

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

Alikval 50 mg tabletta

Alikval Duo 50 mg/850 mg filmtabletta
Alikval Duo 50 mg/1000 mg filmtabletta

Lonamo 50 mg filmtabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

Alikval 50 mg tableta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg vildagliptint tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyag

119,59 mg laktózt tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér vagy csaknem fehér, kerek, mindkét oldalon domború, kb. 8 mm átmérőjű tableta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A vildagliptin 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő felnőttek glykaemiás kontrolljának javítására javallott a diéta és a testmozgás kiegészítéseként:

- monoterápiaként olyan betegeknél, akiknél a metformin-kezelés az ellenjavallatok vagy az intolerancia miatt nem alkalmazható.
- más gyógyszerekkel, köztük inzulinnal kombinálva a cukorbetegség kezelésére abban az esetben, ha ezek az egyéb gyógyszerek nem biztosítanak megfelelő glykaemiás kontrollt (a különböző kombinációkkal rendelkezésre álló adatokat lásd a 4.4, 4.5 és 5.1 pontban).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek

Monoterápiaként, metforminnal kombinációban, tiazolidindionnal kombinációban, metforminnal és egy szulfonilureával kombinációban, vagy inzulinnal kombinációban (metforminnal vagy anélkül) alkalmazva a vildagliptin ajánlott napi dózisa 100 mg, amelyből 50 mg reggel és 50 mg este adandó.

Ha egy szulfonilureával kettős kombinációban alkalmazzák, a vildagliptin ajánlott dózisa 50 mg, naponta egyszer, reggel adva. Ebben a betegcsoportban a napi 100 mg vildagliptin nem volt hatásosabb, mint a napi egyszeri 50 mg vildagliptin.

Ha egy szulfonilureával kombinációban alkalmazzák, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében a szulfonilurea kisebb dózisban történő adását kell mérlegelni.

100 mg-ot meghaladó dózisok alkalmazása nem javasolt.

Amennyiben az Alikval egy dózisa kimarad, akkor azt a betegnek be kell vennie, amint eszébe jut. Nem szabad ugyanazon a napon kétszeres dózist bevenni.

A vildagliptin biztonságosságát és hatásosságát metformint és egy tiazolidindiont is tartalmazó hármas, orális kombinációban nem igazolták.

Különleges betegcsoportokra vonatkozó további információk

Idősek (≥ 65 év)

Időseknél nem szükséges módosítani a dózist (lásd még 5.1 és 5.2 pont).

Veseelégtelenség

Enyhe veseelégtelenségben szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance ≥ 50 ml/perc) nem szükséges módosítani a dózist. Közepesen súlyos vagy súlyos veseelégtelenségben vagy végstádiumú vesebetegségben (end-stage renal disease - ESRD) szenvedő betegeknél az Alikval ajánlott dózisa naponta egyszer 50 mg (lásd még 4.4, 5.1 és 5.2 pont).

Májelégtelenség

Az Alikval-t nem szabad májelégtelenségben szenvedő betegeknél alkalmazni, beleértve azokat a betegeket is, akiknél a kezelés előtt a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT vagy ALAT) vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT vagy ASAT) szintje meghaladja a normálérték felső határának 3-szorosát (lásd még 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Alikval alkalmazása nem javasolt gyermekek és serdülők számára (< 18 év). A biztonságosságot és hatásosságot gyermekek és serdülők (< 18 év) esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd még 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Az Alikval étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd még 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

Az Alikval nem helyettesíti az inzulint az inzulin-kezelésre szoruló betegeknél. Az Alikval nem alkalmazható 1-es típusú diabeteses betegeknél, illetve diabeteses ketoacidózis kezelésére.

Veseelégtelenség

Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, hemodializált betegek esetén korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Ezért az Alikval-t ezeknél a betegeknél elővigyázatossággal kell alkalmazni (lásd még 4.2, 5.1 és 5.2 pont).

Májelégtelenség

Az Alikval-t nem szabad májelégtelenségben szenvedő betegeknél alkalmazni, beleértve azokat a betegeket is, akiknél a kezelés előtt a GPT (ALAT) vagy a GOT (ASAT) szintje meghaladja a normálérték felső határának 3-szorosát (lásd még 4.2 és 5.2 pont).

Májenzimek ellenőrzése

Májműködési zavar (beleértve a hepatitist is) ritka eseteiről számoltak be. Ezekben az esetekben a betegek rendszerint tünetmentesek voltak, nem voltak klinikai következmények, és a májfunkciós vizsgálatok eredményei a kezelés felfüggesztését követően visszatértek a normálértékre. A beteg kiindulási enzimértékeinek ismerete érdekében az Alikval-kezelés megkezdése előtt májfunkciós vizsgálatokat kell végezni. A májfunkciót az Alikval-kezelés első évében háromhavonta, majd azt követően időszakosan ellenőrizni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél emelkedett a transzaminázszint, egy második májfunkciós vizsgálattal kell ellenőrizni az első vizsgálat eredményét, majd a továbbiakban gyakori májfunkciós vizsgálatokat kell végezni a

rendellenesség(ek) rendeződéséig. Amennyiben a GOT (ASAT) vagy GPT (ALAT) értéke tartósan meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát, javasolt az Alikval-kezelés leállítása.

Azoknál a betegeknél, akiknél sárgaság vagy májműködési zavarra utaló egyéb tünet alakul ki, az Alikval alkalmazását abba kell hagyni.

Az Alikval-kezelés leállítását és a májfunkciós vizsgálatok eredményeinek normalizálódását követően az Alikval-kezelést nem szabad újra elkezdni.

Szívelégtelenség

A New York Heart Association (NYHA) I-III-as funkcionális stádiumába tartozó betegekkel végzett vildagliptin klinikai vizsgálat azt mutatta, hogy a placebohoz képest a vildagliptin-kezelés nem járt a balkamra-funkcióban bekövetkező változással vagy a már meglévő pangásos szívelégtelenség súlyosbodásával. A NYHA III-as funkcionális stádiumú, vildagliptinnel kezelt betegekkel szerzett klinikai tapasztalat még mindig korlátozott, és az eredmények nem egyértelműek (lásd még 5.1 pont).

Nincs klinikai vizsgálati tapasztalat a NYHA IV-es funkcionális stádiumú betegek vildagliptin-kezeléséről, így alkalmazása ezen betegeknél nem ajánlott.

Bőrbetegségek

A preklinikai toxikológiai vizsgálatok során majmoknál bőrléziókról, köztük a végtagokon kialakuló hólyagképződésről és kifeléyesedésről számoltak be (lásd 5.3 pont). Noha a klinikai vizsgálatokban nem észlelték a bőrléziók magasabb incidenciáját, a diabeteses betegek bőrlézióival a tapasztalat korlátozott volt. Továbbá a forgalomba hozatalt követően beszámoltak hólyagos és hámló bőrelváltozásokról. Ezért a cukorbeteg rutinszerű gondozása mellett a bőrbetegségek, mint például hólyag- vagy fekélyképződés ellenőrzése javasolt.

Akut pancreatitis

A vildagliptin alkalmazását az akut pancreatitis kialakulásának kockázatával hozták összefüggésbe. A betegekkkel ismertetni kell az akut pancreatitis jellemző tünetét.

Pancreatitis gyanúja esetén a vildagliptin szedését abba kell hagyni. Ha az akut pancreatitis bizonyított, a vildagliptin-kezelést nem szabad újratekdeni. Elővigyázatosság szükséges az olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében akut pancreatitis szerepel.

Hypoglykaemia

Ismert, hogy a szulfonilureák hypoglykaemiát okoznak. Szulfonilureát vildagliptinnel kombinációban kapó betegeknél hypoglykaemia kockázata állhat fenn. Ezért a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében a szulfonilurea kisebb dózisban történő adása mérlegelhető.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A vildagliptin esetében alacsony a kölcsönhatások valószínűsége az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel. Mivel a vildagliptin nem szubsztátja a citokróm P (CYP) 450 enzimnek, és nem gátolja, illetve nem indukálja a CYP 450 enzimeket, valószínűleg nem lép interakcióba azokkal a hatóanyagokkal, amelyek ezen enzimek szubsztátjai, inhibitorai vagy induktorai.

Kombináció pioglitazonnal, metforminnal és glibenklamiddal

Az ezen orális antidiabetikumokkal végzett vizsgálatok eredményei nem mutattak klinikailag releváns farmakokinetikai interakciókat.

Digoxin (Pgp szubsztrát), warfarin (CYP 2C9 szubsztrát)

Az egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatok nem mutattak klinikailag releváns farmakokinetikai interakciókat. A gyógyszer célpopulációjában azonban ezt eddig nem állapították meg.

Kombináció amlodipinnel, ramiprillel, valzartánnal vagy szimvasztatinnal

Egészséges önkéntesek bevonásával végeztek interakciós vizsgálatokat amlodipinnel, ramiprillel, valzartánnal és szimvasztatinnal. Ezekben a vizsgálatokban a vildagliptinnel történő egyidejű alkalmazást követően nem észleltek klinikailag releváns farmakokinetikai interakciókat.

Kombináció ACE-gátlókkal

Az egyidejűleg ACE-gátlót szedő betegeknél az angioedema kockázata megnövekedhet (lásd 4.8 pont).

Más orális antidiabetikumokhoz hasonlóan, a vildagliptin vércukorszint-csökkentő hatását csökkenthetik bizonyos hatóanyagok, így pl. tiazidok, kortikoszteroidok, a pajzsmirigyre ható gyógyszerek és szimpatomimetikumok.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A vildagliptin terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre megfelelő információ. Állatkísérletek során nagy dózisok mellett reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Emberre nézve a potenciális kockázat nem ismert. A humán adatok hiányában az Alikval-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a vildagliptin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek kimutatták, hogy a vildagliptin kiválasztódik a tejbe. Az Alikval-t a szoptatás ideje alatt nem szabad alkalmazni.

Termékenység

Nem végeztek az Alikval-lal a humán termékenységre gyakorolt hatásokra vonatkozó vizsgálatokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A mellékhatásként szédülést tapasztaló betegeknek kerülniük kell a gépjárművek vezetését, illetve a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Legalább 12 hetes időtartamú, kontrollós vizsgálatokban napi 50 mg (naponta egyszer) vagy 100 mg (napi kétszer 50 mg, vagy napi egyszer 100 mg) vildagliptinnel kezelt, összesen 3 784 betegről nyertek biztonságossági adatokat. Ezek közül a betegek közül 2 264 beteg monoterápiában, 1 520 beteg más gyógyszerrel kombinációban kapta a vildagliptint. 2 682 beteget kezeltek napi 100 mg vildagliptinnel (napi kétszer 50 mg, vagy napi egyszer 100 mg) és 1 102 beteget kezeltek napi egyszeri 50 mg vildagliptinnel.

Ezen vizsgálatokban a nemkívánatos események többsége enyhe és átmeneti volt, és nem igényelték a kezelés felfüggesztését. Nem találtak összefüggést a nemkívánatos események, valamint az életkor, etnikai hovatartozás, az expozíció időtartama, illetve a napi dózis között.

Májműködési zavar (beleértve a hepatitist is) ritka eseteiről számoltak be. Ezekben az esetekben a betegek rendszerint tünetmentesek voltak, nem voltak klinikai következmények, és a májfunkciós

vizsgálatok eredményei a kezelés felfüggesztését követően visszatértek a normálértékre. A 24 hétig tartó monoterápiával és kiegészítő kezeléssel folytatott kontrollos vizsgálatok adatai alapján a normálérték 3-szorosát elérő vagy meghaladó GPT- (ALAT) vagy GOT- (ASAT) szint-emelkedés (ami a meghatározása szerint legalább két, egymást követő mérésakor vagy a kezelés alatti utolsó ellenőrzéskor fennállt) incidenciája napi egyszer 50 mg vildagliptin esetén 0,2%, napi kétszer 50 mg vildagliptin esetén 0,3%, és az összes komparátor esetén 0,2% volt. A transzaminázszintek ezen emelkedései általában tünetmentesek voltak, nem progrediáltak, és nem jártak cholestasissal vagy sárgasággal.

A vildagliptin mellett angiooedema ritka eseteiről számoltak be, hasonló arányban, mint a kontrollok esetén. Az esetek nagyobb részét akkor jelentették, amikor a vildagliptint egy angiotenzin-konvertáló enzim inhibitorral (ACE-gátló) kombinációban alkalmazták. Az események többsége enyhe fokozatú volt, és a vildagliptin-kezelés folytatása mellett megszűnt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbiakban szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra minden indikációban azok a mellékhatások, amelyekről a kettős vak vizsgálatokban monoterápiában, illetve kiegészítő kezelésként vildagliptint kapó betegeknél számoltak be. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Kombináció metforminnal

1. táblázat A kettős vak vizsgálatokban napi 100 mg vildagliptint metforminnal kombinációban kapó betegeknél jelentett mellékhatások (n = 208)

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	Hypoglykaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Tremor
Gyakori	Fejfájás
Gyakori	Szédülés
Nem gyakori	Fáradtság
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Hányinger

Kiválasztott mellékhatások leírása

A napi 100 mg vildagliptinnal + metforminnal végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban a kezelés mellékhatások miatti elhagyásáról sem a napi 100 mg vildagliptin + metformin, sem a placebo + metformin terápiás csoport esetén nem számoltak be.

A klinikai vizsgálatokban a hypoglykaemia incidenciája „gyakori” volt a napi 100 mg vildagliptint metforminnal kombinációban kapó betegeknél (1%), és „nem gyakori” a placebót + metformint kapó betegeknél (0,4%). Nem számoltak be súlyos hypoglykaemiás eseményekről a vildagliptin karokon.

A klinikai vizsgálatokban a testtömeg nem változott a kiindulási értékhez képest, ha napi 100 mg vildagliptint adtak a metforminhoz (+0,2 kg a vildagliptin és -1,0 kg a placebo esetén).

A több mint 2 éven át tartó klinikai vizsgálatok semmilyen további biztonságossági jelzést vagy előre nem látható kockázatot sem mutattak, ha a vildagliptint a metformin-terápia kiegészítésére adták.

Kombináció egy szulfonilureával

2. táblázat A kettős vak vizsgálatokban 50 mg vildagliptint egy szulfonilureával kombinációban kapó betegeknel jelentett mellékhatások (n = 170)

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon ritka	Nasopharyngitis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	Hypoglykaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Tremor
Gyakori	Fejfájás
Gyakori	Szédülés
Gyakori	Asthenia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Székrekedés

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az 50 mg vildagliptinnel + egy szulfonilureával végzett kontrollós klinikai vizsgálatokban a kezelés mellékhatások miatti elhagyásának összesített incidenciája 0,6% volt az 50 mg vildagliptin + szulfonilurea terápiás csoportban, a placebo + szulfonilurea terápiás csoportban észlelt 0%-kal szemben.

A klinikai vizsgálatokban, ha a napi 50 mg vildagliptint glimepiridhez adták, a hypoglykaemia incidenciája 1,2% volt, szemben a placebo + glimepirid esetén észlelt 0,6%-kal. Nem számoltak be súlyos hypoglykaemiás eseményekről a vildagliptin karokon.

A klinikai vizsgálatokban a testtömeg nem változott a kiindulási értékhez képest, ha napi 50 mg vildagliptint adtak a glimepiridhez (-0,1 kg a vildagliptin és -0,4 kg a placebo esetén).

Kombináció egy tiazolidindionnal

3. táblázat A kettős vak vizsgálatokban napi 100 mg vildagliptint egy tiazolidindionnal kombinációban kapó betegeknel jelentett mellékhatások (n = 158)

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	Testtömeg-növekedés
Nem gyakori	Hypoglykaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Fejfájás
Nem gyakori	Asthenia
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	Perifériás ödéma

Kiválasztott mellékhatások leírása

A napi 100 mg vildagliptin + egy tiazolidindion kombinációval végzett kontrollós klinikai vizsgálatokban a kezelés mellékhatások miatti elhagyásáról sem a napi 100 mg vildagliptin + tiazolidindion, sem a placebo + tiazolidindion terápiás csoport esetén nem számoltak be.

A klinikai vizsgálatokban a hypoglykaemia incidenciája „nem gyakori” volt a 100 mg vildagliptint + pioglitazont kapó betegeknel (0,6%), de „gyakori” volt a placebót + pioglitazont kapó betegeknel (1,9%). Nem számoltak be súlyos hypoglykaemiás eseményekről a vildagliptin karokon.

A pioglitazon kombinációval végzett vizsgálatban az abszolút testtömeg-növekedés a placebo esetén 1,4 kg, napi 100 mg vildagliptin esetén 2,7 kg volt.

A perifériás ödéma incidenciája, ha a napi 100 mg vildagliptint a maximális dózisban (napi egyszeri 45 mg) adott pioglitazon mellé adták, 7,0% volt, szemben a monoterápiában adott pioglitazon esetén észlelt 2,5%-kal.

Monoterápia

4. táblázat A kettős vak vizsgálatokban napi 100 mg vildagliptint monoterápiaként kapó betegeknek jelentett mellékhatások (n = 1 855)

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon ritka	Felső légúti fertőzés
Nagyon ritka	Nasopharyngitis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Hypoglykaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Szédülés
Nem gyakori	Fejfájás
Érbetegségek és tünetek	
Nem gyakori	Perifériás ödéma
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Székrekedés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori	Arthralgia

Kiválasztott mellékhatások leírása

Emellett a kontrollos vildagliptin monoterápiával végzett vizsgálatokban a kezelés mellékhatások miatti elhagyásának összesített incidenciája nem volt nagyobb a napi 100 mg-os vildagliptin dózissal kezelt betegeknek (0,3%), mint a placebo (0,6%) vagy a komparátorok esetén (0,5%).

Az összehasonlító, kontrollos, monoterápiás vizsgálatokban a hypoglykaemia „nem gyakori” volt, melyről a napi 100 mg vildagliptinnel kezelt betegek 0,4%-ánál (1 855-ből 7-nél) számoltak be, szemben az egy aktív komparátorral vagy placebóval kezelt betegek csoportjában észlelt 0,2%-kal (1 082-ből 2-nél), miközben komoly vagy súlyos eseményekről nem számoltak be.

A klinikai vizsgálatokban a testtömeg nem változott a kiindulási értékhez képest, ha napi 100 mg vildagliptint monoterápiában adtak (-0,3 kg a vildagliptin és -1,3 kg a placebo esetén).

A legfeljebb 2 éven át tartó klinikai vizsgálatok semmilyen további biztonságossági jelzést vagy előre nem látható kockázatot sem mutattak a vildagliptin-monoterápia esetén.

Kombináció metforminnal és egy szulfonilureával

5. táblázat A naponta kétszer 50 mg vildagliptint metforminnal és egy szulfonilureával kombinációban kapó betegeknek jelentett mellékhatások (n = 157)

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	Hypoglykaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Szédülés, tremor
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Hyperhidrosis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Asthenia

Kiválasztott mellékhatások leírása

Nem számoltak be a kezelés mellékhatások miatti elhagyásáról a vildagliptin + metformin + glimepirid terápiás csoportban, szemben a placebo + metformin + glimepirid terápiás csoportban jelentett 0,6%-kal.

A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága mindkét terápiás csoportban „gyakori” volt (5,1% a vildagliptin + metformin + glimepirid-csoportban, szemben a placebo + metformin + glimepirid-csoportban észlelt 1,9%-kal).

A vildagliptin-csoportban egy súlyos hypoglykaemiás eseményt jelentettek.

A vizsgálat végén az átlagos testtömegre gyakorolt hatás semleges volt (+0,6 kg a vildagliptin-csoportban és -0,1 kg a placebocsoportban).

Kombináció inzulinnal

6. táblázat A kettős vak vizsgálatokban naponta 100 mg vildagliptint inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kombinációban kapó betegeknek jelentett mellékhatások (n = 371)

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	Csökkent vércukorszint
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Fejfájás, hidegrázás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Hányinger, gastrooesophagealis refluxbetegség
Nem gyakori	Hasmenés, flatulencia

Kiválasztott mellékhatások leírása

A kontrollos klinikai vizsgálatokban a naponta kétszer 50 mg vildagliptint plusz inzulint (metforminnal vagy anélkül) kombinációban kapó betegeknek a kezelés mellékhatások miatti elhagyásának összesített incidenciája 0,3% volt a vildagliptin terápiás csoportban, míg nem kellett kezelést abbahagyni a placebocsoportban.

A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága mindkét terápiás csoportban hasonló volt (14,0% a vildagliptin-csoportban, szemben a placebocsoportban észlelt 16,4%-kal). Két betegnél számoltak be súlyos hypoglykaemiás eseményekről a vildagliptin-csoportban és 6 betegnél a placebocsoportban.

A vizsgálat végén az átlagos testtömegre gyakorolt hatás semleges volt (+0,6 kg a kiindulási értékhez képest a vildagliptin-csoportban és nem volt változás a placebocsoportban).

A forgalomba hozatalt követő tapasztalat

7. táblázat A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nem ismert	Pancreatitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem ismert	Hepatitis (a gyógyszer abbahagyása esetén reverzibilis) Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (a gyógyszer abbahagyása esetén reverzibilis)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nem ismert	Myalgia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nem ismert	Urticaria Hámló és hólyagos bőrelváltozások, köztük bullózus pemphigoid

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A vildagliptin túladagolására vonatkozó információk korlátozottak.

Tünetek

A túladagolás valószínű tüneteivel kapcsolatos információk egészséges önkéntesekkel végzett, dózisznövelő tolerabilitási vizsgálatból származnak, melyben az alanyok 10 napon keresztül kaptak vildagliptint. A 400 mg-os dózis mellett három esetben lépett fel izomfájdalom, és egyedi esetekben előfordult enyhe és átmeneti paresztézia, láz, ödéma, illetve átmeneti lipázsztint-emelkedés. A 600 mg-os dózis mellett egy betegnél lépett fel kéz- és lábödéma, valamint a kreatin foszfokináz (CK), GOT (ASAT), C-reaktív protein (CRP) és a miogloblin szintjének emelkedése. Három további betegnél lépett fel lábödéma, melyet két esetben paresztésia kísért. A vizsgálati gyógyszer adagolásának felfüggesztését követően minden tünet és laboratóriumi eltérés kezelés nélkül rendeződött.

Kezelés

Túladagolás esetén szupportív kezelés javasolt. A vildagliptin nem távolítható el hemodialízissel. Ugyanakkor az elsődleges hidrolizációs metabolit (LAY151) eltávolítható hemodialízissel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, dipeptidil-peptidáz-4- (DPP-4) inhibitorok, ATC kód: A10BH02

A vildagliptin, a szigetsejt-serkentők osztályába tartozó vegyület, potens és szelektív DPP-4 inhibitor.

Hatásmechanizmus

A vildagliptin alkalmazása a DPP-4 aktivitás gyors és teljes gátlását eredményezi, ami a GLP-1 (glükagonszerű fehérje-1) és GIP (glükózdependens inzulinotrop polipeptid) inkretin hormonok éhomi és posztprandiális endogén szintjének növekedését okozza.

Farmakodinámiás hatások

Ezen inkretin hormonok endogén szintjeinek növelése révén a vildagliptin javítja a szigetsejtek érzékenységét a glükózzal szemben, ami jobb glükózdependens inzulinszekréciót eredményez. A napi 50–100 mg vildagliptinnel végzett kezelés a 2-es típusú cukorbetegknél lényegesen javította a béta-sejt működés markereit, köztük a HOMA-bétát (Homeostasis Model Assessment–beta), a proinzulin–inzulin arányt, valamint a gyakori mintavétellel végzett étkezési tolerancia teszttel mért béta-sejt válaszkészség mértékét. Nem diabeteses (normoglykaemiás) egyéneknél a vildagliptin nem serkenti az inzulinszekréciót, és nem csökkenti a vércukorszintet.

Az endogén GLP-1-szintek növelése révén a vildagliptin fokozza még az alfa-sejtek glükózérzékenységét, ami javítja glükózsztintnek megfelelő mértékű glükagonelválasztást.

Az inkretin hormon magasabb szintjeinek hatására fokozódik az inzulin/glükagon arány hyperglykaemia során történő növekedésének mértéke, melynek folytán csökken az éhomi és posztprandiális hepatikus glükóztermelés, ami csökkent vércukorszintet eredményez.

A magasabb GLP-1-szint gyomorürülést késleltető, ismert hatását vildagliptin-kezelés kapcsán nem észlelték.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Több mint 15 000, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg vett részt kettős vak, placebo- vagy aktívkontrollos, több mint 2 évig tartó kezelési időtartamú klinikai vizsgálatban. Ezekben a vizsgálatokban több mint 9 000 beteg napi egyszer 50 mg vagy napi kétszer 50 mg, vagy napi egyszer 100 mg vildagliptint kapott. Több mint 5 000 férfi és több mint 4 000 nő kapott napi 50 mg vagy 100 mg vildagliptint. A napi egyszer 50 mg vagy napi 100 mg vildagliptint kapó betegek közül több mint 1 900 beteg volt 65 éves vagy idősebb. Ezekben a vizsgálatokban a vildagliptint monoterápiaként alkalmazták 2-es típusú diabeteses betegeknél, akik korábban még nem kaptak gyógyszeres kezelést a betegségükre, illetve kombinációban alkalmazták olyan betegeknél, akiknél más antidiabetikus gyógyszerrel nem lehetett megfelelően beállítani a vércukorszintet.

Összességében a vildagliptin monoterápiában, illetve metforminnal, egy szulfonilureával és egy tiazolidindionnal kombinációban adva, a HbA_{1c}-szintben a vizsgálat megkezdése és a vizsgálat befejezése közt bekövetkezett, klinikailag releváns csökkenésével mérve, javította a vércukorszintkontrollt (lásd 8. táblázat).

A klinikai vizsgálatokban a HbA_{1c}-csökkenés nagysága vildagliptin mellett nagyobb volt azoknál a betegeknél, akiknek magasabb volt a kiindulási HbA_{1c}-értékük.

Egy 52 hetes kettős vak, kontrollos vizsgálatban a vildagliptin (naponta kétszer 50 mg) -1%-kal csökkentette a kiindulási HbA_{1c}-értéket, míg a metforminnal (melynek dózisát 2 g/nap értékg emelték) -1,6%-os csökkenést tapasztaltak, statisztikai non-inferioritást nem értek el. A vildagliptinnal kezelt betegeknél a metforminnal kezeltékhez viszonyítva lényegesen alacsonyabb volt a gastrointestinális mellékhatások incidenciája.

Egy 24 hetes kettős vak, kontrollos vizsgálatban a vildagliptint (naponta kétszer 50 mg) a roziglitazonnal (napi egyszer 8 mg) hasonlították össze. Az átlagosan 8,7%-os kiindulási HbA_{1c}-szintű betegeknél az átlagos csökkenés a vildagliptin mellett -1,20%, a roziglitazon mellett -1,48% volt. A roziglitazont kapó betegeknél az átlagos testtömeg növekedett (+1,6 kg), míg a vildagliptint kapó betegeknél nem tapasztalták a testtömeg növekedését (-0,3 kg). A perifériás ödéma incidenciája alacsonyabb volt a vildagliptin-csoportban, mint a roziglitazon-csoportban (sorrendben 2,1% vs. 4,1%).

Egy két évig tartó klinikai vizsgálatban a vildagliptint (naponta kétszer 50 mg) gliklaziddal (legfeljebb naponta 320 mg) hasonlították össze. A 8,6%-os átlagos kiindulási HbA_{1c}-szintről két év után a HbA_{1c} átlagos csökkenése -0,5% volt a vildagliptin és -0,6% a gliklazid esetén. Statisztikai non-inferioritást nem értek el. A vildagliptinhez kevesebb hypoglykaemiás esemény (0,7%) társult, mint a gliklazidhoz (1,7%).

Egy 24 hetes vizsgálatban a vildagliptint (naponta kétszer 50 mg) a pioglitazonnal (napi egyszer 30 mg) hasonlították össze, metforminnal (átlagos napi dózis: 2 020 mg) nem megfelelően kontrollált betegek esetén. A 8,4%-os kiindulási HbA_{1c}-szint átlagos csökkenése -0,9% volt, ha a metformin mellé vildagliptint, és -1,0% volt, ha a metformin mellé pioglitazont adtak. Azoknál a betegeknél, akik metformin mellé pioglitazont kaptak, +1,9 kg-os átlagos testtömeg-növekedést figyeltek meg, míg a metformin mellé vildagliptint kapóknál +0,3 kg-os volt a testtömeg-növekedés.

Egy 2 évig tartó klinikai vizsgálatban a vildagliptint (naponta kétszer 50 mg) glimepiriddel (legfeljebb naponta 6 mg – átlagos dózis a két év alatt: 4,6 mg) hasonlították össze, metforminnal (átlagos napi dózis: 1 894 mg) kezelt betegeknél. A 7,3%-os átlagos kiindulási HbA_{1c}-szintről 1 év után a HbA_{1c} átlagos csökkenése -0,4% volt a metformin mellé adott vildagliptin és -0,5% volt a metformin mellé adott glimepirid esetén. A testtömegváltozás a vildagliptin mellett -0,2 kg, míg a glimepirid mellett +1,6 kg volt. A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága szignifikánsan alacsonyabb volt a vildagliptin-csoportban (1,7%), mint a glimepirid-csoportban (16,2%). A vizsgálati végpontnál (2 év)

a HbA_{1c} mindkét terápiás csoportban a kiindulási értékhez volt hasonló, és a testtömegváltozás és a hypoglykaemia közti különbségek is fennmaradtak.

Egy 52 hetes vizsgálatban a vildagliptint (naponta kétszer 50 mg) gliklaziddal (átlagos napi dózis: 229,5 mg) hasonlították össze a metforminnal (a metformin kiindulási dózisa 1 928 mg/nap) nem megfelelően kontrollált betegeknek. Egy év után a HbA_{1c} átlagos csökkenése -0,81% volt a metforminhoz adott vildagliptin (a kiindulási átlagos HbA_{1c} 8,4%) és -0,85% volt a metforminhoz adott gliklazid esetén (az átlagos kiindulási HbA_{1c} 8,5%). A statisztikai „non-inferioritás” („nem rosszabb, mint”) igazolódott (95%-os CI: -0,11–0,20). A vildagliptin mellett a testtömegváltozás +0,1 kg, míg a gliklazid melletti testtömeg-növekedés +1,4 kg volt.

Egy 24 hetes vizsgálatban a fix dózisú vildagliptin és metformin kombináció (melynek dózisát fokozatosan emelték naponta kétszer 50 mg/500 mg-ra vagy naponta kétszer 50 mg/1 000 mg-ra), mint kezdeti kezelés hatásosságát értékelték a gyógyszert korábban még nem kapó betegeknek. A 8,6%-os átlagos kiindulási HbA_{1c}-szintet a naponta kétszer 50 mg/1 000 mg dózisban alkalmazott vildagliptin/metformin -1,82%-kal, a naponta kétszer 50 mg/500 mg dózisban adott vildagliptin/metformin -1,61%-kal, a naponta kétszer 1 000 mg metformin -1,36%-kal és a naponta kétszer 50 mg vildagliptin -1,09%-kal csökkentette. Azoknál a betegeknek, akiknél a kiindulási HbA_{1c}-szint $\geq 10,0\%$ volt, nagyobb csökkenést észleltek.

Egy 24 hetes, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot végeztek a napi egyszeri 50 mg vildagliptin-kezelés placebohoz viszonyított hatásának értékelésére, 515, 2-es típusú diabetesben szenvedő, és közepesen súlyos (n = 294) vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő (n = 221) betegnek. A vizsgálat megkezdésekor a közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedők sorrendben 68,8%-át, illetve 80,5%-át kezelték inzulinnal (az átlagos napi dózis sorrendben 56 egység és 51,6 egység volt). A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedőknél a vildagliptin az átlagosan 7,9%-os kiindulási szintről, a placebohoz képest jelentősen csökkentette a HbA_{1c}-t (a különbség -0,53% volt). A súlyos vesekárosodásban szenvedőknél a vildagliptin az átlagosan 7,7%-os kiindulási szintről, a placebohoz képest jelentősen csökkentette a HbA_{1c}-t (a különbség -0,56% volt).

Egy 24 hetes randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot végeztek 318 beteggel, hogy értékeljék a metforminnal (naponta $\geq 1 500$ mg) és glimepiriddel (naponta ≥ 4 mg) kombinációban adott vildagliptin (naponta kétszer 50 mg) hatásosságát és biztonságosságát. A metforminnal és glimepiriddel kombinációban adott vildagliptin a placebohoz képest jelentősen csökkentette a HbA_{1c}-szintet. Az átlagos 8,8%-os kiindulási HbA_{1c}-szintről történt, placebo korrigált átlagos csökkenés -0,76% volt.

Egy 24 hetes randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot végeztek 449 beteggel, hogy értékeljék a metforminnal együtt (n = 276) vagy metformin nélkül adott (n = 173) stabil dózisú bazális vagy premix inzulinnal (átlagos napi dózis 41 egység) kombinációban alkalmazott vildagliptin (naponta kétszer 50 mg) hatásosságát és biztonságosságát. Az inzulinnal kombinációban adott vildagliptin a placebohoz képest jelentősen csökkentette a HbA_{1c}-szintet. A teljes populációban az átlagos 8,8%-os kiindulási HbA_{1c}-szintről történt, placebo korrigált átlagos csökkenés -0,72% volt. Az egyidejűleg metforminnal adott vagy metformin nélküli inzulinnal kezelt alcsoportokban a HbA_{1c} placebo korrigált átlagos csökkenése sorrendben -0,63% és -0,84% volt. A teljes populációban a hypoglykaemia előfordulási gyakorisága a vildagliptin-csoportban 8,4% és a placebo csoportban 7,2% volt. A vildagliptint kapó betegeknek nem észleltek testtömeg-növekedést (+0,2 kg), míg a placebo csoportnál testtömegcsökkenést tapasztaltak (-0,7 kg).

Egy másik 24 hetes vizsgálatban, amit olyan betegekkel végeztek, akiknek előrehaladottabb 2-es típusú cukorbetegsége volt, és nem voltak megfelelően kontrollálva inzulinnal (rövid- és hosszú hatású, átlagos inzulin dózis 80 NE/nap), a HbA_{1c}-szint átlagos csökkenése statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt, amikor vildagliptint (naponta kétszer 50 mg) adtak az inzulinhoz (0,5%), mint a placebo plusz inzulin esetén (0,2%). A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága alacsonyabb volt a vildagliptin-csoportban (22,9%), mint a placebo csoportban (29,6%).

Egy 52 hetes, multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatot végeztek 2-es típusú diabetesben és pangásos szívelégtelenségben (NYHA I-III-as funkcionális stádium) szenvedő betegekkel, hogy a naponta kétszer 50 mg vildagliptinnek ($n = 128$) a balkamrai ejekciós frakcióra (left-ventricular ejection fraction; LVEF) gyakorolt, placebohoz viszonyított ($n = 126$) hatását értékeljék. A vildagliptin nem járt a balkamra-funkció változásával vagy a már meglévő pangásos szívelégtelenség súlyosbodásával. Az igazolt cardiovascularis események összességében egyensúlyban voltak. Több cardialis esemény volt a vildagliptinnel kezelt, NYHA III-as stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, mint a placebót kapóknál. Ugyanakkor nem volt egyensúly a kiindulási cardiovascularis kockázatban, ami a placebónak kedvezett, és az események száma alacsony volt, ami eleve kizárja a határozott következtetések levonását. A vildagliptin a placebohoz képest az átlagosan 7,8%-os kiindulási szintről jelentősen csökkentette a HbA_{1c} -t (a különbség 0,6%) a 16. héten. Az NYHA III-as stádiumába tartozó betegek alcsoportjában a HbA_{1c} csökkenés a placebohoz képest alacsonyabb volt (0,3% a különbség), azonban a betegek kis száma miatt ($n = 44$) korlátozott mértékben vonható le következtetés. A teljes populációban a hypoglykaemia előfordulási gyakorisága a vildagliptin-csoportban 4,7% és a placebocsoportban 5,6% volt.

A VERIFY egy öt éves, multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálat, melyet 2-es típusú cukorbetegség részvételével végeztek. A vizsgálat során a vildagliptin és metformin alkotta korai kombinációs terápia ($N = 998$) hatását tanulmányozták, a standard ellátást jelentő, metformin-monoterápiával induló, majd vildagliptinnel kombinált (lépcsőzetes felépítésű terápiás csoport, $N = 1003$) kezelés hatásával szemben, újonnan diagnosztizált 2-es típusú cukorbetegségeknél. A vizsgálat 5 éves időtartama alatt igazolódott, hogy a napi kétszer 50 mg vildagliptin és metformin alkotta kombinációs kezelési protokoll statisztikailag és klinikailag szignifikánsan csökkentette az „igazolt kezdeti terápiás kudarcig eltelt idővel” (HbA_{1c} -érték $\geq 7\%$) kapcsolatos relatív kockázatot a metformin-monoterápiához képest, a kezelést korábban még nem kapó 2-es típusú cukorbetegség körében (HR [95%-os CI]: 0,51 [0,45, 0,58]; $p < 0,001$). A kezdeti terápiás kudarc (HbA_{1c} -érték $\geq 7\%$) incidenciája 43,6% (429 beteg) volt a kombinációs, illetve 62,1% (614 beteg) a lépcsőzetes felépítésű terápiás csoportban.

Cardiovascularis kockázat

Harminchét, akár 2 évnél is hosszabb (vildagliptin esetében átlag 50 hetes, a komparátorok esetében átlag 49 hetes) időtartamú, III. és IV. fázisú, monoterápiával és kombinált terápiával végzett klinikai vizsgálatból származó, függetlenül és prospektíven igazolt cardiovascularis események meta-analízisét végezték el, ami azt mutatta, hogy a vildagliptin-kezelés nem járt a cardiovascularis kockázat komparátorokhoz viszonyított emelkedésével. Az igazolt major cardiovascularis nemkívánatos események (major adverse cardiovascular events; MACE) – beleértve az akut myocardiális infarktust, a stroke-ot vagy a cardiovascularis halálozást is – összetett végpontja hasonló volt a vildagliptin, illetve az aktív és placebo komparátorok esetén (Mantel–Haenszel-féle kockázati arány; [M-H RR] 0,82 [95%-os CI: 0,61–1,11]). A vildagliptin-csoport 9 599 betege közül 83-nál (0,86%), míg a komparátorcsoport 7 102 betege közül 85-nél (1,20%) számoltak be major cardiovascularis nemkívánatos eseményről. A MACE komponensek mindegyikének egyenkénti értékelése nem mutatott megnövekedett kockázatot (hasonló M-H RR). Bizonyított szívelégtelenség eseményeket, vagyis a definíciója szerint hospitalizációt igénylő szívelégtelenséget, vagy újonnan fellépő szívelégtelenséget 41, a vildagliptin-csoportba tartozó betegnél (0,43%), illetve 32, a komparátorcsoportba tartozó betegnél (0,45%) jelentettek – M-H RR 1,08 (95%-os CI: 0,68–1,70).

8. táblázat **A vildagliptin kulcsfontosságú hatásossági eredményei placebokontrollos monoterápiás vizsgálatokban, illetve kiegészítő terápiás vizsgálatokban (az elsődleges hatásossági mutató a beválasztás szerinti populációban)**

Vizsgálat	Átlagos kiindulási HbA_{1c} (%)	A HbA_{1c} átlagos változása a 24. héten, a kiindulási értékhez viszonyítva	A HbA_{1c} placebóra korrigált átlagos változása (%) a 24. héten (95%-os CI)
Monoterápiás placebokontrollos vizsgálatok			

2 301. vizsgálat: napi kétszer 50 mg vildagliptin (n = 90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
2 384. vizsgálat: napi kétszer 50 mg vildagliptin (n = 79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
* p < 0,05 a placebohoz viszonyítva			
Kiegészítő/kombinációs terápiás vizsgálatok			
Vildagliptin napi kétszer 50 mg + metformin (n = 143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Vildagliptin napi 50 mg + glimepirid (n = 132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin napi kétszer 50 mg + pioglitazon (n = 136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin napi kétszer 50 mg + metformin + glimepirid (n = 152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p < 0,05 a placebohoz + komparátorhoz viszonyítva			

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a vildagliptin tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől 2-es típusú diabetesben (lásd 4.2 pont, gyermekekre és serdülőkre vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Éhgyomorra történő orális adagolást követően a vildagliptin gyorsan felszívódik, és a plazma-csúcskoncentráció 1,7 óra elteltével mérhető. Az ételek kismértékben, 2,5 órára nyújtják a plazma-csúcskoncentráció kialakulásáig eltelt időt, de nem változtatják meg a teljes expozíciót (AUC). A vildagliptin étkezés során történő beadásakor csökkent a C_{max} -értéke (19%). A változás nagyságrendje azonban klinikailag nem jelentős, így a vildagliptin étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető. Az abszolút biohasznosulás 85%.

Eloszlás

A vildagliptin kismértékben kötődik plazmafehérjékhez (9,3%) és egyenlő mértékben oszlik meg a plazma és a vörösvértestek között. A vildagliptin átlagos megoszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban intravénás alkalmazást követően (V_{ss}) 71 liter, ami extravaszkuláris megoszlásra utal.

Biotranszformáció

Humán vonatkozásban a vildagliptin elsődleges eliminációs útvonala a metabolizáció, ami a bevitt dózis 69%-át érinti. A legfontosabb metabolit (LAY151) farmakológiailag inaktív, a ciano-rész hidrolízisének terméke, amely a bevitt dózis 57%-ából jön létre, amit a glükuronid (BQS867) és az amid-hidrolízis termékei követnek (a bevitt dózis 4%-a). Emberi vese mikroszómákból nyert *in vitro* adatok arra utalnak, hogy a vese lehet az egyik fontosabb szerv, amelyik részt vesz a vildagliptinnek a hidrolízisében, melynek során egyik fő, inaktív metabolitja, a LAY151 keletkezik. Egy, DPP-4 hiányos patkányokkal végzett *in vivo* vizsgálat alapján a DPP-4 részlegesen hozzájárul a vildagliptin hidrolíziséhez. A vildagliptin metabolizációjában mérhető módon nem vesznek részt a CYP 450 enzimek. Ennek megfelelően a vildagliptin metabolikus clearance-ét várhatóan nem befolyásolják az egyidejűleg adott CYP 450 inhibitor és/vagy induktor gyógyszerek. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy a vildagliptin nem gátol, illetve nem indukál CYP 450 enzimeket. Ebből adódóan a vildagliptin várhatóan nem befolyásolja a CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 vagy CYP 3A4/5 által metabolizált, egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket.

Elimináció

¹⁴C-izotóppal jelölt vildagliptin orális alkalmazását követően a bevitt dózis megközelítőleg 85%-a ürült a vizelettel és 15%-a volt visszanyerhető a székletből. A szájon át bevitt dózis 23%-a változatlan formában ürült a vesén keresztül. Egészséges önkénteseknél intravénás bevitelt követően a vildagliptin

össz plazma- és renalis clearance-értéke rendre 41 l/óra, illetve 13 l/óra. Intravénás bevitelt követően az átlagos eliminációs felezési idő megközelítőleg 2 óra. Orális alkalmazást követően az eliminációs felezési idő megközelítőleg 3 óra

Linearitás/nem-linearitás

A vildagliptin $c_{\max}$ -értéke, valamint a plazmaconcentráció/idő függvény görbe alatti területe (AUC) megközelítőleg dózisarányos módon növekedett a terápiás dózistartományban.

Különleges betegcsoportok

Nem

Széles, életkor- és BMI- (testtömegindex) tartományba tartozó egészséges férfi és női önkéntesek között nem figyeltek meg klinikailag lényeges különbségeket a vildagliptin farmakokinetikájában. A vildagliptin DPP-4 gátlását nem befolyásolja a beteg neme.

Idősek

Egészséges időseknél (≥ 70 év) a teljes vildagliptin-expozíció (napi egyszer 100 mg dózis mellett) 32%-kal nőtt, míg a plazma csúskoncentráció a fiatal (18–40 év) egészséges önkéntesekkel összehasonlítva 18%-kal nőtt. Ezeket a változásokat ugyanakkor nem tekintik klinikailag lényegesnek. A vildagliptin DPP-4 gátlását nem befolyásolja a beteg kora.

Májkárosodás

A májkárosodásnak a vildagliptin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait a Child-Pugh pontszám szerint enyhe, közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (6 ponttól [közepes] 12 pontig [súlyos] terjedő tartomány) vizsgálták, egészséges önkéntesekhez viszonyítva. Egyetlen dózis vildagliptin bevitelét követően enyhe, illetve közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az expozíció mértéke sorrendben 20%-kal, illetve 8%-kal csökkent, míg súlyos májkárosodás esetén az expozíció 22%-kal nőtt. A vildagliptin-expozíció maximális változása (növekedés vagy csökkenés) ~30%, amit nem tekintenek klinikailag lényegesnek. Nem volt korreláció a májbetegség súlyossága és a vildagliptin-expozíció változásai között.

Vesekárosodás

Egy ismételt adagolású, nyílt elrendezésű vizsgálatot végeztek az alacsonyabb terápiás dózisu vildagliptin (naponta egyszer 50 mg) farmakokinetikájának értékelésére, a kreatinin-clearance-szel definiált, különböző fokú krónikus vesekárosodásban szenvedő (enyhe: 50 – < 80 ml/perc, közepesen súlyos: 30 – < 50 ml/perc és súlyos: < 30 ml/perc) betegeknél, amit normál veseműködésű, egészséges kontroll alanyokéval hasonlítottak össze.

A normál veseműködésű, egészséges alanyokéhoz képest a vildagliptin AUC-je az enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél sorrendben az 1,4-szeresére, 1,7-szeresére és 2-szeresére emelkedett. A LAY151 és a BQS867 metabolitok AUC-je az enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél átlagosan sorrendben az 1,5-szeresére, 3-szorosára és 7-szeresére emelkedett. A végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegektől származó, korlátozott mennyiségű adat azt mutatja, hogy a vildagliptin expozíciója a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél észlelthez hasonló. A LAY151-koncentrációk megközelítőleg 2–3-szor magasabbak voltak, mint a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

A vildagliptint a hemodialízis csak korlátozott mértékben távolította el (az adagolás után 4 órával kezdett művesekezelés 3–4 óra alatt 3%-ot).

Rassz

Korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a rassznak nincs jelentős befolyása a vildagliptin farmakokinetikájára.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Kutyáknál az intrakardiális ingerületvezetés lassulását figyelték meg, a „hatást nem okozó” dózis 15 mg/ttkg volt (a c_{max} alapján a humán expozíció 7-szerese).

Patkányoknál és egereknél habos alveoláris makrofágok akkumulációját figyelték meg a tüdőkben. A „hatást nem okozó” dózis patkányoknál 25 mg/ttkg (az AUC alapján a humán expozíció 5-szöröse), míg egereknél 750 mg/ttkg volt (a humán expozíció 142-szerese).

Kutyáknál emésztőrendszeri tüneteket figyeltek meg, elsősorban laza székletet, nyákos székletet, hasmenést és nagyobb dózisok mellett véres székletet. A „hatást nem okozó” dózist nem határozták meg.

A hagyományos *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatokban a vildagliptin nem volt mutagén.

Egy patkányokkal végzett, a fertilitást és a korai embrionális fejlődést tanulmányozó vizsgálat nem utalt arra, hogy a vildagliptin károsan hatna a fertilitásra, a reprodukciós teljesítményre vagy a korai embrionális fejlődésre. Az embriofötális toxicitást patkányoknál és nyulaknál vizsgálták. Patkányoknál a lengőbordák incidenciájának növekedését észlelték, ami az anyai testsúlyparaméterek csökkenéséhez társult, és a „hatást nem okozó” dózis 75 mg/ttkg volt (a humán expozíció 10-szerese). Nyulaknál a magzat súlycsökkenését és a fejlődés késésére utaló csontvázeltéréseket kizárólag súlyos anyai toxicitás jelenlétében figyeltek meg, a „hatást nem okozó” dózis 50 mg/ttkg volt (a humán expozíció 9-szerese). Egy pre- és posztnatalis fejlődési vizsgálatot végeztek patkányokkal. Elváltozásokat csak anyai toxicitás mellett, ≥ 150 mg/ttkg-nál figyeltek meg az F1 generációban, köztük a testsúly átmeneti csökkenését és a motoros aktivitás csökkenését.

Egy kétéves karcinogenitási vizsgálatot végeztek patkányokkal, 900 mg/ttkg-ig terjedő orális dózisokkal (a maximális ajánlott dózisok melletti humán expozíció megközelítőleg 200-szorosa). Nem észlelték a tumorok incidenciájának vildagliptinnel tulajdonítható növekedését. Egy másik kétéves karcinogenitási vizsgálatban egerek kaptak 1 000 mg/ttkg-ig terjedő orális dózisokat. Az emlő adenokarcinómák és a hemangioszarkómák incidenciájának növekedését figyelték meg, az adenokarcinómák esetén 500 mg/ttkg (a humán expozíció 59-szerese), a hemangioszarkómák esetén 100 mg/ttkg (a humán expozíció 16-szorosa) „hatást nem okozó” dózis mellett. Ezen tumorok incidenciájának egereknél észlelt növekedése nem jelent jelentős kockázatot emberek számára, mivel a vildagliptin és az elsődleges metabolitja nem genotoxikus, a tumorok csak egyetlen fajban fordultak elő, és a tumorok csak nagyon magas szisztémás expozíció mellett alakultak ki.

Egy 13 hetes toxikológiai vizsgálatban makákóknál bőrléziókat írtak le ≥ 5 mg/ttkg/nap dózis mellett. Ezek következtében az akrális részeken (kezek, lábak, fülek és farok) helyezkedtek el. Az 5 mg/ttkg/nap dózis mellett (ami megközelítőleg megfelel a 100 mg-os dózis melletti humán AUC-expozíciónak) csak hólyagokat figyeltek meg. Ezek a kezelés folytatása ellenére reverzibilisek voltak, és nem jártak kórszövettani eltérésekkel. Leírtak pikkelyes, illetve lemezes hámlást, pörkképződést és farokfekélyeket, a megfelelő kórszövettani elváltozásokkal, ≥ 20 mg/ttkg/nap dózis mellett (a 100 mg-os humán dózis melletti AUC-expozíció megközelítőleg 3-szorosa). A farok nekrotikus lézióit figyelték meg ≥ 80 mg/ttkg/nap dózis mellett. A 160 mg/ttkg/nap dózissal kezelt majmoknál egy négyhetes gyógyulási időszak alatt a bőrléziók irreverzibilisnek bizonyultak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Laktóz;
nátrium-sztearil-fumarát;
mikrokristályos cellulóz (E460);
kroszkarmellóz-nátrium (E468).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

28, 30, 56, 60, 84, 90, 112, 120, 140, 150, 168 vagy 180 darab tabletta
OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolásban, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ✖ (egy keresztes)

Osztályozás: II. csoport

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Egis Gyógyszergyár Zrt.
1106 Budapest,
Keresztúri út 30-38.
Magyarország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-23934/01	28×	OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolás.
OGYI-T-23934/02	30×	OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolás.
OGYI-T-23934/03	56×	OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolás.
OGYI-T-23934/04	60×	OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolás.
OGYI-T-23934/05	84×	OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolás.
OGYI-T-23934/06	90×	OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolás.
OGYI-T-23934/07	112×	OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolás.
OGYI-T-23934/08	120×	OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolás.
OGYI-T-23934/09	140× (20×7)	OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolás.
OGYI-T-23934/10	140× (14×10)	OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolás.
OGYI-T-23934/11	150×	OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolás.
OGYI-T-23934/12	168×	OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolás.
OGYI-T-23934/13	180×	OPA/Al/PVC//Al buboréksomagolás.

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. augusztus 30.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2022. május 29.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Alikval Duo 50 mg/850 mg filmtabletta
Alikval Duo 50 mg/1000 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Alikval Duo 50 mg/850 mg filmtabletta

50 mg vildagliptint és 850 mg metformin-hidrokloridot (ami megfelel 660 mg metforminnak) tartalmaz filmtablettánként.

93,5 mg laktózt tartalmaz tablettánként.

Alikval Duo 50 mg/1000 mg filmtabletta

50 mg vildagliptint és 1000 mg metformin-hidrokloridot (ami megfelel 780 mg metforminnak) tartalmaz filmtablettánként.

110 mg laktózt tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Alikval Duo 50 mg/850 mg filmtabletta

Sárga, hosszúkas, ovális alakú, az egyik oldalán bemetszéssel, a másik oldalán "VA" jelöléssel ellátott filmtabletta. A tablettá hosszúsága: $19,4 \pm 0,5$ mm.

A tablettán lévő bemetszés nem a tablettá széttörésére szolgál.

Alikval Duo 50 mg/1000 mg filmtabletta

Sötét sárga, hosszúkas, ovális alakú, mindkét oldalán bemetszéssel és az egyik oldalán "V", a másik oldalán "B" jelöléssel ellátott filmtabletta. A tablettá hosszúsága: $21,1 \pm 0,5$ mm.

A tablettán lévő bemetszés nem a tablettá széttörésére szolgál.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Alikval Duo 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő felnőttek glykaemiás kontrolljának javítására javallott a diéta és a testmozgás kiegészítéseként:

- olyan betegeknél, akiknél a monoterápiában alkalmazott metformin-hidroklorid nem biztosít megfelelő kontrollt.
- olyan betegeknél, akiket már különálló tablettákban adott vildagliptin és metformin-hidroklorid kombinációval kezelnek.
- más gyógyszerekkel, köztük inzulinnal kombinálva a cukorbetegség kezelésére abban az esetben, ha ezek az egyéb gyógyszerek nem biztosítanak megfelelő glykaemiás kontrollt (a különböző kombinációkkal rendelkezésre álló adatokat lásd a 4.4, 4.5 és 5.1 pontban).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

OGYÉI/37880/2020
OGYÉI/37881/2020
OGYÉI/739/2022
OGYÉI/743/2022

Normál veseműködésű felnőttek ($GFR \geq 90$ ml/perc)

Az Alikval Duo tablettával végzett antihyperglykaemiás kezelés dózisát a beteg aktuális kezelési rendje, a gyógyszer hatásossága és tolerabilitása alapján egyénre kell szabni, úgy, hogy eközben a vildagliptin ne haladja meg a javasolt 100 mg-os maximális napi dózist. Az Alikval Duo adagolása vagy az 50 mg/850 mg-os vagy az 50 mg/1000 mg-os hatáserősségű tablettával kezdhető el, naponta kétszer adva, egyik tableta reggel és a másik este.

- A metformin-monoterápia maximális tolerált dózisával nem megfelelően kontrollált betegek:
Az Alikval Duo kezdő dózisának naponta kétszer 50 mg vildagliptint (100 mg teljes napi dózist), plusz a már szedett metformin dózist kell biztosítania.

- A külön-külön adott vildagliptin és metformin tablettákról átállításra kerülő betegek:
Az Alikval Duo adását a már szedett vildagliptin és metformin dózisban kell elkezdni.

- A metformin és egy szulfonilurea kettős kombinációjával nem megfelelően kontrollált betegek:
Az Alikval Duo dózisának naponta kétszer 50 mg vildagliptint (100 mg teljes napi dózist) és a már szedett metformin dózishoz hasonló dózist kell biztosítania. Ha az Alikval Duo-t szulfonilureával kombinációban alkalmazzák, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében a szulfonilurea kisebb dózisban történő adását kell mérlegelni.

- Az inzulin és a metformin maximális tolerált dózisának kettős kombinációjával nem megfelelően kontrollált betegek:
Az Alikval Duo dózisának naponta kétszer 50 mg vildagliptint (100 mg teljes napi dózist) és a már szedett metformin dózishoz hasonló dózist kell biztosítania.

A vildagliptin és metformin biztonságosságát és hatásosságát tiazolidindiont is tartalmazó hármas, orális kombinációban nem igazolták.

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 év)

Mivel a metformin a vesén keresztül választódik ki, és az idős betegeknél jellemző vesekárosodás kialakulása, az Alikval Duo-t szedő idősek veseműködését rendszeresen ellenőrizni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

A GFR értékét a metformin-tartalmú készítménnyel folytatott kezelés megkezdése előtt és a kezelés során legalább évente ellenőrizni kell. A vesekárosodás további romlása szempontjából fokozott kockázatnak kitett betegeknél és időseknél a veseműködés gyakoribb, például 3-6 havonta történő ellenőrzése szükséges.

A metformin maximális napi dózisát lehetőleg naponta 2-3 részre kell elosztani. Azon betegeknél, akiknél a $GFR < 60$ ml/perc, a laktacidózis kockázatát esetlegesen növelő faktorokat (lásd 4.4 pont) felül kell vizsgálni, mielőtt a metformin-kezelés megkezdése felmerül.

Amennyiben nem áll rendelkezésre az Alikval Duo megfelelő hatáserősségű formája, a fix dózisú kombináció helyett az egyedi monokomponenseket kell alkalmazni.

GFR ml/perc	Metformin	Vildagliptin
60-89	A maximális napi dózis 3000 mg. A vesekárosodáshoz mérten megfontolandó a dózis csökkentése.	A dózis módosítása nem szükséges.
45-59	A maximális napi dózis 2000 mg. A kezdő dózis legfeljebb a maximális dózis fele.	A maximális teljes napi dózis 50 mg.
30-44	A maximális napi dózis 1000 mg. A kezdő dózis legfeljebb a maximális dózis fele.	
< 30	A metformin ellenjavallt.	

Májkárosodás

Az Alikval Duo-t nem szabad alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknél, beleértve azokat a betegeket is, akiknél a kezelés előtt a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT [ALAT]) vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT [ASAT]) szintje meghaladja a normálérték felső határának 3-szorosát (lásd 4.3, 4.4 és 4.8 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Alikval Duo nem javasolt gyermekek és serdülők (< 18 év) számára. Az Alikval Duo biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők (< 18 év) esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Az Alikval Duo étkezés közben történő vagy közvetlenül az étkezést követő bevétele csökkentheti a metforminnal összefüggő emésztőrendszeri tüneteket (lásd még 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Akut metabolikus acidózis bármely formája (például laktacidózis, diabéteszes ketoacidózis).
- Diabéteszes prekóma.
- Súlyos vesekárosodás (GRF < 30 ml/perc) (lásd 4.4 pont).
- Olyan akut állapotok, amelyek megváltoztathatják a veseműködést, mint például:
 - dehidráció,
 - súlyos infekció,
 - sokk,
 - jódzott kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása (lásd 4.4 pont).
- Olyan akut vagy krónikus kórképek, amelyek szöveti hypoxiát idézhetnek elő, mint például:
 - keringési vagy légzési elégtelenség,
 - közelmúltban lezajlott szívinfarktus,
 - sokk.
- Májkárosodás (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).
- Akut alkoholintoxikáció, alkoholizmus.
- Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általánosságban

Az Alikval Duo az inzulint igénylő betegeknél nem helyettesíti az inzulint, és nem alkalmazható 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél.

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Laktacidózis

A laktátacidózis, ami egy nagyon ritka, de súlyos metabolikus szövődmény, leggyakrabban a veseműködés akut romlásakor, szív- és légzőszervi megbetegedésben vagy sepszisben lép fel. A veseműködés akut romlásakor a metformin felhalmozódása következik be, ami növeli a laktátacidózis kockázatát.

Dehidráció (súlyos hasmenés vagy hányás, láz vagy csökkent folyadékbevitel) esetén a metformin adását átmenetileg fel kell függeszteni, és ajánlott felvenni a kapcsolatot egészségügyi szakemberrel.

Metforminnal kezelt betegeknél a veseműködést esetlegesen akután károsító gyógyszerek (például vérnyomáscsökkentők, vízhajtók és nem-szteroid gyulladásgátlók [*non steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID]) adásának megkezdésekor elővigyázatosság szükséges. A laktátacidózis egyéb kockázati tényezői a túlzott alkoholfogyasztás, a májelégtelenség, a rosszul beállított diabetesz, a ketózis, a tartós éhezés és bármilyen, hypoxiával társuló állapot, valamint laktátacidózist kiváltani képes gyógyszerek együttese (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A betegeket és/vagy gondozóikat tájékoztatni kell a laktátacidózis kockázatáról. A laktátacidózisra jellemző az acidotikus diszpnöe, a hasi fájdalom, az izomgörcsök, az aszténia és a hypotermia, amit kóma követ. Feltételezett tünetek esetén a betegnek abba kell hagynia a metformin szedését, és azonnal orvoshoz kell fordulnia. Diagnosztikai laboratóriumi eredmények a vér csökkent pH értéke ($< 7,35$), az emelkedett plazma laktátszint (> 5 mmol/l), valamint az emelkedett anionrés és laktát/piruvát arány.

Jódtartalmú kontrasztanyagok alkalmazása

Jódtartalmú kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása kontrasztanyag-indukált nephropathiához vezethet, ami a metformin felhalmozódásával és a laktátacidózis kockázatának növekedésével jár. A metformin adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Veseműködés

A GFR-értéket a kezelés megkezdése előtt és a kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont). A metformin ellenjavallt azon betegeknél, akiknél a GFR < 30 ml/perc, és adását átmenetileg fel kell függeszteni olyan állapotokban, amelyek a veseműködést módosítják (lásd 4.3 pont).

Elővigyázatosság szükséges olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén, amelyek befolyásolhatják a vesefunkciót, jelentős hemodinamikai változásokat okoznak, illetve gátolják a renális transzportot és fokozzák a metformin szisztémás expozícióját (lásd 4.5 pont).

Májkárosodás

A májkárosodásban szenvedő betegeket – beleértve azokat a betegeket is, akiknél a kezelés előtt a GPT (ALAT) vagy a GOT (ASAT) szintje meghaladja a normálérték felső határának 3-szorosát – nem szabad Alikval Duo tablettával kezelni (lásd 4.2, 4.3 és 4.8 pont).

A májenzimek ellenőrzése

Májműködési zavar (beleértve a hepatitist is) ritka eseteiről számoltak be vildagliptin-kezelés során. Ezek az esetek nem jártak klinikai következménnyel, a betegek rendszerint tünetmentesek voltak, és a májfunkciós vizsgálatok eredményei a kezelés felfüggesztését követően visszatértek a normálértékekre. A beteg kiindulási enzimértékeinek ismerete érdekében az Alikval Duo-kezelés megkezdése előtt májfunkciós vizsgálatokat kell végezni. A májfunkciót az Alikval Duo-kezelés első évében háromhavonta, majd azt követően időszakosan ellenőrizni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél emelkedett a transzaminázszint, egy második májfunkciós vizsgálatot kell ellenőrizni az első vizsgálat eredményét, majd a továbbiakban gyakori májfunkciós vizsgálatokat kell végezni a rendellenesség(ek) rendeződéséig. Amennyiben a GOT (ASAT) vagy a GPT (ALAT) értéke tartósan meghaladja a

normálérték felső határának háromszorosát, javasolt az Alikval Duo-kezelés leállítása. Azoknál a betegeknél, akiknél sárgaság vagy májműködési zavarra utaló egyéb tünet alakul ki, az Alikval Duo adását abba kell hagyni.

Az Alikval Duo-kezelés abbahagyását és a májfunkciós vizsgálatok eredményeinek normalizálódását követően az Alikval Duo-kezelést nem szabad újra elkezdni.

Bőrbetegségek

A preklinikai toxikológiai vizsgálatok során majmoknál bőrléziókról, köztük a végtagokon kialakuló hólyagképződésről és kifelégyesedésről számoltak be (lásd 5.3 pont). Noha a klinikai vizsgálatokban nem észlelték a bőrléziók magasabb incidenciáját, a betegek diabéteszes bőrlézióival a tapasztalat korlátozott volt. Továbbá a forgalomba hozatalt követően beszámoltak hólyagos és hámló bőrelváltozásokról. Ezért, a cukorbeteg rutinszerű gondozásával összhangban, a bőrbetegségek, mint például a hólyag- vagy fekélyképződés ellenőrzése javasolt.

Akut pancreatitis

A vildagliptin alkalmazását az akut pancreatitis kialakulásának kockázatával hozták összefüggésbe. A betegekkkel ismertetni kell az akut pancreatitis jellemző tünetét.

Pancreatitis gyanúja esetén a vildagliptin szedését abba kell hagyni. Ha az akut pancreatitis bizonyított, a vildagliptint nem szabad újratekinteni. Elővigyázatosság szükséges az olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében akut pancreatitis szerepel.

Hypoglykaemia

Ismert, hogy a szulfonilureák hypoglykaemiát okoznak. Szulfonilureát vildagliptinnel kombinációban kapó betegeknél hypoglykaemia kockázata állhat fenn. Ezért a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében a szulfonilurea kisebb dózisban történő adása mérlegelhető.

Sebészeti beavatkozások

A metformin adását az általános, spinális vagy epidurális anesztéziával járó műtét idejére fel kell függeszteni. A készítmény leghamarabb 48 órával a műtét, illetve az orális táplálásra való visszatérés után adható újra, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Szabályos interakciós vizsgálatokat nem végeztek az Alikval Duo-val. Az alábbi állítások az egyes hatóanyagok esetén rendelkezésre álló információkat tükrözik.

Vildagliptin

A vildagliptin esetében alacsony a kölcsönhatások valószínűsége az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel. Mivel a citokróom P (CYP) 450 enzimnek a vildagliptin nem szubsztátja, és nem gátolja, illetve nem indukálja a CYP 450 enzimeket, valószínűleg nem lép interakcióba azokkal a hatóanyagokkal, amelyek ezen enzimek szubsztátjai, inhibitorai vagy induktorai.

A vildagliptinnel kombinált pioglitazon, metformin és glibenklamid orális antidiabetikumokkal végzett klinikai vizsgálatok eredményei nem mutattak klinikailag releváns farmakokinetikai interakciókat a célszámolációban.

A digoxinnal (P-glikoprotein szubsztát) és warfarinnal (CYP2C9 szubsztát) egészséges önkéntesekkel végzett gyógyszerkölsönhatás vizsgálatok nem mutattak klinikailag releváns farmakokinetikai interakciókat a vildagliptinnel történő egyidejű alkalmazást követően.

Egészséges önkéntesek bevonásával interakciós vizsgálatokat végeztek amlodipinnel, ramiprillel, valzartánnal és szimvasztatinnal. Ezekben a vizsgálatokban a vildagliptinnel történő egyidejű alkalmazást követően nem észleltek klinikailag releváns farmakokinetikai interakciókat. Ezt azonban a célpopulációban nem állapították meg.

Kombináció ACE-gátlókkal

Az egyidejűleg ACE-gátlót szedő betegeknél megnövekedhet az angiooedema kockázata (lásd 4.8 pont).

Más orális antidiabetikumokhoz hasonlóan, a vildagliptin hypoglykaemiás hatását csökkenthetik bizonyos hatóanyagok, így például a tiazidok, kortikoszteroidok, a pajzsmirigyre ható gyógyszerek és szimpatomimetikumok.

Metformin

Együttadása nem ajánlott

Alkohol

Az alkoholintoxikáció fokozza a laktacidózis kockázatát, különösen éhezés, alultápláltság vagy májkárosodás fennállásakor.

Jódtartalmú kontrasztanyagok

A metformin adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Elővigyázatosságot igénylő kombinációk

Egyes gyógyszerek, például az NSAID-ok, köztük a szelektív ciklooxygenáz (COX)-2-inhibitorok, az ACE-gátlók, az angiotenzin-II-receptor-blokkolók, valamint a vízhajtók, különösen a kacsdiuretikumok károsan befolyásolhatják a veseműködést, és ezáltal növelhetik a laktacidózis kockázatát. Ezen készítmények metforminnal együttes adásának megkezdésekor, illetve a kombinációs kezelés során a veseműködés szoros ellenőrzése szükséges.

A glükokortikoidok, béta-2-agonisták és diuretikumok intrinsic hyperglykaemiás aktivitással rendelkeznek. A beteget tájékoztatni kell erről, és gyakoribb vércukorszint-ellenőrzés szükséges, különösen a kezelés kezdetén. Amennyiben szükséges, az Alikval Duo adagolását az egyidejű kezelés alatt és annak abbahagyásakor módosítani kell.

Az angiotenzin-konvertáló enzim- (ACE) inhibitorok csökkenthetik a vércukorszintet. Amennyiben szükséges, a vércukorszint-csökkentő gyógyszer adagolását a másik gyógyszerrel végzett egyidejű kezelés alatt és annak abbahagyásakor módosítani kell.

A metformin vesén keresztül történő kiválasztásában érintett renális tubuláris transzportrendszerekkel interferáló gyógyszerek (például az organikus kationtranszporter 2 [OCT2] vagy a multidrog és toxikus ágenseket kilökő fehérje [*multidrog and toxin extrusion*; MATE] gátlói, mint a ranolazin, vandetanib, dolutegravir és cimetidin) egyidejű alkalmazás esetén fokozhatják a metformin szisztémás expozícióját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az Alikval Duo terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre megfelelő információ. A vildagliptinnel végzett állatkísérletek során nagy dózisok mellett reproduktív toxicitást igazoltak. A metforminnal végzett állatkísérletek során nem igazoltak reproduktív toxicitást. A vildagliptinnel és metforminnal végzett állatkísérletek teratogenitásra utaló jeleket nem, de

foetotoxikus hatást kimutattak az anya számára toxikus dózisok mellett (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális kockázat nem ismert. Az Alikval Duo alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

Szoptatás

Állatkísérletek során, mind a vildagliptin, mind a metformin kiválasztódását igazolták az anyatejbe. Nem ismert, hogy a vildagliptin kiválasztódik-e a humán anyatejbe, de a metformin kis mennyiségekben kiválasztódik a humán anyatejbe. Mind az újszülött metformin miatti hypoglykaemiájának potenciális kockázata, mind a vildagliptinre vonatkozó humán adatok hiánya miatt az Alikval Duo alkalmazása ellenjavallt a szoptatás alatt (lásd 4.3 pont).

Termékenység

Nem végeztek az Alikval Duo-val a humán termékenységre gyakorolt hatásokra vonatkozó vizsgálatokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A mellékhatásként szédülést tapasztaló betegek kerüljék a gépjárművezetést, illetve a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Bár a vildagliptin/metformin fix dózisú kombinációjával nem végeztek terápiás klinikai vizsgálatokat, azonban a fix dózisú kombinációs termék, valamint az egyidejűleg alkalmazott vildagliptin és metformin kombináció közötti bioekvivalenciát igazolták (lásd 5.2 pont). Az itt bemutatott adatok az egyidejűleg alkalmazott vildagliptin és metformin kombinációra vonatkoznak, amikor a vildagliptint metformin mellé adták. A metformin vildagliptin mellé történő adását nem vizsgálták.

A biztonságossági profil összefoglalása

A nemkívánatos események többsége enyhe és átmeneti volt, és nem igényelték a kezelés felfüggesztését. Nem találtak összefüggést a nemkívánatos események, valamint az életkor, etnikai hovatartozás, az expozíció időtartama, illetve a napi dózis között.

Májműködési zavar (beleértve a hepatitist is) ritka eseteiről számoltak be vildagliptin-kezelés során. Ezek az esetek nem jártak klinikai következménnyel, a betegek rendszerint tünetmentesek voltak, és a májfunkciós vizsgálatok eredményei a kezelés felfüggesztését követően visszatértek a normálértékre. 24 hétig tartó monoterápiával és kiegészítő kezeléssel folytatott kontrollos vizsgálatok adatai alapján a normálérték 3-szorosát elérő vagy meghaladó GPT- (ALAT) vagy GOT- (ASAT) szint-emelkedés (ami a meghatározása szerint legalább két, egymást követő mérésakor vagy a kezelés alatti utolsó ellenőrzéskor fennállt) incidenciája napi egyszer 50 mg vildagliptin esetén 0,2%, napi kétszer 50 mg vildagliptin esetén 0,3% és az összes komparátor esetén 0,2% volt. A transzaminázszintek ezen emelkedései általában tünetmentesek voltak, nem progrediáltak, és nem jártak cholestasissal vagy sárgasággal.

A vildagliptinnel kapcsolatban angiooedemáról ritkán számoltak be, hasonló arányban, mint a kontrollok esetén. Az esetek nagyobb részét akkor jelentették, amikor a vildagliptint egy ACE-gátlóval kombinációban alkalmazták. Az események többsége enyhe fokú volt, és a vildagliptin-kezelés folytatása mellett megszűnt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbiakban szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra azok a mellékhatások, amelyekről a kettős vak vizsgálatokban monoterápiában és kiegészítő kezelésként vildagliptint kapó betegeknél számoltak be. Az 5. táblázatban felsorolt mellékhatások alapját az Európai Unióban kapható metformin alkalmazási előírásában található információk képezik.

A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: A kettős vak vizsgálatokban a metformin mellé kiegészítésként adott, napi 100 mg vildagliptint kapó betegeknek jelentett mellékhatások, összehasonlítva azokkal, akik a metformin mellé placebót kaptak (n = 208)

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	Hypoglykaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Tremor
Gyakori	Fejfájás
Gyakori	Szédülés
Nem gyakori	Fáradtság
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Hányinger

Egyes mellékhatások leírása

A napi 100 mg vildagliptinnel + metforminnal végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban a kezelés mellékhatások miatti elhagyásáról sem a napi 100 mg vildagliptin + metformin, sem a placebo + metformin terápiás csoport esetén nem számoltak be.

A klinikai vizsgálatokban a hypoglykaemia előfordulási gyakorisága „gyakori” volt a vildagliptint metforminnal kombinációban kapó betegeknek (1%), és „nem gyakori” a placebo + metformin kombinációt kapó betegeknek (0,4%). Nem számoltak be súlyos hypoglykaemiás eseményekről a vildagliptin karokon.

A klinikai vizsgálatokban a testtömeg nem változott a kiindulási értékhez képest, ha napi 100 mg vildagliptint adtak a metforminhoz (+0,2 ttkg a vildagliptin és -1,0 ttkg a placebo esetén).

A több mint 2 éven át tartó klinikai vizsgálatok semmilyen további biztonságossági jelzést vagy előre nem látható kockázatot sem mutattak, ha a vildagliptint a metformin-terápia kiegészítésére adták.

Kombináció egy szulfonilureával

2. táblázat: A naponta kétszer 50 mg vildagliptint metforminnal és egy szulfonilureával kombinációban kapó betegeknek (n = 157) jelentett mellékhatások

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	Hypoglykaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Szédülés, tremor
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Hyperhidrosis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Gyengeség (asthenia)

Egyes mellékhatások leírása

Nem számoltak be a kezelés mellékhatások miatti elhagyásáról a vildagliptin + metformin + glimepirid terápiás csoportban, szemben a placebo + metformin + glimepirid terápiás csoportban jelentett 0,6%-kal.

A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága mindkét terápiás csoportban gyakori volt (5,1% a vildagliptin + metformin + glimepirid-csoportban, szemben a placebo + metformin + glimepirid-

csoportban észlelt 1,9%-kal). A vildagliptin-csoportban egy súlyos hypoglykaemiás eseményt jelentettek.

A vizsgálat végén az átlagos testtömegre gyakorolt hatás semleges volt (+0,6 ttkg a vildagliptin-csoportban és -0,1 ttkg a placebocsoportban).

Kombináció inzulinnal

3. táblázat: A kettős vak vizsgálatokban naponta 100 mg vildagliptint inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kombinációban kapó betegeknek (n = 371) jelentett mellékhatások

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	Csökkent vércukorszint
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Fejfájás, hidegrázás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Hányinger, gastrooesophagealis refluxbetegség
Nem gyakori	Hasmenés, flatulencia

Egyes mellékhatások leírása

A kontrollos klinikai vizsgálatokban a naponta kétszer 50 mg vildagliptint plusz inzulint (metforminnal vagy anélkül) kapó betegeknek a kezelés mellékhatások miatti elhagyásának összesített incidenciája 0,3% volt a vildagliptin terápiás csoportban, míg nem kellett kezelést abbahagyni a placebocsoportban.

A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága mindkét terápiás csoportban hasonló volt (14,0% a vildagliptin-csoportban, szemben a placebocsoportban észlelt 16,4%-kal). Két betegnél számoltak be súlyos hypoglykaemiás eseményekről a vildagliptin-csoportban és 6 betegnél a placebocsoportban.

A vizsgálat végén az átlagos testtömegre gyakorolt hatás semleges volt (+0,6 ttkg a kiindulási értékhez képest a vildagliptin-csoportban és nem volt változás a placebocsoportban).

A fix kombináció egyes hatóanyagaival kapcsolatos további információk

Vildagliptin

4. táblázat: A kettős vak vizsgálatokban napi 100 mg vildagliptin-monoterápiában részesülő betegeknek jelentett mellékhatások (n = 1855)

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Nagyon ritka	Felső légúti fertőzés
Nagyon ritka	Nasopharyngitis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Hypoglykaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Szédülés
Nem gyakori	Fejfájás
Érbetegségek és tünetek	
Nem gyakori	Perifériás oedema
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Székrekedés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori	Arthralgia

Egyes mellékhatások leírása

A kontrollos, monoterápiás vizsgálatokban a kezelés mellékhatások miatti elhagyásának összesített incidenciája nem volt nagyobb a napi 100 mg-os vildagliptin dózissal kezelt betegeknél (0,3%), mint a placebo (0,6%) vagy a komparátor szerek esetén (0,5%).

Összehasonlító, kontrollos, monoterápiás vizsgálatokban a hypoglykaemia nem volt gyakori, a napi 100 mg vildagliptinnel kezelt betegek 0,4%-ánál (1855-ből 7-nél) számoltak be róla, szemben az aktív komparátorral vagy placebóval kezelt betegek csoportjában észlelt 0,2%-kal (1082-ből 2-nél). Komoly vagy súlyos eseményről nem számoltak be.

A klinikai vizsgálatokban a testtömeg nem változott a kiindulási értékhez képest, ha napi 100 mg vildagliptint monoterápiában adtak (−0,3 ttkg a vildagliptin és −1,3 ttkg a placebo esetén).

A legfeljebb 2 éven át tartó klinikai vizsgálatok semmilyen további biztonságossági jelzést vagy előre nem látható kockázatot sem mutattak a vildagliptin-monoterápia esetén.

Metformin

5. táblázat: A metformin összetevő mellékhatásai

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon ritka	Csökkent B ₁₂ -vitamin-felszívódás és laktátacidózis*
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Fémes íz érzése
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom és étvágytalanság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nagyon ritka	Májfunkciós vizsgálatok kóros eredményei vagy hepatitis**
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon ritka	Bőrreakciók, mint például erythema, pruritus és urticaria
*Nagyon ritkán a B ₁₂ -vitamin-felszívódás csökkenését és emellett a szérumszintek csökkenését figyelték meg a hosszú ideig metforminnal kezelt betegeknél. A megaloblastos anaemiával jelentkező betegnél ennek az etiológiának a megfontolása javasolt.	
**A kóros májfunkciós vizsgálati eredmények vagy a hepatitis egyedülálló eseteinek a metformin abbahagyását követő megszűnéséről számoltak be.	

Az emésztőrendszeri mellékhatások leggyakrabban a kezelés megkezdésekor jelentkeznek, és a legtöbb esetben spontán megszűnnek. Megelőzésükre javasolt a metformint naponta 2 dózisban, étkezések közben vagy azok után bevenni. A dózis lassú emelése szintén javíthatja az emésztőrendszeri tolerabilitást.

A forgalomba hozatalt követő tapasztalat

6. táblázat: A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nem ismert	Pancreatitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem ismert	Hepatitis (a gyógyszer abbahagyása esetén reverzibilis)
	Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (a gyógyszer abbahagyása esetén reverzibilis)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nem ismert	Myalgia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nem ismert	Urticaria
	Hámló és hólyagos bőrelváltozások, köztük bullózus pemphigoid

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az Alikval Duo túlادagolására vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat.

Vildagliptin

A vildagliptin túlادagolására vonatkozó információk korlátozottak.

Tünetek

A túlادagolás valószínű tüneteivel kapcsolatos információk egészséges önkéntesekkel végzett, dózisznövelő tolerabilitási vizsgálatból származnak, amelyben az egészséges önkéntesek 10 napon keresztül kaptak vildagliptint. A 400 mg-os dózis mellett három esetben lépett fel izomfájdalom, és egyedi esetekben előfordult enyhe és átmeneti paresztézia, láz, oedema, illetve átmeneti lipázsztint-emelkedés. A 600 mg-os dózis mellett egy betegnél lépett fel kéz- és lábödéma, valamint a kreatin-foszfokináz (CPK), GOT (ASAT), C-reaktív protein (CRP) és a miogloblin szintjének emelkedése. Három további betegnél lépett fel lábödéma, melyet két esetben paresztézia kísért. A vizsgálati gyógyszer adagolásának felfüggesztését követően minden tünet és laboratóriumi eltérés kezelés nélkül rendeződött.

Metformin

A metformin jelentős túlادagolása (vagy a laktatacidózis egyidejű kockázata) laktatacidózishoz vezethet, ami sürgősségi állapot, és kórházban kell kezelni.

Kezelés

A metformin eltávolításának leghatékonyabb módszere a hemodialízis. A vildagliptin azonban nem távolítható el hemodialízissel, míg az elsődleges hidrolizációs metabolit (LAY 151) igen. Szupportív kezelés javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vércukorszint-csökkentő gyógyszerek, orális vércukorszint-csökkentők kombinációja, ATC kód: A10BD08

Hatásmechanizmus

Az Alikval Duo a 2-es típusú diabéteszes betegek vércukorszint-beállításának javítása érdekében két, egymást kiegészítő hatásmechanizmusú antihyperglykaemiás szert egyesít: a vildagliptint, a szigetsejt-serkentők osztályának egyik tagját, és a metformin-hidrokloridot, a biguanidok osztályának egyik tagját.

A vildagliptin, a szigetsejt-serkentők osztályába tartozó vegyület potens és szelektív dipeptidil-peptidáz-4- (DPP-4) inhibitor. A metformin főként a májban zajló endogén glükóztermelés csökkentésével hat.

Farmakodinámiás hatások

Vildagliptin

A vildagliptin elsősorban a DPP-4 gátlásával hat, ami a GLP-1 (glükagonszerű fehérje-1) és GIP (glükózdependens inzulinotrop polipeptid) inkretin hormonok lebomlásáért felelős enzim.

A vildagliptin alkalmazása a DPP-4 aktivitás gyors és teljes gátlását eredményezi, ami a GLP-1 és GIP inkretin hormonok éhomi és posztprandiális endogén szintjének növekedését okozza.

Ezen inkretin hormonok endogén szintjeinek növelése révén a vildagliptin javítja a szigetsejtek glükózzal szembeni érzékenységét, ami jobb glükózdependens inzulinszekréciót eredményez. A napi 50–100 mg vildagliptinnel végzett kezelés a 2-es típusú cukorbetegéknél lényegesen javította a béta-sejt működés markereit, köztük a HOMA- β -t (Homeostasis Model Assessment- β), a proinzulin–inzulin arányt, valamint a gyakori mintavétellel végzett étkezési toleranciateszttel mért béta-sejt válaszkészség mértékét. Nem diabéteszes (normoglykaemiás) egyénekben a vildagliptin nem serkenti az inzulinszekréciót, és nem csökkenti a vércukorszinteket.

Az endogén GLP-1-szintek növelése révén a vildagliptin fokozza még az alfa-sejtek glükózérzékenységét, ami javítja a glükózsztintnek megfelelő mértékű glükagonelválasztást.

A hyperglykaemia során fellépő inzulin/glükagon arány növekedésének mértéke fokozódik az inkretin hormon magasabb szintjeinek hatására, melynek következtében csökken az éhomi és posztprandiális hepatis glükóztermelés, ami csökkent vércukorszintet eredményez.

A magasabb GLP-1-szint gyomorürülést késleltető, ismert hatását vildagliptin-kezelés kapcsán nem észlelték.

Metformin

Metformin egy antihyperglykaemiás hatású biguanid, ami a bazális és a posztprandiális plazma glükózszintet egyaránt csökkenti. Nem serkenti az inzulinszekréciót, ezért nem okoz hypoglykaemiát, sem testtömeg-növekedést.

A metformin három mechanizmuson keresztül fejtheti ki glükózszintcsökkentő hatását:

- a glükoneogenezis és a glikogenolízis gátlásán keresztül a májban zajló glükóztermelés csökkentésével,
- az izomban, az inzulin-szenzitivitás mérsékelt növelésével javítja a perifériás glükózfelvételt és -hasznosítást,
- a belekben zajló glükózfelszívódás lassításával.

A glikogén-szintetázra hatva a metformin serkenti az intracelluláris glikogénszintézist, és fokozza a membránban lévő specifikus glükóztranszporterek (GLUT-1 és GLUT-4) transzportkapacitását.

Emberekben, a vércukorszintre kifejtett hatásától függetlenül, a metformin kedvező hatással van a lipidanyagcserére. Terápiás dózisokkal végzett kontrollos közép- vagy hosszú távú klinikai vizsgálatok során kimutatták: a metformin csökkenti az összkoleszterin, az LDL-koleszterin és a triglicerid szérumszinteket.

A prospektív, randomizált UKPDS-vizsgálat (UK Prospective Diabetes Study) megállapította az intenzív vércukorszint-beállítás hosszú távú előnyeit 2-es típusú diabéteszben. Az önmagában alkalmazott diéta sikertelensége után metforminnal kezelt túlsúlyos betegek eredményeinek elemzése a következőket mutatta:

- a diabétesz okozta valamennyi szövődmény abszolút kockázatának szignifikáns csökkenését a metformin-csoportban (29,8 esemény/1000 betegév), a csak diétázó csoporttal szemben (43,3 esemény/1000 betegév), $p = 0,0023$, és a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápiás csoportokkal szemben (40,1 esemény/1000 betegév), $p = 0,0034$,
- a diabéteszrel összefüggő mortalitás abszolút kockázatának szignifikáns csökkenését: metformin 7,5 esemény/1000 betegév, csak diéta 12,7 esemény/1000 betegév, $p = 0,017$,
- az összmortalitás abszolút kockázatának szignifikáns csökkenését: metformin 13,5 esemény/1000 betegév, a csak diétával szemben, 20,6 esemény/1000 betegév, ($p = 0,011$), és a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápiás csoportokkal szemben, 18,9 esemény/1000 betegév ($p = 0,021$),
- a szívinfarktus abszolút kockázatának szignifikáns csökkenését: metformin 11 esemény/1000 betegév, csak diéta 18 esemény/1000 betegév ($p = 0,01$).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Ha a vildagliptint olyan betegeknek adták, akiknek a vércukorszint beállítása a metformin-monoterápia ellenére nem volt kielégítő, akkor az, 6 hónapos kezelés után a placebóhoz viszonyítva további, statisztikailag szignifikáns átlagos HbA_{1c} -csökkenést eredményezett (a csoportok közti különbség 50 mg vildagliptin esetén $-0,7\%$ és 100 mg vildagliptin esetén $-1,1\%$ közé esik). A kiindulási szinthez képest $\geq 0,7\%$ -os HbA_{1c} -csökkenést elérő betegek aránya statisztikailag szignifikánsan magasabb volt mindkét vildagliptin + metformin-csoportban (sorrendben 46% és 60%), mint a metformin + placebocsoportban (20%).

Egy 24 hetes vizsgálatban a vildagliptint (naponta kétszer 50 mg) a pioglitazonnal (napi egyszer 30 mg) hasonlították össze, metforminnal (átlagos napi dózis: 2020 mg) nem megfelelően kontrollált betegek esetén. A $8,4\%$ -os kiindulási HbA_{1c} -szint átlagos csökkenése $-0,9\%$ volt, ha a metformin mellé vildagliptint, és $-1,0\%$ volt, ha a metformin mellé pioglitazont adtak. Azoknál a betegeknél, akik metformin mellé pioglitazont kaptak, $+1,9$ ttkg-os átlagos testtömeg-növekedést figyeltek meg, míg a metformin mellé vildagliptint kapóknál $+0,3$ ttkg-os volt a testtömeg-növekedés.

Egy 2 évig tartó klinikai vizsgálatban a vildagliptint (naponta kétszer 50 mg) glimepiriddel (legfeljebb naponta 6 mg - átlagos dózis a két év alatt: 4,6 mg) hasonlították össze, metforminnal (átlagos napi dózis: 1894 mg) kezelt betegeknél. A $7,3\%$ -os átlagos kiindulási HbA_{1c} -szintről 1 év után a HbA_{1c} átlagos csökkenése $-0,4\%$ volt a metformin mellé adott vildagliptin és $-0,5\%$ volt a metformin mellé adott glimepirid esetén. A testtömegváltozás a vildagliptin mellett $-0,2$ ttkg, míg a glimepirid mellett $+1,6$ ttkg volt. A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága szignifikánsan alacsonyabb volt a vildagliptin-csoportban ($1,7\%$), mint a glimepirid-csoportban ($16,2\%$). A vizsgálati végpontnál (2 év) a HbA_{1c} mindkét terápiás csoportban a kiindulási értékhez volt hasonló, és a testtömegváltozás és a hypoglykaemia közti különbségek is fennmaradtak.

Egy 52 hetes vizsgálatban a (naponta kétszer 50 mg) vildagliptint gliklaziddal (átlagos napi dózis: 229,5 mg) hasonlították össze a metforminnal (a metformin kiindulási dózisa 1928 mg/nap) nem megfelelően kontrollált betegeknél. Egy év után a HbA_{1c} átlagos csökkenése $-0,81\%$ volt a metforminhoz adott vildagliptin (a kiindulási átlagos HbA_{1c} $8,4\%$) és $-0,85\%$ volt a metforminhoz adott gliklazid esetén (az átlagos kiindulási HbA_{1c} $8,5\%$). A statisztikai „non-inferioritás” („nem rosszabb, mint”) igazolódott (95% -os CI $-0,11 - 0,20$). A vildagliptin mellett a testtömegváltozás $+0,1$ ttkg, míg a gliklazid melletti testtömeg-növekedés $+1,4$ ttkg volt.

Egy 24 hetes vizsgálatban a fix dózisú vildagliptin és metformin kombináció (melynek dózisát fokozatosan emelték naponta kétszer 50 mg/500 mg-ra vagy naponta kétszer 50 mg/1000 mg-ra), mint kezdeti kezelés hatásosságát értékelték a gyógyszert korábban még nem kapó betegeknél. A $8,6\%$ -os átlagos kiindulási HbA_{1c} -szintet a naponta kétszer 50 mg/1000 mg dózisban alkalmazott vildagliptin/metformin $-1,82\%$ -kal, a naponta kétszer 50 mg/500 mg dózisban adott vildagliptin/metformin $-1,61\%$ -kal, a naponta kétszer 1000 mg metformin $-1,36\%$ -kal és a naponta kétszer 50 mg vildagliptin $-1,09\%$ -kal csökkentette. Azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási HbA_{1c} -szint $\geq 10,0\%$ volt, nagyobb csökkenést észleltek.

Egy 24 hetes randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot végeztek 318 beteggel, hogy értékeljék a metforminnal (naponta ≥ 1500 mg) és glimepiriddel (naponta ≥ 4 mg) kombinációban adott vildagliptin (naponta kétszer 50 mg) hatásosságát és biztonságosságát. A metforminnal és glimepiriddel kombinációban adott vildagliptin a placebóhoz képest jelentősen csökkentette a HbA_{1c} -szintet. Az átlagos $8,8\%$ -os kiindulási HbA_{1c} -szintről történt, placebóra korrigált átlagos csökkenés $-0,76\%$ volt.

A VERIFY egy öt éves, multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálat, amelyet 2-es típusú cukorbetegség részvételével végeztek. A vizsgálat során a vildagliptin és metformin alkotta korai kombinációs terápia ($n = 998$) hatását tanulmányozták, a standard ellátást jelentő, metformin-monoterápiával induló, majd vildagliptinnel kombinált (lépcsőzetes felépítésű terápiás csoport, $n = 1003$) kezelés hatásával szemben, újonnan diagnosztizált 2-es típusú cukorbeteggeknél. A vizsgálat 5 éves időtartama alatt igazolódott, hogy a napi kétszer 50 mg vildagliptin és metformin alkotta

kombinációs kezelési protokoll statisztikailag és klinikailag szignifikánsan csökkentette az „igazolt kezdeti terápiás kudarcig eltelt idővel” (HbA_{1c} -érték $\geq 7\%$) kapcsolatos relatív kockázatot a metformin-monoterápiához képest, a kezelést korábban még nem kapó 2-es típusú cukorbeteg körében (HR [95%-os CI]: 0,51 [0,45, 0,58]; $p < 0,001$). A kezdeti terápiás kudarc (HbA_{1c} -érték $\geq 7\%$) incidenciája 43,6% (429 beteg) volt a kombinációs, illetve 62,1% (614 beteg) a lépcsőzetes felépítésű terápiás csoportban.

Egy 24 hetes randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot végeztek 449 beteggel, hogy értékeljék a metforminnal együtt ($n = 276$) vagy metformin nélkül adott ($n = 173$) stabil dózisú bazális vagy premix inzulinnal (átlagos napi dózis 41 egység) kombinációban alkalmazott vildagliptin (naponta kétszer 50 mg) hatásosságát és biztonságosságát. Az inzulinnal kombinációban adott vildagliptin a placebohoz képest jelentősen csökkentette a HbA_{1c} -szintet. A teljes populációban az átlagos 8,8%-os kiindulási HbA_{1c} -szintről történt, placebora korrigált átlagos csökkenés $-0,72\%$ volt. Az egyidejűleg metforminnal adott vagy metformin nélküli inzulinnal kezelt alcsoportokban a HbA_{1c} placebora korrigált átlagos csökkenése sorrendben $-0,63\%$ és $-0,84\%$ volt. A teljes populációban a hypoglykaemia előfordulási gyakorisága a vildagliptin-csoportban 8,4% és a placebocsoportban 7,2% volt. A vildagliptint kapó betegeknek nem észleltek testtömeg-növekedést ($+0,2$ ttkg), míg a placebót kapóknál testtömegcsökkenést tapasztaltak ($-0,7$ ttkg).

Egy másik 24 hetes vizsgálatban, amit olyan betegekkel végeztek, akiknek előrehaladottabb 2-es típusú cukorbetegségük volt, és nem voltak megfelelően beállítva inzulinnal (rövid- és hosszú hatású, átlagos inzulin dózis 80 NE/nap), a HbA_{1c} -szint átlagos csökkenése statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt, amikor vildagliptint (naponta kétszer 50 mg) adtak az inzulinhoz, mint a placebo plusz inzulin esetén (0,5% vs. 0,2%). A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága alacsonyabb volt a vildagliptin-csoportban, mint a placebocsoportban (22,9% vs. 29,6%).

Cardiovascularis kockázat

Harminchét, akár 2 évnél is hosszabb (vildagliptin esetében átlag 50 hetes, a komparátorok esetében átlag 49 hetes) időtartamú, III. fázisú és IV. fázisú, monoterápiával és kombinált terápiával végzett klinikai vizsgálatból származó, függetlenül és prospektíven igazolt cardiovascularis események meta-analízisét végezték el, ami azt mutatta, hogy a vildagliptin-kezelés nem járt a cardiovascularis kockázat komparátorokhoz viszonyított emelkedésével. Az igazolt major cardiovascularis nemkívánatos események (major adverse cardiovascular events; MACE) – beleértve az akut myocardialis infarktust, a stroke-ot vagy a cardiovascularis halálozást is – összetett végpontja hasonló volt a vildagliptin, illetve az aktív és placebo komparátorok esetén (Mantel–Haenszel-féle kockázati arány; [M-H RR] 0,82 [95%-os CI 0,61-1,11]). A vildagliptin-csoport 9599 betege közül 83-nál (0,86%), míg a komparátorcsoport 7102 betege közül 85-nél (1,20%) számoltak be major cardiovascularis nemkívánatos eseményről. A MACE komponensek mindegyikének egyenkénti értékelése nem mutatott megnövekedett kockázatot (hasonló M-H RR). Bizonyított szívelégtelenség eseményeket, vagyis a definíciója szerint hospitalizációt igénylő szívelégtelenséget, vagy újonnan fellépő szívelégtelenséget 41, a vildagliptin-csoportba tartozó betegnél (0,43%), illetve 32, a komparátorcsoportba tartozó betegnél (0,45%) jelentettek – M-H RR 1,08 (95%-os CI 0,68-1,70).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a vildagliptin és metformin kombináció vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől 2-es típusú diabetesben (lásd 4.2 pont, gyermekekre és serdülőkre vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Vildagliptin/metformin-hidroklorid

Felszívódás

A vildagliptin és metformin-hidroklorid fixdózisú kombináció három dóziserőssége (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg és 50 mg/1000 mg) és a vildagliptin és metformin-hidroklorid tabletták megfelelő dózisainak különálló kombinációja közti bioekvivalenciáját bizonyították.

A táplálék nem befolyásolja vildagliptin/metformin fix dózisú kombinációban lévő vildagliptin felszívódásának sem a mértékét, sem a sebességét. A vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg-ban lévő metformin felszívódásának sebessége és mértéke csökkent, ha táplálékkal együtt adták, amit a $C_{\max}$ 26%-os, az AUC 7%-os csökkenése, valamint a $t_{\max}$ megnyúlása (2,0–4,0 óra) tükröz.

Az alábbi megállapítások vildagliptin/metformin-hidrokloridban lévő egyes hatóanyagok farmakokinetikai tulajdonságait tükrözik.

Vildagliptin

Felszívódás

Éhomi állapotban, orális adagolást követően a vildagliptin gyorsan felszívódik, és a plazma csúcskoncentráció 1,7 óra elteltével mérhető. Az ételek kismértékben, 2,5 órára nyújtják a plazma csúcskoncentráció kialakulásáig eltelt időt, de nem változtatják meg a teljes expozíciót (AUC). A vildagliptin étkezés közben történő adása az éhomi történő adagoláshoz képest a $C_{\max}$ -érték csökkenését eredményezte (19%). A változás nagyságrendje azonban klinikailag nem jelentős, így a vildagliptin étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető. Az abszolút biohasznosulás 85%.

Eloszlás

A vildagliptin kismértékben kötődik a plazmafehérjékhez (9,3%), és egyenlő mértékben oszlik meg a plazma és a vörösvértestek között. A vildagliptin átlagos megoszlási térfogata egyensúlyi állapotban intravénás alkalmazást követően (V_{ss}) 71 liter, ami extravaszkuláris megoszlásra utal.

Biotranszformáció

Humán vonatkozásban a vildagliptin elsődleges eliminációs útvonala a metabolizáció, ami a bevitt dózis 69%-át érinti. A legfontosabb metabolit (LAY 151) farmakológiailag inaktív, a ciano-rész hidrolízisének terméke, amely a bevitt dózis 57%-ából jön létre, amit az amid-hidrolízis terméke követ (a bevitt dózis 4%-a). Egy, DPP-4-hiányos patkányokkal végzett *in vivo* vizsgálat alapján a DPP-4 részlegesen hozzájárul a vildagliptin hidrolíziséhez. A vildagliptin metabolizációjában mérhető módon nem vesznek részt a CYP 450 enzimek. Ennek megfelelően a vildagliptin metabolikus clearance-ét várhatóan nem befolyásolják az egyidejűleg adott CYP 450 inhibitor és/vagy induktor gyógyszerek. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy a vildagliptin nem gátol, illetve nem indukál CYP 450 enzimeket. Ebből adódóan a vildagliptin várhatóan nem befolyásolja a CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 vagy CYP 3A4/5 által metabolizált, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek metabolikus clearance-ét.

Elimináció

^{14}C -pal jelölt vildagliptin orális alkalmazását követően a bevitt dózis megközelítőleg 85%-a ürült a vizeletben, és 15%-a volt visszanyerhető a székletből. A szájon át bevitt dózis 23%-a változatlan formában ürül a vesén keresztül. Egészséges önkénteseknél intravénás bevitelt követően a vildagliptin összpazma- és renális clearance-értéke rendre 41 l/óra, illetve 13 l/óra. Intravénás bevitelt követően az átlagos eliminációs felezési idő megközelítőleg 2 óra. Orális alkalmazást követően az átlagos eliminációs felezési idő megközelítőleg 3 óra.

Linearitás/nem linearitás

A vildagliptin $C_{\max}$ -értéke, valamint a plazmakoncentráció/idő függvény görbe alatti területe (AUC) megközelítőleg dózisarányos módon növekedett a terápiás dózistartományban.

Különleges betegcsoportok jellemzői

Nem: Széles, életkor- és testtömegindex (BMI) tartományba tartozó egészséges férfi és női önkéntesek között nem figyeltek meg klinikailag lényeges különbségeket a vildagliptin farmakokinetikájában. A vildagliptin DPP-4 gátlását nem befolyásolja a beteg neme.

Életkor: Egészséges időseknél (≥ 70 év), a teljes vildagliptin-expozíció (100 mg naponta egyszer) 32%-kal, míg a plazma csúcskoncentráció a fiatal (18–40 év) egészséges önkéntesekkel

összehasonlítva 18%-kal nőtt. Ezeket a változásokat ugyanakkor nem tekintik klinikailag lényegesnek. A vildagliptin DPP-4 gátlását nem befolyásolja a beteg kora.

Májkárosodás: Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban (Child-Pugh A-C) a vildagliptin expozíciójában nem volt klinikailag jelentős változás (maximum ~30%).

Vesekárosodás: Enyhe, közepesen súlyos, illetve súlyos vesekárosodás esetén a vildagliptin szisztémás expozíciója növekedett ($c_{\max}$ 8–66%; AUC 32–134%), és a teljestest-clearance csökkent a normális vesefunkciójú egyénekhez viszonyítva.

Etnikai csoportok: A korlátozott mennyiségű adatok arra utalnak, hogy a rassznak nincs jelentős befolyása a vildagliptin farmakokinetikájára.

Metformin

Felszívódás

Egyetlen *per os* metformin dózis után a maximális plazmakoncentráció ($c_{\max}$) kb. 2,5 óra múlva alakul ki. Egészséges önkénteseknél egy 500 mg-os metformin tabletta abszolút biohasznosulása kb. 50–60%. Egy orális dózis után a székletből visszanyerhető, nem felszívódott frakció 20–30% volt.

Szájon át történő alkalmazást követően a metformin felszívódása telíthető és nem teljes. Feltételezések szerint a metformin felszívódásának farmakokinetikája nem lineáris. A szokásos metformin dózisok és adagolási rend esetén az egyensúlyi plazmakoncentráció 24–48 órán belül alakul ki, és általában kevesebb mint 1 µg/ml. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a legmagasabb metformin plazmaszintek ($c_{\max}$) nem haladták meg a 4 µg/ml-t, még maximális dózisoknál sem.

A táplálék némiképp hátráltatja a metformin felszívódását, és csökkenti annak mértékét. Egy 850 mg-os dózis alkalmazását követően a plazma csúszkoncentráció 40%-kal alacsonyabb volt, az AUC 25%-kal csökkent, és a plazma csúszkoncentráció eléréséig szükséges idő 35 perccel megnyúlt. Ennek a csökkenésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

Eloszlás

A plazmafehérjékhez való kötődés elhanyagolható. A metformin a vörösvértestekben oszlik szét. Az átlagos megoszlási volumen (V_d) a 63–276 l közti tartományba esik.

Biotranszformáció

A metformin változatlan formában ürül a vizelettel. Emberben nem azonosítottak metabolitokat.

Elimináció

A metformin renális excretióval eliminálódik. A metformin renális clearance > 400 ml/perc, ami arra utal, hogy a metformin glomerulusfiltrációval és tubuláris szekrécióval eliminálódik. Egyetlen *per os* dózis után a látszólagos terminális felezési idő kb. 6,5 óra. Ha a veseműködés károsodott, a renális clearance a kreatinin-clearance csökkenés mértékével arányosan csökken, és így az eliminációs felezési idő megnyúlik, ami a metformin plazmaszintjének emelkedéséhez vezet.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A vildagliptin/metformin-hidroklorid kombinációjával legfeljebb 13 hétig tartó állatkísérleteket végeztek. A kombinációval kapcsolatba hozható, új toxicitásokat nem észleltek. Az alábbi adatok a vildagliptinnel vagy metforminnal külön-külön végzett vizsgálatokból származó eredmények.

Vildagliptin

Kutyáknál az intrakardiális ingerületvezetés lassulását figyelték meg, a „hatást nem okozó” dózis 15 mg/ttkg volt (a $c_{\max}$ alapján a humán expozíció 7-szerese).

Patkányoknál és egereknél habos alveoláris makrofágok akkumulációját figyelték meg a tüdőkben. A „hatást nem okozó” dózis patkányoknál 25 mg/ttkg (az AUC alapján a humán expozíció 5-szöröse), míg egereknél 750 mg/ttkg volt (a humán expozíció 142-szerese).

Kutyáknál emésztőrendszeri tüneteket figyeltek meg, elsősorban laza székletet, nyákos székletet, hasmenést és nagyobb dózisok mellett véres székletet. A „hatást nem okozó” dózist nem határozták meg.

A hagyományos *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatokban a vildagliptin nem volt mutagén.

Egy patkányokkal végzett, a fertilitást és a korai embrionális fejlődést tanulmányozó vizsgálat nem utalt arra, hogy a vildagliptin károsan hatna a fertilitásra, a reprodukív teljesítményre vagy a korai embrionális fejlődésre. Az embriofoetális toxicitást patkányoknál és nyulaknál vizsgálták. Patkányoknál a lengőbordák incidenciájának növekedését észlelték, ami az anyai testtömeg-paraméterek csökkenéséhez társult, és a „hatást nem okozó” dózis 75 mg/ttkg volt (a humán expozíció 10-szerese). Nyulaknál a magzat testsúlycsökkenését és a fejlődés késésére utaló csontvázeltéréseket kizárólag súlyos anyai toxicitás jelenlétében figyeltek meg, a „hatást nem okozó” dózis 50 mg/ttkg volt (a humán expozíció 9-szerese). Egy pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatot végeztek patkányokkal. Elváltozásokat csak anyai toxicitás mellett, ≥ 150 mg/ttkg-nál figyeltek meg az F1 generációban, köztük a testtömeg átmeneti csökkenését és a motoros aktivitás csökkenését.

Egy kétéves karcinogenitási vizsgálatot végeztek patkányokkal, 900 mg/ttkg-ig terjedő orális dózisokkal (a maximális ajánlott dózisok melletti humán expozíció megközelítőleg 200-szorosa). Nem észlelték a tumorok incidenciájának vildagliptinnel tulajdonítható növekedését. Egy másik kétéves karcinogenitási vizsgálatot egerekkel végeztek, 1000 mg/ttkg-ig terjedő orális dózisokkal. Az emlő adenokarcinómák és a hemangioszarkómák incidenciájának növekedését figyelték meg, az adenokarcinómák esetén 500 mg/ttkg (a humán expozíció 59-szerese), a hemangioszarkómák esetén 100 mg/ttkg (a humán expozíció 16-szorosa) „hatást nem okozó” dózis mellett. Ezen tumorok incidenciájának egereknél észlelt növekedése nem jelent jelentős kockázatot emberek számára, mivel a vildagliptin és az elsődleges metabolitja nem genotoxikus, a tumorok csak egyetlen fajban fordultak elő, és a tumorok csak nagyon magas szisztémás expozíció mellett alakultak ki.

Egy 13 hetes toxikológiai vizsgálatban makákóknál bőrléziókat írtak le ≥ 5 mg/ttkg/nap dózis mellett. Ezek következtében az akrális részeken (kezek, lábak, fülek és farok) helyezkedtek el. Az 5 mg/ttkg/nap dózis mellett (ami megközelítőleg megfelel a 100 mg-os dózis melletti humán AUC-expozíciónak) csak hólyagokat figyeltek meg. Ezek a kezelés folytatása ellenére reverzibilisek voltak, és nem jártak kórszövettani eltérésekkel. Leírtak pikkelyes, illetve lemezes hámlást, pörkképződést és farokfekélyeket, a megfelelő kórszövettani elváltozásokkal, ≥ 20 mg/ttkg/nap dózis mellett (a 100 mg-os humán dózis melletti AUC-expozíció megközelítőleg 3-szorosa). A farok nekrotikus lézióit figyelték meg ≥ 80 mg/ttkg/nap dózis mellett. A 160 mg/ttkg/nap dózissal kezelt majmoknál egy négyhetes gyógyulási időszak alatt a bőrléziók irreverzibilisnek bizonyultak.

Metformin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

hidroxipropilcellulóz

laktóz

mikorkristályos cellulóz 102 (E 460)
 kroszkarmellóz-nátrium (E 468)
 nátrium-szterail-fumarát

Filmbevonat

hipromellóz 2910
 titán-dioxid (E 171)
 makrogol/PEG MW 4000
 talkum (E 553b)
 sárga vas-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

28, 30, 56, 60, 84, 90, 112, 120, 140, 150, 168 vagy 180 darab filmtabletta Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ✖ (egy keresztes)

Osztályozás: II./1 csoport

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer (J).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Egis Gyógyszergyár Zrt.
 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
 Magyarország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Alikval Duo 50 mg/850 mg filmtabletta

OGYI-T-24001/01	28×	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.
OGYI-T-24001/02	30×	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.
OGYI-T-24001/03	56×	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.
OGYI-T-24001/04	60×	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.
OGYI-T-24001/05	84×	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.

OGYI-T-24001/06	90×	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.
OGYI-T-24001/07	112×	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.
OGYI-T-24001/08	120×	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.
OGYI-T-24001/09	140× (20×7)	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.
OGYI-T-24001/10	140× (14×10)	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.
OGYI-T-24001/11	150×	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.
OGYI-T-24001/12	168×	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.
OGYI-T-24001/13	180×	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.

Alikval Duo 50 mg/1000 mg filmtabletta

OGYI-T-24001/14	28×	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.
OGYI-T-24001/15	30×	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.
OGYI-T-24001/16	56×	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.
OGYI-T-24001/17	60×	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.
OGYI-T-24001/18	84×	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.
OGYI-T-24001/19	90×	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.
OGYI-T-24001/20	112×	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.
OGYI-T-24001/21	120×	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.
OGYI-T-24001/22	140× (20×7)	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.
OGYI-T-24001/23	140× (14×10)	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.
OGYI-T-24001/24	150×	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.
OGYI-T-24001/25	168×	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.
OGYI-T-24001/26	180×	Al/OPA-Al-PVC buboréksomagolásban.

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. február 1.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2022. február 1.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lonamo 50 mg filmtabletta
Lonamo 100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Lonamo 50 mg filmtabletta

50 mg szitagliptint (szitagliptin-hidroklorid-monohidrát formájában) tartalmaz filmtablettánként.

Lonamo 100 mg filmtabletta

100 mg szitagliptint (szitagliptin-hidroklorid-monohidrát formájában) tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Lonamo 50 mg filmtabletta

Kerek, világos bézsszínű filmtabletta. egyik oldalán mélynyomású "S" jelzéssel. A tabletta átmérője kb. 8 mm.

Lonamo 100 mg filmtabletta

Kerek, bézsszínű filmtabletta. A tabletta átmérője kb. 10 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Lonamo 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek glykaemiás kontrolljának javítására javallott:

Monoterápiában

- olyan betegek esetén, akiknél önmagában a diéta és a testmozgás mellett a glykaemiás kontroll nem megfelelő, és akik számára a metformin ellenjavallatok vagy intolerancia miatt nem alkalmazható.

Kettős orális terápiában, a következő gyógyszerekkel kombinálva

- metforminnal kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett egyedül metformint alkalmazva a glykaemiás kontroll nem megfelelő.
- szulfonilureával kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett egyedül a szulfonilurea maximális tolerált dózisa nem biztosít megfelelő glykaemiás kontrollt, és a metformin ellenjavallatok vagy intolerancia miatt nem alkalmazható.
- peroxiszóma-proliferátor aktiválta receptor gamma- (PPAR[γ] gamma)-agonistával (például tiazolidindionok), ha a PPAR[γ] gamma-agonista alkalmazása helyénvaló, és ha a diéta és testmozgás mellett a PPAR[γ] gamma-agonista nem biztosít megfelelő glykaemiás kontrollt.

Hármas orális terápiában, a következő gyógyszerekkel kombinálva

- szulfonilureával és metforminnal kombinációban adva, ha a diéta és a testmozgás mellett az ezzel a két gyógyszerrel végzett együttes kezelés nem biztosít megfelelő glykaemiás kontrollt.
- PPAR[γ] gamma-agonistával és metforminnal kombinációban adva, amennyiben a PPAR[γ] gamma-agonista alkalmazása helyénvaló, és ha a diéta és testmozgás, valamint az ezeket a gyógyszereket tartalmazó kettős terápia mellett a glykaemiás kontroll nem megfelelő.

A Lonamo szintén javallott inzulin kiegészítő terápiájaként (metforminnal vagy anélkül), ha a diéta és testmozgás, valamint az inzulin állandó dózisa mellett a glykaemiás kontroll nem megfelelő.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A dózis 100 mg szitagliptin, naponta egyszer. Metforminnal és/vagy PPAR[γ] gamma-agonistával együttesen alkalmazva, a metformin és/vagy a PPAR[γ] gamma-agonista dózisát változatlanul kell hagyni, és a Lonamo-t ezekkel a gyógyszerekkel együtt kell alkalmazni.

Ha a Lonamo-t egy szulfonilureával vagy inzulinnal kombinációban alkalmazzák, a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében fontolóra kell venni a szulfonilurea vagy az inzulin kisebb dózisának az alkalmazását (lásd 4.4 pont).

Ha a Lonamo egy dózisa kimaradt, azt azonnal pótolni kell, amint a beteg azt észreveszi. Ugyanazon a napon nem szabad kétszeres dózist bevenni.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Szitagliptin és egyéb antidiabetikum együttes alkalmazásának fontolóra vételekor ellenőrizni kell a szitagliptin vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazásának feltételeit.

Az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetében ([glomerulusfiltrációs ráta [GFR] $\geq 60 - < 90$ ml/perc) dózismódosításra nincs szükség.

Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében (GFR $\geq 45 - < 60$ ml/perc) dózismódosításra nincs szükség.

Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében (GFR $\geq 30 - < 45$ ml/perc) esetében a Lonamo dózisa naponta egyszer 50 mg.

Súlyos vesekárosodásban szenvedő (GFR $\geq 15 - < 30$ ml/perc), vagy végstádiumú vesebetegségben („end-stage renal disease” – ESRD) szenvedő betegeknél (GFR < 15 ml/perc), beleértve a hemodialízist vagy peritoneális dialízist igénylő betegeket, a Lonamo dózisa naponta egyszer 25 mg. A kezelés a dialízis időpontjától függetlenül alkalmazható.

Mivel a vesefunkció alapján dózismódosításra van szükség, a vesefunkciós értékek vizsgálata javasolt a Lonamo alkalmazásának megkezdése előtt és azt követően rendszeresen.

Májkárosodás

Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a dózis módosítására nincs szükség. A szitagliptint súlyos májkárosodásban szenvedő betegek körében nem vizsgálták, ezért elővigyázatossággal kell alkalmazni (lásd 5.2 pont).

Mivel a szitagliptin elsősorban a vesén keresztül ürül, a súlyos májkárosodás várhatóan nem befolyásolja a szitagliptin farmakokinetikáját.

Idősek

A dózis életkor alapján történő módosítására nincs szükség.

Gyermekek és serdülők

A szitagliptin a nem kielégítő hatásosságra való tekintettel 10 és betöltött 18. életév közötti gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és az 5.2 pontokban található. A szitagliptint nem vizsgálták 10 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

Az alkalmazás módja

A Lonamo étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános tudnivalók

A Lonamo nem alkalmazható 1-es típusú diabetesben szenvedő betegek esetében vagy diabeteses ketoacidosis kezelésére.

Akut pancreatitis

A DPP-4-inhibitorok alkalmazása az akut pancreatitis kialakulásának kockázatával jár. A betegeket tájékoztatni kell az akut pancreatitis jellemző tünetéről, a tartós, erős hasi fájdalomról. A szitagliptin szedésének leállítását követően (szupportív kezeléssel vagy anélkül) a pancreatitis gyógyulását figyelték meg, de nagyon ritkán nekrotizáló vagy haemorrhagiás pancreatitist és/vagy halálesetet is jelentettek. Ha pancreatitis gyanúja áll fenn, a Lonamo és más potenciálisan gyanúsítható gyógyszerek szedését abba kell hagyni. Amennyiben akut pancreatitis igazolódik, a Lonamo szedését nem szabad újra elkezdni. Körültekintően kell eljárni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében pancreatitis szerepel.

Hypoglykaemia a gyógyszer egyéb antihyperglykaemiás gyógyszerekkel kombinációban való alkalmazása esetén

A szitagliptinnel folytatott klinikai vizsgálatok során a szitagliptint monoterápiában, illetve hypoglykaemiát köztudottan nem okozó gyógyszerekkel kombinációban (például metforminnal és/vagy egy PPAR[γ] gamma-agonistával) alkalmazva a szitagliptin alkalmazása mellett jelentett, illetve a placebót szedő betegek körében előforduló hypoglykaemiás esetek aránya hasonló volt. Szitagliptin inzulinnal vagy egy szulfonilureával kombinációban történő alkalmazásakor hypoglykaemiát figyeltek meg. Ezért a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében meg kell fontolni a szulfonilurea vagy az inzulin kisebb dózisának alkalmazását (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

A szitagliptin a veséken keresztül választódik ki. A normál vesefunkciójú betegeknél megfigyeltekhez hasonló szitagliptin-plazmakoncentrációk eléréséhez kisebb dózisok javasoltak a < 45 ml/perc GFR-értékkel rendelkező, valamint a hemodialízist vagy peritoneális dialízist igénylő, végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegeknél (lásd 4.2 és 5.2 pontok).

Szitagliptin és egyéb antidiabetikum együttes alkalmazásának fontolóra vételekor ellenőrizni kell a szitagliptin vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazásának feltételeit.

Túlérzékenységi reakciók

Szitagliptinnel kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően súlyos túlérzékenységi reakciókat jelentettek. E reakciók közé tartoznak az anafilaxia, angiooedema és exfoliatív bőrelváltozások, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát. E reakciók a kezelés megkezdését követő első 3 hónapon belül – egyes jelentések szerint az első dózist követően – alakultak ki. Amennyiben túlérzékenységi

reakció gyanúja merül fel, a Lonamo szedését abba kell hagyni. Meg kell állapítani a reakció egyéb lehetséges okait, és a diabetes kezelésének más módját kell megkezdni.

Bullosus pemphigoid

A DPP-4-inhibitorokat – beleértve a szitagliptint is – szedő betegeknél a forgalomba hozatalt követően bullosus pemphigoidról számoltak be. Ha bullosus pemphigoid gyanúja áll fenn, a szitagliptin szedését abba kell hagyni.

Segédanyagok

A Lonamo tableta nátriumot tartalmaz.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a szitagliptinre

Az alábbiakban ismertetett klinikai adatok arra utalnak, hogy kicsi a kockázata annak, hogy a szitagliptin az együttesen alkalmazott készítményekkel klinikailag jelentős kölcsönhatásba lép.

Az *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a szitagliptin korlátozott metabolizmusáért elsődlegesen a CYP3A4 enzim felelős, a CYP2C8 közreműködésével. A normál vesefunkciójú betegek esetében a metabolizmus – beleértve a CYP3A4-en keresztül történő metabolizmust – csak kis szerepet játszik a szitagliptin kiürülésében. Súlyos vesekárosodás, illetve végstádiumú vesebetegség (ESRD) esetén a metabolizmus a szitagliptin kiválasztásában jelentősebb szerepet játszhat. Ezen oknál fogva lehetséges tehát, hogy az erős CYP3A4-inhibitorok (például ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromicin) a súlyos vesekárosodásban vagy ESRD-ben szenvedő betegek esetében megváltoztathatják a szitagliptin farmakokinetikáját. Az erős CYP3A4-inhibitorok hatásait vesekárosodásban szenvedők esetében klinikai vizsgálatokban nem vizsgálták.

Az *in vitro* transzportvizsgálatok azt mutatták, hogy a szitagliptin a p-glikoprotein és az organikus aniontranszporter-3 (OAT3) szubsztrátja. A szitagliptin OAT3-mediált transzportját a probenecid *in vitro* gátolta, noha a klinikailag jelentős kölcsönhatások kockázata alacsonynak bizonyult. Az OAT3-inhibitorok együttes alkalmazását *in vivo* nem értékelték.

Metformin: Napi kétszeri 1 000 mg metformin ismételt adagolása nem változtatta meg jelentősen az együtt adott 50 mg szitagliptin farmakokinetikáját a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek esetében.

Ciklosporin: Elvégeztek egy vizsgálatot, hogy megállapítsák az erős p-glikoprotein-inhibitorok minősítő ciklosporin hatását a szitagliptin farmakokinetikájára. A szitagliptin egyszeri, orálisan adott 100 mg-os dózisának együttes alkalmazása egyszeri, orálisan adott 600 mg ciklosporinnal hozzávetőleg 29%-kal emelte meg a szitagliptin AUC-értékét, és 68%-kal a c_{max} -értékét. A szitagliptin farmakokinetikájának ezen változásait nem tekintették klinikailag jelentősnek. A szitagliptin vese-clearance-e nem módosult jelentős mértékben. Nem várható tehát jelentős interakció egyéb p-glikoprotein-inhibitorokkal.

A szitagliptin más készítményekre gyakorolt hatásai

Digoxin: A szitagliptin csekély mértékben befolyásolta a plazma digoxin-koncentrációt. Napi 0,25 mg digoxin és 100 mg szitagliptin 10 napon át történő együttes alkalmazása a digoxin plazma AUC-értékét átlagosan 11%-kal, míg a plazma c_{max} -értékét átlagosan 18%-kal emelte meg. A digoxin dózismódosítása nem javasolt. A digoxin-toxicitás kockázatának kitett betegeket azonban monitorozni kell, amennyiben a szitagliptin és a digoxin együttes alkalmazására kerül sor.

Az *in vitro* adatok alapján a szitagliptin nem gátolja és nem is indukálja a CYP450 izoenzimeket. A klinikai vizsgálatok során a szitagliptin nem változtatta meg jelentős mértékben a metformin, glibenklamid, szimvasztatin, roziglitazon, warfarin vagy orális fogamzásgátlók farmakokinetikáját, ami *in vivo* bizonyítja a CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 és az organikus kationtranszporter („organic

cationic transporter” – OCT) szubsztrátokkal szemben mutatott alacsony interakciós hajlamot. *In vivo* a szitagliptin a p-glikoproteint enyhén gátolhatja.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A szitagliptin terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű információ. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak nagy dózisok alkalmazása mellett (lásd 5.3 pont). Az emberre vonatkozó kockázat mértéke nem ismert. A humán adatok hiányában a Lonamo-t terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a szitagliptin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az állatkísérletek azt mutatják, hogy a szitagliptin kiválasztódik a tejbe. A Lonamo-t a szoptatás ideje alatt nem szabad alkalmazni.

Termékenység

Az állatkísérleti adatok nem utalnak arra, hogy a szitagliptin-kezelés hatással lenne a férfi és női termékenységre. Humán adatok nincsenek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lonamo nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésékor figyelembe kell venni azonban, hogy beszámoltak szédülésről és álomosságról.

Továbbá a Lonamo és egy szulfonilurea vagy inzulin együttes alkalmazásakor a betegek figyelmét fel kell hívni a hypoglykaemia kockázatára.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Súlyos mellékhatásokról, köztük pancreatitisről és túlérzékenységi reakciókról számoltak be. Hypoglykaemiáról számoltak be szulfonilureával (4,7% – 13,8%) és inzulinnal (9,6%) való kombinációban (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások az alábbiakban (1. táblázat) szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva. Az előfordulási arányok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: A placebokontrollos, szitagliptin-monoterápiát alkalmazó klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően azonosított mellékhatások gyakorisága

Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Thrombocytopenia	Ritka
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Túlérzékenységi reakciók, beleértve az anaphylaxiás reakciókat is ^{*†}	Gyakoriság nem ismert
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Hypoglykaemia [†]	Gyakori

Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Fejfájás	Gyakori
Szédülés	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Intersticiális tüdőbetegség*	Gyakoriság nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Székrekedés	Nem gyakori
Hányás*	Gyakoriság nem ismert
Akut pancreatitis**†	Gyakoriság nem ismert
Fatális és nem fatális kimenetelű haemorrhagiás és nekrotizáló pancreatitis**†	Gyakoriság nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Pruritus*	Nem gyakori
Angiooedema**†	Gyakoriság nem ismert
Kiütés**†	Gyakoriság nem ismert
Urticaria**†	Gyakoriság nem ismert
Cutan vasculitis**†	Gyakoriság nem ismert
Exfoliatív bőrelváltozások, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát is**†	Gyakoriság nem ismert
Bullosus pemphigoid*	Gyakoriság nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Arthralgia*	Gyakoriság nem ismert
Myalgia*	Gyakoriság nem ismert
Hátfájás*	Gyakoriság nem ismert
Arthropathia*	Gyakoriság nem ismert
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Vesekárosodás*	Gyakoriság nem ismert
Akut veseelégtelenség*	Gyakoriság nem ismert

*A mellékhatásokat a forgalomba hozatalt követően azonosították.

†Lásd 4.4 pont.

‡Lásd alább, a *TECOS cardiovascularis biztonságossági vizsgálatra* vonatkozó részt.

A kiválasztott mellékhatások leírása

A fent ismertetett, gyógyszerrel összefüggő mellékhatások mellett a gyógyszerrel történő ok-okozati összefüggés feltüntetése nélkül jelentett, és szitagliptinnel kezelt betegek legalább 5%-ánál vagy ennél gyakrabban fellépő nemkívánatos események közé tartozott a felső légúti fertőzés és a nasopharyngitis. A további, a gyógyszerrel történő ok-okozati összefüggéstől függetlenül jelentett, és a szitagliptinnel kezelt betegeknél gyakrabban (a kontrollcsoportéhoz képest a szitagliptin mellett az 5%-os szintet el nem érő, de > 0,5%-nál magasabb gyakoriság mellett) előforduló mellékhatások közé tartozott az osteoarthritis és a végtagfájdalom.

A szitagliptin és más antidiabetikumok kombinációjának alkalmazását értékelő vizsgálatok során egyes mellékhatásokat gyakrabban figyeltek meg, mint a szitagliptin-monoterápiás vizsgálatokban. Ezek közé tartozott a hypoglykaemia (szulfonilurea és metformin kombinációja mellett gyakorisága „nagyon gyakori” volt), influenza ([metforminnal vagy anélkül kapott] inzulin mellett „gyakori” volt), hányinger és hányás (metformin mellett „gyakori” volt), flatulencia (metformin vagy pioglitazon mellett „gyakori” volt), székrekedés (szulfonilurea és metformin kombinációja mellett „gyakori” volt), perifériás ödéma (pioglitazon vagy a pioglitazon és metformin kombinációja mellett „gyakori” volt), aluszékonyság és hasmenés (metformin mellett „nem gyakori” volt), valamint a szájszárazság ([metforminnal vagy anélkül kapott] inzulin mellett „nem gyakori” volt).

Gyermekek és serdülők

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, 10 és betöltött 18 életév közötti gyermekeknél és serdülőknél szitagliptinnel végzett klinikai vizsgálatokban a mellékhatásprofil hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez.

TECOS cardiovascularis biztonságossági vizsgálat

A szitagliptin mellett megfigyelt cardiovascularis (CV) végpontokat értékelő vizsgálatban (TECOS – Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) 7 332, napi 100 mg (vagy ≥ 30 és < 50 ml/perc/ $1,73\text{ m}^2$ értékű kiindulási eGFR esetén napi 50 mg) szitagliptinnel kezelt, valamint 7 339, placebóval kezelt beteg vett részt a beválasztás szerinti populációban. Mindkét kezelést a HbA_{1c} és CV kockázati tényezőkre vonatkozó regionális standardokat célzó általános kezelés mellett alkalmazták. A szitagliptint alkalmazó betegeknek fellépő, súlyos nemkívánatos események összesített előfordulási aránya hasonló volt a placebót kapóknál megfigyelthez.

A beválasztás szerinti populációban a kiinduláskor inzulint és/vagy szulfonilureát kapó betegeknek a súlyos hypoglykaemia előfordulási aránya 2,7% volt a szitagliptinnel kezelt betegeknek, és 2,5% a placebóval kezeltnek. Az inzulint és/vagy szulfonilureát a kiinduláskor nem kapó betegeknek a súlyos hypoglykaemia előfordulási aránya 1,0% volt a szitagliptinnel kezelt betegeknek, és 0,7% a placebóval kezeltnek. Az igazolt pancreatitis események előfordulási aránya 0,3% volt a szitagliptinnel kezelt betegeknek, és 0,2% a placebóval kezeltnek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A kontrollós klinikai vizsgálatok során egészséges résztvevők legfeljebb 800 mg, egyszeri szitagliptin-dózist kaptak. Egy vizsgálatban a szitagliptin 800 mg-os dózisa mellett minimális, klinikailag nem releváns mértékű QTc-emelkedést figyeltek meg. Klinikai vizsgálatokban 800 mg feletti dózissal kapcsolatban nincs tapasztalat. Az I. fázisú, ismételt adagolású vizsgálatok során legfeljebb 10 napig adagolt, naponta legfeljebb 600 mg szitagliptin-dózis, illetve legfeljebb 28 napig adagolt, naponta legfeljebb 400 mg szitagliptin-dózis mellett nem figyeltek meg dózisfüggő klinikai mellékhatásokat.

Túladagolás esetén helyénvaló az általános szupportív eljárások alkalmazása, például a fel nem szívódott anyag eltávolítása a tápcsatornából, klinikai megfigyelés (EKG készítését is beleértve), valamint szükség esetén szupportív terápia bevezetése.

A szitagliptin közepes mértékben dializálható. A klinikai vizsgálatokban a dózis hozzávetőleg 13,5%-a volt eltávolítható egy 3-4 órás hemodialízis-kezelés során. Amennyiben klinikailag indokolt, fontolóra kell venni a hosszabb ideig tartó hemodialízis lehetőségét. Nem ismert, hogy a szitagliptin dializálható-e peritoneális dialízissel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, Dipeptidil-peptidáz-4- (DPP-4) inhibitorok, ATC kód: A10BH01

Hatásmechanizmus

A szitagliptin a dipeptidil-peptidáz-4- (DPP-4) inhibitoroként ismert orális antidiabetikumok osztályának a tagja. A glykaemiás kontroll e gyógyszer alkalmazása során megfigyelt javulása az aktív

inkretin hormonok szintjének növelésével állhat összefüggésben. Az inkretin hormonokat – beleértve a glükagonszerű peptid-1-et (GLP-1) és a glükózdependens inzulinotróp polipeptidet (GIP) – a bél egész nap termeli, és szintjük az étkezést követően megnő. Az inkretinek a glükóz-homeosztázis fiziológiai szabályozásában szerepet játszó endogén rendszer részei. Normális vagy emelkedett vércukor-koncentráció esetén a GLP-1 és a GIP, a ciklikus AMP-vel működő intracelluláris jelátvitelen keresztül fokozzák a pancreas béta-sejtjeiben az inzulin termelését és felszabadulását.

A GLP-1 vagy a DPP-4-inhibitorokkal történő kezelés a 2-es típusú diabeteses állatokkal végzett kísérletek során javította a béta-sejtek glükózzal szemben mutatott válaszkészségét, valamint stimulálta az inzulin bioszintézisét és felszabadulását. A magasabb inzulinszint mellett megélnék a szövetek glükózfelvétele. A GLP-1 ezen kívül csökkenti a pancreas alfa-sejtjeinek glükagonkiválasztását. A csökkent glükagonkoncentráció és a magasabb inzulinszint a máj glükóztermelésének visszaeséséhez vezet, ami a vércukorszint csökkenését eredményezi. A GLP-1 és a GIP hatását tekintve glükózdependens, mert alacsony vércukor-koncentráció esetén a GLP-1 nem stimulálja az inzulinfelszabadulást, és nem szupprimálja a glükagonelválasztást. Mind a GLP-1, mind a GIP esetében az inzulinfelszabadulás stimulálása felerősödik, ahogy a glükózkoncentráció a normális érték fölé emelkedik. Továbbá a GLP-1 a hypoglykaemiára adott normális glükagonválaszt nem gátolja. A GLP-1 és GIP aktivitását a DPP-4 enzim korlátozza, ami gyorsan hidrolizálja az inkretin hormonokat, így inaktív termékek képződnek. A szitagliptin megakadályozza az inkretin hormonok DPP-4 általi hidrolízisét, ezáltal növelve az aktív GLP-1 és GIP plazmakoncentrációját. Az aktív inkretinek szintjének növelésével a szitagliptin glükózdependens módon növeli az inzulin felszabadulását, és csökkenti a glükagon szintjét. 2-es típusú diabetesben szenvedő, hyperglykaemiás betegeknek az inzulin és glükagon szintjének ezen változásai alacsonyabb hemoglobinszint (HbA_{1c}) szinthez, valamint alacsonyabb éhomi és posztprandiális glükózkoncentrációhoz vezetnek. A szitagliptin glükózdependens mechanizmusa különbözik a szulfonilureák mechanizmusától, ami még alacsony glükózszt szint mellett is növeli az inzulinelválasztást, ami 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek és egészséges személyeknek is hypoglykaemiához vezethet. A szitagliptin a DPP-4 enzim hatékony és igen szelektív inhibitora, és terápiás koncentrációban nem gátolja a nagyon hasonló DPP-8 és DPP-9 enzimeket.

Egy egészséges résztvevővel folytatott, kétnapos vizsgálat során, az önmagában adagolt szitagliptin növelte az aktív GLP-1-koncentrációkat, míg az önmagában adagolt metformin hasonló mértékben növelte mind az aktív GLP-1-koncentrációt, mind pedig a GLP-1 összkoncentrációt. A szitagliptin metforminnal történő együttes adása additív hatással volt az aktív GLP-1-koncentrációkra. Az aktív GIP-koncentrációkat a szitagliptin növelte, de a metformin nem.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Összességében véve a szitagliptin monoterápiában vagy kombinációs terápiában történő alkalmazása javította a glykaemiás kontrollt a 2-es típusú diabetesben szenvedő felnőttek esetében (lásd 2. táblázat).

A szitagliptin-monoterápia hatásosságát és biztonságosságát két vizsgálat során értékelték. A két, egyenként 18 és 24 hetes vizsgálatban a napi egyszeri 100 mg szitagliptinnel történő monoterápiás kezelés a placebóval összehasonlítva jelentős mértékben javította a HbA_{1c}, az éhomi plazma-glükóz („fasting plasma glucose” - FPG) és az étkezést követő 2 órán belül mért glükóz (2 órás „post-prandial glucose” - PPG) szintjét. Javulás mutatkozott a bétasejt-funkcióra utaló helyettes markerek, beleértve a HOMA- β („Homeostasis Model Assessment- β ”) mutató markert, a proinzulin-inzulin arány, valamint a gyakori mintavétellel együtt járó étkezési toleranciateszt során mért bétasejt-válaszkészség terén. A szitagliptinnel kezelt betegek között előforduló hypoglykaemiás esetek száma hasonló volt a placebóval kezelt betegek között megfigyelthez. A szitagliptin-terápia mellett – a placebóval kezelt betegek enyhe testtömegcsökkenésével összehasonlítva – egyik vizsgálatban sem nőtt a kiindulási testtömeg.

Két 24 hetes vizsgálatban, amelyek során a napi egyszeri 100 mg szitagliptint hozzáadott terápiaként metforminnal, illetve pioglitazonnal kombinációban alkalmazták, a glykaemiás paraméterek jelentős javulását figyelték meg. A testtömegben a vizsgálat megkezdése óta bekövetkezett változás a szitagliptinnel kezelt betegek esetén a placebóhoz viszonyítva hasonló volt. E vizsgálatokban hasonló arányban jelentettek hypoglykaemiát a szitagliptinnel vagy placebóval kezelt betegek között.

Az egyedül glimepiridhez, illetve glimepirid és metformin kombinációjához adott (napi egyszer 100 mg) szitagliptin hatásosságának és biztonságosságának értékelésére egy 24 hetes, placebokontrollos vizsgálatot végeztek. Az egyedül glimepiridhez vagy glimepirid és metformin kombinációjához adott szitagliptin jelentős javulást eredményezett a glykaemiás paraméterek terén. A szitagliptinnel kezelt betegek a placebót kapókhoz képest enyhe testtömeg-növekedést mutattak.

Pioglitazon és metformin kombinációjához adott (napi egyszer 100 mg) szitagliptin hatásosságának és biztonságosságának értékelésére egy 26 hetes, placebokontrollos vizsgálatot terveztek. A pioglitazon és metformin kombinációjához adott szitagliptin a glykaemiás paraméterek jelentős javulását eredményezte. A kiindulási testtömegértékekben bekövetkező változás hasonló volt a szitagliptinnel kezelt betegek és a placebót kapó betegek esetében. A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága szintén hasonló volt a szitagliptinnel kezelt betegek és a placebót kapó betegek esetében.

Egy 24 hetes, placebokontrollos vizsgálatot állítottak össze (legalább 10 hete állandó dózisu) inzulin mellett és (legalább 1 500 mg) metforminnal vagy anélkül adott szitagliptin (100 mg naponta egyszer) hatásosságának és biztonságosságának megállapítására. Az előkevert inzulint alkalmazó betegeknél az átlagos napi dózis 70,9 E volt. A nem előkevert (közepes/hosszú hatású) inzulint alkalmazó betegeknél az átlagos napi dózis 44,3 E volt. Szitagliptin inzulinhoz történő hozzáadása a glykaemiás paraméterek szignifikáns javulását eredményezte.

A vizsgálat megkezdésekor mért testtömegben egyik csoportban sem következett be jelentős változás.

A kezdő kezelés egy 24 hetes, placebokontrollos, faktoriális elrendezésű vizsgálata során a metforminnal (napi kétszer 500 mg vagy 1 000 mg) kombinációban adott napi kétszer 50 mg szitagliptin bármelyik monoterápiával összehasonlítva jelentős javulást eredményezett a glykaemiás paraméterekben. A szitagliptin és metformin kombinációjával elért testtömegcsökkenés hasonló volt a csak metformin vagy placebo alkalmazása mellett megfigyelthez, míg a szitagliptin önmagában történő alkalmazásakor az alapértékekben nem mutatkozott változás. A hypoglykaemia az egyes kezelési csoportokban hasonló arányban fordult elő.

2. táblázat: A placebokontrollos monoterápiát és kombinációs terápiát alkalmazó vizsgálatokban mért HbA_{1c} eredmények*

Vizsgálat	Átlagos kiindulási HbA _{1c} (%)	A kiindulási HbA _{1c} (%) értékekhez képest mutatózó átlagos eltérés [†]	A placebóra korrigált HbA _{1c} (%) értékek terén mutatózó átlagos eltérés [†] (95%-os CI)
Monoterápiás vizsgálatok			
Napi egyszer 100 mg szitagliptin [§] (n = 193)	8,0	-0,5	-0,6 [‡] (-0,8, -0,4)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin ^{II} (n = 229)	8,0	-0,6	-0,8 [‡] (-1,0, -0,6)
Kombinációs terápiás vizsgálatok			
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő metformin-terápiához adva ^{II} (n = 453)	8,0	-0,7	-0,7 [‡] (-0,8, -0,5)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő pioglitazon-terápiához adva ^{II} (n = 163)	8,1	-0,9	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő glimepirid-terápiához adva ^{II} (n = 102)	8,4	-0,3	-0,6 [‡] (-0,8, -0,3)

Vizsgálat	Átlagos kiindulási HbA _{1c} (%)	A kiindulási HbA _{1c} (%) értékekhez képest mutatózó átlagos eltérés [†]	A placebo korrigált HbA _{1c} (%) értékek terén mutatózó átlagos eltérés [†] (95%-os CI)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő glimepirid + metformin-terápiához adva ^{II} (n = 115)	8,3	-0,6	-0,9 [‡] (-1,1, -0,7)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin a folyamatban lévő pioglitazon + metformin-terápiához adva ^{II} (n = 152)	8,8	-1,2	-0,7 [‡] (-1,0, -0,5)
Kezdő terápia (naponta kétszer) ^{II} : szitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (n = 183)	8,8	-1,4	-1,6 [‡] (-1,8, -1,3)
Kezdő terápia (naponta kétszer) ^{II} : szitagliptin 50 mg + metformin 1 000 mg (n = 178)	8,8	-1,9	-2,1 [‡] (-2,3, -1,8)
Napi egyszer 100 mg szitagliptin folyamatban lévő inzulin- (+/- metformin) terápiához adva ^{II} (n = 305)	8,7	-0,6 [¶]	-0,6 ^{‡,¶} (-0,7, -0,4)

* A kezelt populáció minden betege (beválasztás szerinti analízis).

[†] Az előzőleg adott antihyperglykaemiás terápiás státuszhoz és a vizsgálatba történő belépéskor mért értékhez igazított legkisebb négyzetek módszere.

[‡] p < 0,001 a placebóval vagy placebo + kombinációs kezeléssel összehasonlítva.

[§] A 18. héten mért HbA_{1c} (%).

^{II} A 24. héten mért HbA_{1c} (%).

[#] A 26. héten mért HbA_{1c} (%).

[¶] Az 1. vizitkor alkalmazott metforminra (igen/nem), az 1. vizitkor alkalmazott inzulinmennyiségre (előkevert, illetve nem előkevert [közepes vagy hosszú hatástartamú]), illetve a kiindulási vizit értékre korrigált legkisebb négyzetek átlaga. A terápiás alcsoportok (metformin és inzulin alkalmazása) esetén észlelt interakciók nem voltak szignifikánsak (p > 0,10).

Egy 24 hetes aktív- (metformin) kontroll vizsgálatot állítottak össze a napi egyszer adott 100 mg szitagliptin (n = 528) hatásosságának és biztonságosságának kiértékelésére a metforminnal (n = 522) összehasonlítva, diéta és testmozgás mellett nem megfelelő glykaemiás kontrollal rendelkező betegeknek, akik nem részesültek antihyperglykaemiás kezelésben (legalább 4 hónapja nem kaptak terápiát). A metformin átlagos dózisa hozzávetőleg naponta 1 900 mg volt. A HbA_{1c} csökkenése a kiinduláskor mért 7,2%-os átlagértékhez képest a szitagliptinnél -0,43% és a metforminnál pedig -0,57% volt (protokoll szerinti elemzés). A gyógyszerrel összefüggőnek tartott gasztrointesztinális mellékhatások összesített előfordulási aránya a szitagliptinnel kezelt betegeknek 2,7% volt, szemben a metforminnal kezelt betegeknek megfigyelt 12,6%-kal. A hypoglykaemia előfordulási aránya a két kezelési csoportban nem különbözött jelentős mértékben (szitagliptin: 1,3%, metformin: 1,9%). A testtömeg a kiindulási értékhez képest mindkét csoportban csökkent (szitagliptin: -0,6 kg, metformin: -1,9 kg).

Egy vizsgálatban, ami a hozzáadott napi egyszeri 100 mg szitagliptin vagy glipizid (szulfonilurea) hatásosságát és biztonságosságát vizsgálta a metformin-monoterápia mellett nem kielégítő glykaemiás kontrollal rendelkező betegeknek, a szitagliptin hasonló volt a glipizidhez a HbA_{1c} csökkentése terén. A komparátor-csoportban a glipizid átlagos dózisa napi 10 mg volt, a vizsgálat alatt a betegek körülbelül 40%-ának volt szüksége naponta ≤ 5 mg-os glipizid dózusra. A szitagliptin-csoportban azonban több beteg hagyta abba a kezelést a gyógyszer hatásosságának hiánya miatt, mint a glipizid-csoportban. A szitagliptinnel kezelt betegek testtömege a kiindulási állapothoz képest jelentős mértékű átlagos csökkenést (-1,5 kg) mutatott a glipiziddel kezelt betegek jelentős testtömeg-növekedésével (+1,1 kg) szemben. Ebben a vizsgálatban a proinzulin-inzulin arány, ami az inzulinszintézis

és -felszabadulás hatásosságának markere, a szitagliptin-kezelés hatására javult, míg a glipizid-kezelés hatására romlott. A hypoglykaemiás esetek előfordulási aránya a szitagliptin-csoportban jelentősen alacsonyabb volt (4,9%), mint a glipizid-csoportban (32,0%).

Egy 24 hetes, placebokontrollos, 660 beteg bevonásával végzett vizsgálatot úgy terveztek meg, hogy értékelje a glargin inzulinhoz (legalább 1 500 mg) metforminnal vagy anélkül adott (napi egyszer 100 mg) szitagliptin inzulincsökkentő hatásosságát és biztonságosságát az inzulin-terápia intenzifikálása idején. A HbA_{1c} kiindulási értéke 8,74% volt, míg az inzulin kiindulási dózisa napi 37 NE volt. A betegeket arra utasították, hogy glargin inzulin dózisukat az ujjbegyből vett vérminták éhomi glükózértékei alapján határozzák meg. A 24. héten a napi inzulindózis növekedése a szitagliptinnel kezelt betegeknek napi 19 NE, míg a placebóval kezelt betegeknek napi 24 NE volt. A HbA_{1c} csökkenése a szitagliptinnel és inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kezelt betegeknek -1,31% volt, összehasonlítva a placebóval és inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kezelt betegeknek megfigyelt -0,87%-kal, mely -0,45%-os különbséget [95%-os CI: -0,60, -0,29] mutat. A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága a szitagliptinnel és inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kezelt betegeknek 25,2%, míg a placebóval és inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kezelt betegeknek 36,8% volt. A különbség főként annak tulajdonítható, hogy a placebocsoport betegei nagyobb arányban tapasztaltak 3 vagy ennél több hypoglykaemiás epizódot (9,4 vs. 19,1%). A súlyos hypoglykaemia gyakoriságát illetően nem mutatkozott különbség.

Közepesen súlyos/súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekkel végeztek egy vizsgálatot, amelynek során naponta egyszer 25 mg vagy 50 mg szitagliptint hasonlítottak össze napi 2,5–20 mg glipiziddel. A vizsgálatba 423, krónikus vesekárosodásban szenvedő beteget vontak be (becsült glomerulusfiltrációs ráta < 50 ml/perc). Ötvennégy hét után a HbA_{1c} kiindulási értékének átlagos csökkenése -0,76% volt a szitagliptin, és -0,64% a glipizid alkalmazása mellett (protokoll szerinti analízis). Ebben a vizsgálatban a naponta egyszer alkalmazott 25 mg vagy 50 mg szitagliptin hatásossági és biztonságossági profilja általánosságban hasonló volt a normál vesefunkciójú betegeknek egyéb monoterápiás vizsgálatokban megfigyeltekhez. A hypoglykaemia előfordulási aránya a szitagliptin-csoportban lényegesen alacsonyabb volt (6,2%), mint a glipizid-csoportban (17,0%). Szintén jelentős különbség mutatkozott a csoportok között a kiindulási testtömeg változását illetően (szitagliptin: -0,6 kg, glipizid: +1,2 kg).

Egy másik, 129, végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dializált beteggel végzett vizsgálat során napi 25 mg szitagliptint hasonlítottak össze napi 2,5 mg–20 mg glipiziddel. Ötvennégy hét után a HbA_{1c} kiindulási értékének átlagos csökkenése -0,72% volt a szitagliptin és -0,87% a glipizid alkalmazása mellett. Ebben a vizsgálatban a naponta egyszer alkalmazott 25 mg szitagliptin hatásossági és biztonságossági profilja általánosságban hasonló volt a normál vesefunkciójú betegeknek egyéb monoterápiás vizsgálatokban megfigyeltekhez. A hypoglykaemia előfordulási aránya nem különbözött lényegesen a kezelési csoportokban (szitagliptin: 6,3%, glipizid: 10,8%).

Egy másik vizsgálatban, amit 91, 2-es típusú diabetesben és krónikus vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) szenvedő beteg részvételével folytattak, a naponta egyszer 25 mg vagy 50 mg szitagliptin-kezelés biztonságossága és tolerálhatósága általánosságban hasonló volt a placebóhoz. Ezenkívül 12 hét után a HbA_{1c} (szitagliptin: -0,59%; placebo: -0,18%) és FPG (szitagliptin: -25,5 mg/dl; placebo: -3,0 mg/dl) átlagos csökkenése általánosságban hasonló volt a normál vesefunkciójú betegeknek egyéb monoterápiás vizsgálatokban megfigyeltekhez (lásd 5.2 pont).

A TECOS egy randomizált vizsgálat volt, amelynek beválasztás szerinti populációjában 14 671, $\geq 6,5$ –8,0% közötti HbA_{1c}-értékkel rendelkező, igazolt CV betegségben szenvedő beteg vett részt, akik (7 332-en) napi 100 mg (vagy ≥ 30 és < 50 ml/perc/1,73 m² értékű kiindulási eGFR esetén napi 50 mg) szitagliptint vagy (7 339-en) placebót kaptak a HbA_{1c} és CV kockázati tényezőkre vonatkozó regionális standardokat célzó általános kezelés mellé. A <30 ml/perc/1,73 m² eGFR-értékkel rendelkező betegek nem voltak bevonhatóak a vizsgálatba. A vizsgálati populációba 2 004, ≥ 75 éves beteg és 3 324, vesekárosodásban szenvedő beteg (eGFR < 60 ml/perc/1,73 m²) tartozott.

A vizsgálat folyamán a szitagliptin- és placebocsoportok közötti becsült átlagos összkülönbség (standard deviáció) 0,29% (0,01), 95%-os CI (-0,32, -0,27); $p < 0,001$ volt. Az elsődleges

cardiovascularis végpont az alábbi események első előfordulására vonatkozó összetett végpont volt: cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, nem halálos kimenetelű stroke, illetve instabil angina miatti hospitalizáció. A másodlagos cardiovascularis végpontok közé tartozott a cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus vagy nem halálos kimenetelű stroke; az elsődleges összetett végpont egyes összetevőinek első előfordulása; az összhála-lozás; valamint a pangásos szívégtelenség miatti hospitalizáció.

A 3 éves medián időtartamú követés után a szokásos kezeléssel együtt adott szitagliptin, a szitagliptin nélkül adott szokásos kezeléssel összehasonlítva nem növelte a jelentősebb cardiovascularis nemkívánatos események kockázatát vagy a szívégtelenség miatti hospitalizáció kockázatát a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél (3. táblázat).

3. táblázat: Az összetett cardiovascularis végpontok és a főbb másodlagos végpontok arányai

	Szitagliptin 100 mg		Placebo		Relatív kockázati arány (95%-os CI)	p-érték [†]
	n (%)	100 beteg- évre vonatkozó előfordulási arány*	n (%)	100 beteg- évre vonatkozó előfordulási arány*		
A beválasztás szerinti populáció elemzése						
A betegek száma	7 332		7 339		0,98 (0,89-1,08)	< 0,001
Elsődleges összetett végpont (Cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, nem halálos kimenetelű stroke, illetve instabil angina miatti hospitalizáció)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2		
Másodlagos összetett végpont (Cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus vagy nem halálos kimenetelű stroke)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89-1,10)	< 0,001
Másodlagos végpont						
Cardiovascularis halálozás	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Összes myocardialis infarctus (halálos és nem halálos)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)	0,487
Összes stroke (halálos és nem halálos)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79-1,19)	0,760
Instabil angina miatti hospitalizáció	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70-1,16)	0,419
Összhalálozás	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90-1,14)	0,875
Szívélegtelenség miatti hospitalizáció [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)	0,983

*A 100 betegévre vonatkozó előfordulási arány kiszámítása: $100 \times (\text{a beszámítható expozíciós időszak során} \geq 1 \text{ eseményt elérő betegek összesített száma elosztva a követés összes betegévének számával})$.

[†]Egy régióra stratifikált Cox-modell alapján. Az összetett végpontoknál a p-értékek egy non-inferioritási tesztnek felelnek meg, mely azt volt hivatott kimutatni, hogy a relatív kockázati arány 1,3-nál alacsonyabb. Az összes többi végpontnál a p-értékek a relatív kockázati arányok közötti különbségek tesztjének felelnek meg.

‡A szívelégtelenség miatti hospitalizáció elemzését a kiinduláskor a kórelőzményben fennálló szívelégtelenségre korrigálva végezték el.

Gyermekek és serdülők

A naponta egyszer adott 100 mg szitagliptin hatásosságát és biztonságosságát egy 54 hetes, kettős vak vizsgálatban értékelték, 2-es típusú diabetesben szenvedő, 10 és betöltött 18. életév közötti gyermekeknél és serdülőknél, akik legalább 12 hétig nem kaptak antihyperglykaemiás kezelést (HbA_{1c} : 6,5%–10%) vagy legalább 12 hétig stabil dózisban kaptak inzulint (HbA_{1c} : 7%–10%). A betegek a randomizációt követően 20 héten át napi 100 mg szitagliptint vagy placebót kaptak. A vizsgálat elején az átlagos HbA_{1c} -érték 7,5% volt. A 100 mg szitagliptinnel történő kezelés hatására a 20. héten nem mutatkozott jelentős javulás a HbA_{1c} vonatkozásában. A szitagliptinnel kezelt betegeknek ($n = 95$) a HbA_{1c} -értékének csökkenése 0,0% volt, a placebóval kezelt betegeknek ($n = 95$) megfigyelt 0,2%-kal összehasonlítva, ami -0,2%-os különbség (95%-os CI: -0,7, 0,3). Lásd 4.2 pont.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A szitagliptin 100 mg-os dózisa egészséges alanyoknál az orális alkalmazást követően gyorsan felszívódott, és a dózis bevitelét követő 1-4 órán belül érte el a plazma csúcskoncentrációt (átlag t_{max}), a szitagliptin átlagos plazma AUC-értéke 8,52 mikromol $\times$ óra, a C_{max} értéke 950 nM volt. A szitagliptin abszolút biohasznosíthatósága hozzávetőleg 87%. Mivel a szitagliptin magas zsírtartalmú ételekkel való egyidejű bevétele nincs kihatással a farmakokinetikára, a Lonamo étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

A szitagliptin plazma AUC-értéke dózisarányosan növekedett. A dózisarányosságot a C_{max} és C_{24h} vonatkozásában nem állapították meg (a C_{max} a dózisarányosságnál enyhén nagyobb mértékben nőtt, és a C_{24h} a dózisarányosságnál enyhén kisebb mértékben nőtt).

Eloszlás

Egészséges embereknél a szitagliptin egyszeri 100 mg-os dózisének intravénás beadását követően az átlagos elosztási térfogat egyensúlyi állapotban hozzávetőleg 198 liter. A szitagliptin plazmafehérjékhez reverzibilisen kötődő része alacsony (38%).

Biotranszformáció

A szitagliptin elsősorban változatlan formában a vizelettel ürül, a metabolizmus kevésbé jellemző. A szitagliptin hozzávetőleg 79%-a ürül változatlan formában a vizelettel.

Egy dózis ^{14}C -izotóppal jelölt szitagliptin orális bevitelét követően a radioaktivitás hozzávetőleg 16%-a ürült a szitagliptin metabolitjaként. Hat metabolitot tudtak nyomokban kimutatni, amelyek várhatóan nem járulnak hozzá a szitagliptin plazma DPP-4-gátló tevékenységéhez. Az *in vitro* vizsgálatok szerint a szitagliptin limitált metabolizmusáért felelős fő enzim a CYP3A4 volt a CYP2C8 közreműködésével.

In vitro adatok alapján a szitagliptin nem gátolja a CYP izoenzimeket (CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 vagy 2B6), és nem indukálja a CYP3A4-et valamint a CYP1A2-t.

Elimináció

Egy dózis ^{14}C -izotóppal jelölt szitagliptin egészséges résztvevőknek történő orális beadását követően az alkalmazott radioaktivitás megközelítőleg 100%-a ürült a széklettel (13%) vagy vizelettel (87%) a dózis beadását követő egy héten belül. A szitagliptin 100 mg-os orális dózisát követő látszólagos terminális $t_{1/2}$ hozzávetőleg 12,4 óra volt. A szitagliptin többszörös dózisok esetén csak minimális mértékben halmozódik fel. A renális clearance megközelítőleg 350 ml/perc volt.

A szitagliptin elsősorban a vesén keresztül ürül, aktív tubuláris szekrécióval. A szitagliptin a humán organikus aniontranszporter-3 (hOAT-3) szubsztrátja, ami a szitagliptin renális kiválasztódásában játszhat szerepet. A hOAT-3 klinikai jelentőségét a szitagliptin-transzport terén még nem állapították meg. A szitagliptin egyben a renális kiválasztódásában esetlegesen közvetítőszerepet játszó p-glikoprotein szubsztrátja is. A p-glikoprotein-inhibitornak minősülő ciklosporin azonban nem

csökkentette a szitagliptin renális clearance-ét. A szitagliptin nem szubsztrátja az OCT2 vagy OAT1, illetve a PEPT1/2 transzportereknek. A szitagliptin *in vitro* nem gátolta az OAT3 ($IC_{50} = 160$ mikromM) vagy a p-glikoprotein (legfeljebb 250 mikromM) által közvetített transzportot a kezelés szempontjából releváns plazmakoncentrációban. Egy klinikai vizsgálatban a szitagliptin csekély mértékben befolyásolta a plazma digoxin-koncentrációt, ami azt jelzi, hogy a szitagliptin a p-glikoproteint enyhén gátolhatja.

Különleges betegcsoportok

A szitagliptin farmakokinetikája általában véve hasonló volt az egészséges alanyok és a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek esetében.

Vesekárosodás

Egy nyílt, egyszeri dózist alkalmazó vizsgálatot folytattak a csökkentett dózisú szitagliptin (50 mg) farmakokinetikájának értékelése céljából, különböző fokú krónikus vesekárosodásban szenvedő betegek és egészséges kontrollok összehasonlításával. A vizsgálatot enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban, valamint végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő, hemodialízisre szoruló betegek bevonásával végezték.

Ezenkívül populációs farmakokinetikai elemzésekkel értékelték a vesekárosodás hatását a szitagliptin farmakokinetikájára 2-es típusú diabetesben és enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban (beleértve az ESRD-t is) szenvedő betegeknél.

Az egészséges kontrollokhoz képest az enyhe vesekárosodásban ($GFR \geq 60 < 90$ ml/perc) szenvedő betegeknél a szitagliptin plazma AUC-értéke 1,2-szeres, a közepesen súlyos vesekárosodásban ($GFR \geq 45 < 60$ ml/perc) a szitagliptin plazma AUC-értékének 1,6-szeres emelkedését figyelték meg. Mivel az ilyen mértékű emelkedés klinikailag nem jelentős, ezeknél a betegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél ($GFR \geq 30 < 45$ ml/perc) a szitagliptin plazma AUC-értéke hozzávetőleg 2-szeresére emelkedett, míg a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél ($GFR < 30$ ml/perc), beleértve az ESRD-ben szenvedő, hemodialízisre szoruló betegeket is, hozzávetőleg 4-szeresére emelkedett. A szitagliptin közepes mértékben volt hemodialízis útján eltávolítható (13,5% egy 3-4 órás, 4 órával a bevételt követően megkezdett hemodialízis-kezelés során). A normál vesefunkciójú betegeknél megfigyeltékhez hasonló szitagliptin-plazmakoncentrációk eléréséhez kisebb dózisok javasoltak $GFR < 45$ ml/perc értékkel rendelkező betegeknél (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh érték ≤ 9) szenvedő betegek esetében nincs szükség a Lonamo dózismódosítására. Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh érték > 9) szenvedő betegeket illetően nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat. Mivel a szitagliptin elsősorban a vesén keresztül ürül ki, a súlyos májkárosodás várhatóan nem befolyásolja a szitagliptin farmakokinetikáját.

Idősek

Nincs szükség az életkor függvényében történő dózismódosításra. Az I. és II. fázisú adatokra támaszkodó populációs farmakokinetikai analízis alapján a szitagliptin farmakokinetikáját az életkor nem befolyásolta jelentős mértékben. A fiatalabb résztvevőkkel összehasonlítva az idős korú (65-80 éves) résztvevők szitagliptin-plazmakoncentrációja hozzávetőleg 19%-kal volt magasabb.

Gyermekek és serdülők

A szitagliptin (50 mg, 100 mg vagy 200 mg egyszeri dózis) farmakokinetikáját 2-es típusú diabetesben szenvedő 10 és betöltött 18. életév közötti gyermekeknél és serdülőknél vizsgálták. E populációban a szitagliptin-dózishoz igazított plazma-AUC-értéke hozzávetőleg 18%-kal alacsonyabb volt a 2-es típusú diabeteses felnőtteknél alkalmazott 100 mg-os dózis mellett megfigyelthez képest. Ez nem tekinthető klinikailag jelentős különbségnek a felnőtt betegekkkel összehasonlítva, az 50 mg-os és 100 mg-os dózisok közti kapcsolat lapos PK/PD görbéje alapján. A szitagliptinnel 10 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem végeztek vizsgálatokat.

Egyéb betegcsoportok jellemzői

Nincs szükség a nem, rassz vagy testtömegindex (BMI) szerinti dózismódosításra. Az I. fázisú farmakokinetikai adatok összesített analízise, valamint az I. és II. fázisú adatok populációs farmakokinetikai analízise alapján a szitagliptin farmakokinetikájára ezen tényezők nem voltak klinikailag jelentős hatással.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A rágszálóknál a humán szisztémás expozíciós szint 58-szorosánál vese- és májtoxicitást figyeltek meg, míg a hatással nem rendelkező dózisszint a humán expozíciós szint 19-szerese volt. A patkányoknál a klinikai expozíciós szint 67-szerese mellett metszőfog-rendellenességeket figyeltek meg. A patkányokkal végzett 14 hetes vizsgálat alapján e megfigyelés esetében a hatással nem rendelkező dózisszint 58-szoros volt. Nem ismert, hogy e megfigyelések milyen mértékben vonatkoznak az emberre. A kutyáknál a klinikai expozíciós szint hozzávetőleg 23-szorosánál a kezeléssel összefüggő, múltó fizikai tüneteket figyeltek meg, amelyek közül néhány neurológiai toxicitásra utal, például: nyitott szájjal történő lélegzés, nyálzás, fehér habszerű hányás, ataxia, remegés, csökkent aktivitás és/vagy összegömbölyödött testtartás. Továbbá, olyan dózisok mellett, amelyek a humán expozíciós szint hozzávetőleg 23-szorosának megfelelő szisztémás expozíciós szintet eredményeztek, szövettanilag minimális vagy enyhe mértékű vázizom-degenerációt észleltek. Az ilyen hatással már nem rendelkező dózisszint a klinikai expozíciós szint 6-szorosa volt.

A szitagliptin a preklinikai vizsgálatok során nem bizonyult genotoxikusnak. A szitagliptin egereknél nem volt karcinogén. Patkányoknál a humán expozíciós szint 58-szorosa mellett megnövekedett a májadenoma és -karcinoma előfordulási gyakorisága. Mivel kimutatták, hogy a hepatotoxicitás a patkányok esetében korrelációt mutat a hepatikus neopláziák kialakulásával, a májtumorok ezen megnövekedett előfordulási aránya nagy valószínűséggel az ilyen nagy dózisonál fellépő krónikus hepatotoxicitás következménye. A magas biztonságossági küszöb (ennek a hatással nem rendelkező dózisszintnek a 19-szerese) miatt e neoplasztikus elváltozások emberek vonatkozásában nem tekintendők relevánsnak.

Nem figyeltek meg a termékenységre gyakorolt nemkívánatos hatást, ha a hím és nőstény patkányoknak a párzási időszak előtt és közben adtak szitagliptint.

Egy a patkányok pre- és posztnatális fejlődésére irányuló vizsgálatban a szitagliptin nem okozott nemkívánatos hatásokat.

A reproduktív toxicitási vizsgálatok a kezeléssel összefüggő magzati borda-rendellenességek (hiányzó, hypoplasziás és lengőbordák) előfordulásának enyhe növekedését mutatták patkányok utódainál, a humán expozíciós szint 29-szeresét meghaladó szisztémás expozíciós szintnél. Nyulaknál anyai toxicitást figyeltek meg a humán expozíciós szint több mint 29-szeresénél. A magas biztonságossági határértékek miatt e megfigyelések nem utalnak hasonló kockázatra az emberi reprodukció terén. A szitagliptin a laktáló patkányok tejébe jelentős mértékben kiválasztódott (tej/plazma arány: 4:1).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

kalcium-hidrogén-foszfát;
mikrokristályos cellulóz (E 460);
kroszkarmellóz-nátrium (E 468);
vízmentes kolloid szilícium-dioxid;
nátrium-sztearil-fumarát;
magnézium-sztearát (E 470b).

Filmbevonat:

részlegesen hidrolizált poli(vinil-alkohol) (E 1203);
 titán-dioxid (E 171);
 makrogol/PEG 3350 (E 1521);
 talkum (E553b);
 sárga vas-oxid (E 172);
 vörös vas-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

28, 30, 56, 60, 84, 90, 112, 120, 140, 150, 168 vagy 180 darab filmtabletta átlátszatlan PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban és dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ✱ (egy keresztes)

Osztályozás: II./1. csoport

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer (J).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Egis Gyógyszergyár Zrt.
 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
 Magyarország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**Lonamo 50 mg filmtabletta**

OGYI-T-23956/01	28×	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.
OGYI-T-23956/02	30×	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.
OGYI-T-23956/03	56×	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.
OGYI-T-23956/04	60×	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.
OGYI-T-23956/05	84×	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.
OGYI-T-23956/06	90×	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.
OGYI-T-23956/07	112×	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.

OGYI-T-23956/08	120×	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.
OGYI-T-23956/09	140× (20×7)	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.
OGYI-T-23956/10	140× (14×10)	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.
OGYI-T-23956/11	150×	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.
OGYI-T-23956/12	168×	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.
OGYI-T-23956/13	180×	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.

Lonamo 100 mg filmtabletta

OGYI-T-23956/14	28×	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.
OGYI-T-23956/15	30×	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.
OGYI-T-23956/16	56×	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.
OGYI-T-23956/17	60×	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.
OGYI-T-23956/18	84×	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.
OGYI-T-23956/19	90×	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.
OGYI-T-23956/20	112×	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.
OGYI-T-23956/21	120×	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.
OGYI-T-23956/22	140× (20×7)	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.
OGYI-T-23956/23	140× (14×10)	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.
OGYI-T-23956/24	150×	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.
OGYI-T-23956/25	168×	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.
OGYI-T-23956/26	180×	PVC/PE/PVDC//Alumínium buboréksomagolásban.

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. október 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2022. szeptember 29.