vreme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi na 2,5 sata, ali nije promenila ukupnu izloženost (PIK). Uzimanje vildagliptina sa hranom dovelo je do smanjenja C_{max} (19%). Ipak, amplituda promene nije klinički značajna, tako da se vildagliptinmože uzimati

sa ili bez hrane. Apsolutna bioraspoloživost je 85%.

Distribucija
Vezivanje vildagliptina za proteine plazme je malo (9,3%), a raspodela vildagliptina je podjednaka između plazme i eritrocita. Srednji volumen raspodele vildagliptina u stanju ravnoteže nakon intravenskog davanja (Vss) je 71 litar, što sugeriše ekstravaskularnu raspodelu.

Biotransformacija
Metabolizam je glavni put eliminacije vildagliptina kod ljudi, na koji odlazi 69% doze. Glavni metabolit (LAY151) je farmakološki neaktivan i produkt je hidrolize cijano grupe na koji odlazi 57% doze, koji je praćen glukuronidom (BQS867) i proizvodom amidne hidrolize (4% doze). *In vitro* podaci na mikrozomima humanog bubrega ukazuju na to da bubreg može biti jedan od glavnih organa koji doprinosi hidrolizi vildagliptina do njegovog glavnog inaktivnog metabolita, LAY151. DPP-4 delimično doprinosi hidrolizi vildagliptina, na osnovu *in vivo* studije na DPP-4 deficijentnim pacovima. Vildagliptin se ne metaboliše enzimima CYP P450 u merljivom rasponu. Prema tome, metabolički klirens vildagliptina nije zahvaćen delovanjem istovremeno primenjivanih lekova koji su inhibitori i/ili induktori CYP450. *In vitro* studije su pokazale da vildagliptin ne inhibira/indukuje enzime citohroma CYP450. Zbog toga, nije verovatno da će vildagliptin uticati na metabolički klirens istovremeno primenjivanih lekova koji se metabolišu preko CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ili CYP 3A4/5.

Eliminacija
Nakon oralne upotrebe [^{14}C] vildagliptina, približno 85% doze se izlučuje u urin, a 15% doze se nalazi u fecesu. Na izlučivanje preko bubrega nepromenjenog vildagliptina odlazi 23% doze nakon oralnog uzimanja. Nakon intravenske primene kod zdravih osobaa, ukupni plazma klirens vildagliptina je 41 L/h, a renalni klirens vildagliptina je 13 L/h. Poluvreme eliminacije nakon intravenske primene je približno 2 sata. Poluvreme eliminacije nakon oralnog uzimanja je približno 3 sata.

Linearnost/nelinearnost
Vrednost C_{max} i PIK vildagliptina rastu na približno dozno proporcionalni način u okviru terapijskih raspona doze.

Karakteristike leka u posebnim grupama pacijenata

Pol
Nisu zapažene klinički značajne razlike u farmakokinetici vildagliptina između zdravih žena i muškaraca u širokom rasponu godina starosti i indeksa telesne mase (engl. *body mass index,* BMI). Pol ne utiče na inhibiciju DPP-4 vildagliptinom.

Stariji pacijenti
Kod zdravih starijih ispitanika (≥ 70 godina), ukupna izloženost vildagliptinu (100 mg jednom dnevno) je bila povećana za 32%, sa porastom od 18% u maksimalnoj koncentraciji u plazmi u poređenju sa mlađim zdravim ispitanicima (18-40 godina). Ove promene se ipak ne smatraju klinički značajnim. Godine starosti ne utiču na inhibiciju DPP-4.

Oštećenje funkcije jetre
Dejstvo oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku vildagliptina ispitivano je kod pacijenata sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre na osnovu Child-Pugh skora (u rasponu od 6 za blago do 12 za teško) u poređenju sa zdravim ispitanicima. Izloženost vildagliptinu posle pojedinačne doze kod pacijenata sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije jetre bila je smanjena (20%, odnosno 8%), dok je izloženost vildagliptinu za pacijente sa teškim oštećenjem bila povećana za 22%. Maksimalna promena (povećanje ili smanjenje) izloženosti vildagliptinu je ~30%, što se ne smatra klinički značajnim. Nije bilo korelacije između težine oštećenja funkcije jetre i promena u izloženosti vildagliptinu.

Oštećenje funkcije bubrega
Otvoreno ispitivanje sa višestrukim dozama bilo je sprovedeno kako bi se ocenila farmakokinetika manje terapijske doze vildagliptina (50 mg jednom dnevno) kod pacijenata sa različitim stepenima hroničnog oštećenja funkcije bubrega definisanog klirensom kreatinina (blago: 50 do <80 mL/min, umereno: 30 do <50 mL/min i teško: <30 mL/min) u poređenju sa normalnim zdravim ispitanicima u kontrolnoj grupi.

Vrednost PIK vildagliptina povećala se u proseku 1,4; 1,7 odnosno 2 puta kod pacijenata sa blagim, umerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega, u poređenju sa zdravim ispitanicima. Vrednost PIK metabolita LAY151 i BQS867 povećala se u proseku otprilike 1,5; 3 odnosno 7 puta kod pacijenata sa blagim, umerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega. Ograničeni podaci dobijeni od pacijenata koji su u završnoj fazi bubrežne bolesti (*engl. end stage renal disease*, ESRD) upućuju da je izloženost vildagliptinu slična onoj kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Koncentracije LAY151 bile su približno 2-3 puta veće nego kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Vildagliptin je bio uklonjen hemodijalizom u ograničenoj meri (3% tokom hemodijalize u trajanju od 3-4 sata, a koja je počela 4 sata nakon doziranja).

Etnička grupa
Ograničeni podaci ukazuju da rasa nema veliki uticaj na farmakokinetiku vildagliptina.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Zapažena su odlaganja u intra-kardijalnom sprovođenju impulsa kod pasa, pri čemu doza koja ne izaziva uticaj iznosi 15 mg/kg (sedmostruka izloženost kod ljudi na osnovu C_{max}).

Akumulacija penastih alveolarnih makrofaga u plućima je zabeležena kod pacova i miševa. Doza bez uticaja kod pacova je bila 25 mg/kg (5-struka izloženost kod ljudi na osnovu vrednosti PIK) i kod miševa 750 mg/kg (142-struka izloženost kod ljudi).

Gastrointestinalni simptomi, posebno meka stolica, mukoidna stolica, dijareja i pri većim dozama, krv u stolici, zabeleženi su kod pasa. Vrednost bez uticaja nije utvrđena..

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

Studije fertiliteta i ranog embrionalnog razvoja kod pacova nisu otkrile dokaze o oštećenju fertiliteta, reproduktivnosti ili ranog embrionalnog razvoja sa vildagliptinom. Embrio-fetalna toksičnost je procenjena kod pacova i kunića. Povećana incidenca talasastih rebara zabeležena kod pacova je povezana sa smanjenim parametrima telesne mase majke, sa dozom bez uticaja od 75 mg/kg (10-struka izloženost kod ljudi). Kod kunića, smanjena masa fetusa i skeletni varijeteti koji ukazuju na odlaganje u razvoju su zabeleženi samo u slučaju prisustva teške toksičnosti za majku, sa dozom bez uticaja od 50 mg/kg (9-struka izloženost kod ljudi). Pre- i postnatalne studije razvoja su izvedene na pacovima. Nalazi su samo zapaženi u vezi sa toksičnošću za majku sa ≥ 150 mg/kg i uključivali su prolazno smanjenje telesne mase i smanjenu motornu aktivnost u F1 generaciji.

Na pacovima je izvedena dvogodišnja studija karcinogenosti sa oralnom dozom do 900 mg/kg (približno 200 puta izloženosti kod ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi). Nisu zapažena povećanja incidence tumora koja bi se mogla pripisati vildagliptinu. Na miševima je izvedena druga dvogodišnja studija kancerogenosti pri oralnoj dozi do 1000 mg/kg. Zapažena je povećana incidenca adenokarcinoma dojke i hemangiosarkoma pri dozi bez uticaja od 500 mg/kg (59-struka izloženost kod ljudi), odnosno 100 mg/kg (16-struka izloženost kod ljudi). Smatra se da povećana incidenca ovih tumora kod miševa nije prikaz značajnog rizika za ljude na osnovu nedovoljne genotoksičnosti vildagliptina i njegovog glavnog metabolita, jer zapažena je pojava tumora samo kod jedne vrste i sa visokim odnosima sistemskog izlaganja pri kojima su se tumori javljali.

U 13-nedeljnoj studiji toksičnosti kod *cynomolgus* majmuna, lezije na koži su evidentirane sa dozom ≥ 5 mg/kg/dan. One su se dosledno javljale na perifernim delovima tela (ruke, stopala, uši i rep). Pri dozi od 5 mg/kg/dan (približno ekvivalentno vrednosti PIK izlaganja kod ljudi pri dozi od 100 mg), javljali su se

plikovi. Oni su bili reverzibilni uprkos kontinuiranoj terapiji i nisu bili povezani sa histopatološkim abnormalnostima. Ljuštenje kože, perutanje kože, kruste i ulkusi na repu sa uzajamno vezanim histopatološkim promenama su zabeleženi sa dozama od ≥ 20 mg/kg/dan (približno 3 puta vrednosti PIK izloženosti kod ljudi pri dozi od 100 mg). Nekrotične lezije na repu su zabeležene sa dozama od ≥ 80 mg/kg/dan. Lezije na koži nisu bile reverzibilne kod majmuna kojima je davano 160 mg/kg/dan tokom 4-nedeljnog perioda oporavka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Manitol (E421);
Celuloza, mikrokristalna, tip 112;
Hidroksipropilceluloza (EF), 300 – 600 mPas;
Hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana;
Natrijum-skrobglikolat (tip A);
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Natrijum-stearilfumarat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage. Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Glypvilo, tablete (30x50 mg):
Unutrašnje pakovanje leka je blister (OPA/Al/PVC//Al) sa 15 tableta.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera sa po 15 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.
Glypvilo, tablete (60x50 mg):
Unutrašnje pakovanje leka je blister (OPA/Al/PVC//Al) sa 15 tableta.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži 4 blistera sa po 15 tableta (ukupno 60 tableta) i Uputstvo za lek.

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Glypvilo, tablete, 30x (50 mg): 002831749 2024
Glypvilo, tablete, 60x (50 mg): 002831986 2024

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

Datum prve dozvole: 13.01.2020.
Datum obnove dozvole: 05.11.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2025.