

**PRILOG I**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Jalra 50 mg tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Svaka tableta sadrži 50 mg vildagliptina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: svaka tableta sadrži 47,82 mg laktoze (bezvodne).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta.

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

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Vildagliptin je indiciran u liječenju šećerne bolesti tipa 2 u odraslih:

Kao monoterapija

- u bolesnika čija se bolest ne može kontrolirati samo dijetom i tjelovježbom i za koje je metformin neprikladan zbog kontraindikacija ili nepodnošenja.

Kao dvojna oralna terapija u kombinaciji s

- metforminom, u bolesnika u kojih je kontrola glikemije nedostatna usprkos maksimalno podnošljivoj dozi metformina u monoterapiji,
- sulfonilurejom, u bolesnika u kojih je kontrola glikemije nedostatna usprkos maksimalno podnošljivoj dozi sulfonilureje i za koje je metformin neprikladan zbog kontraindikacija ili nepodnošenja,
- tiazolidindionom, u bolesnika u kojih je kontrola glikemije nedostatna i za koje je primjena tiazolidindiona prikladna.

Kao trojna oralna terapija u kombinaciji sa

- sulfonilurejom i metforminom u bolesnika u kojih je kontrola glikemije nedostatna usprkos dijeti i tjelovježbi uz dvojni terapiju ovim lijekovima.

Vildagliptin je također indiciran za uporabu u kombinaciji s inzulinom (sa ili bez metformina) kad prehrana i tjelovježba povrh stabilne doze inzulina ne omogućuju odgovarajuću kontrolu glikemije.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

#### Odrasli

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

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

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

Ne preporučuju se doze veće od 100 mg.

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

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

#### Dodatne informacije o posebnim populacijama

##### *Starije osobe (≥65 godina)*

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

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

##### *Oštećenje funkcije jetre*

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

##### *Pedijatrijska populacija*

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

### Način primjene

Peroralna primjena.

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

## 4.3 Kontraindikacije

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

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

##### Općenito

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

##### Oštećenje bubrega

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

##### Oštećenje funkcije jetre

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

##### Praćenje jetrenih enzima

Rijetko su bili prijavljeni slučajevi poremećaja jetrene funkcije (uključujući hepatitis). U tim slučajevima bolesnici su općenito bili bez simptoma i kliničkih posljedica, a testovi jetrene funkcije su se vratili na normalu nakon prekida liječenja. Testove jetrene funkcije treba napraviti prije početka liječenja Jalrom kako bi se utvrdile početne vrijednosti. Jetrenu funkciju treba pratiti tijekom liječenja Jalrom u razmacima od tri mjeseca tijekom prve godine liječenja te povremeno nakon toga. Bolesnike u kojih se pojave povišene vrijednosti transaminaza treba pratiti provođenjem druge procjene jetrene funkcije s ciljem potvrđivanja nalaza te nakon toga kontrolirati čestim testovima jetrene funkcije sve dok se abnormalna(e) vrijednost(i) ne vrati(e) na normalu. Potraju li povišene vrijednosti AST-a ili ALT-a na razini 3x vrijednosti GGN-e ili većoj, preporučuje se prekinuti terapiju Jalrom.

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

Nakon prekida liječenja Jalrom i normalizacije testova jetrene funkcije ne smije se ponovno započeti primjena Jalre.

##### Zatajivanje srca

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

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

##### Kožni poremećaji

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

### Akutni pankreatitis

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

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

### Hipoglikemija

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

### Pomoćne tvari

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

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

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

### Kombinacija s pioglitazonom, metforminom i gliburidom

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

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

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

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

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

### Kombinacija s ACE inhibitorima

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

Kao i s drugim oralnim antidijabetskim lijekovima, određene djelatne tvari, uključujući tijazide, kortikosteroide, lijekove za liječenje štitnjače te simpatomimetike, mogu smanjiti hipoglikemijski učinak vildagliptina.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

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

### Dojenje

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

### Plodnost

Nisu provedena nikakva ispitivanja o učinku Jalre na plodnost u ljudi (vidjeti dio 5.3).

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

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

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Podaci o sigurnosti dobiveni su na ukupno 3784 bolesnika koji su bili izloženi vildagliptinu u dnevnoj dozi od 50 mg (jedanput na dan) ili 100 mg (50 mg dvaput na dan ili 100 mg jedanput na dan) u kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su trajala najmanje 12 tjedana. Od tih je bolesnika njih 2264 primalo vildagliptin kao monoterapiju, a njih 1520 je primalo vildagliptin u kombinaciji s drugim lijekom. 2682 bolesnika liječena su vildagliptinom u dozi od 100 mg na dan (ili 50 mg dvaput na dan ili 100 mg jedanput na dan), a 1102 bolesnika liječena su vildagliptinom u dozi od 50 mg jedanput na dan.

U ovim je ispitivanjima većina nuspojava bila blaga i prolazna te nije bilo potrebno prekidati liječenje. Nije utvrđena povezanost između nuspojava i dobi, etničke pripadnosti, trajanja izloženosti ili dnevne doze.

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

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

## Tablični popis nuspojava

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

### Kombinacija s metforminom

**Tablica 1 Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali 100 mg Jalre na dan u kombinaciji s metforminom u dvostruko slijepim ispitivanjima (N=208)**

<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Često	Hipoglikemija
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Često	Tremor
Često	Glavobolja
Često	Omaglica
Manje često	Umor
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Često	Mučnina

### *Opis odabarnih nuspojava*

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima kombinacije 100 mg vildagliptina na dan uz metformin, nije zabilježeno povlačenje iz ispitivanja zbog nuspojava niti u skupini liječenoj sa 100 mg vildagliptina na dan uz metformin, niti u skupini na placebo uz metformin.

U kliničkim je ispitivanjima incidencija hipoglikemije bila česta u bolesnika koji su primali 100 mg vildagliptina na dan u kombinaciji s metforminom (1%) te manje česta u bolesnika koji su primali placebo uz metformin (0,4%). U dijelu bolesnika koji su primali vildagliptin nisu zabilježeni teški hipoglikemijski događaji.

U kliničkim se ispitivanjima tjelesna težina nije mijenjala od početne vrijednosti kada je 100 mg vildagliptina na dan dodano metforminu (+0,2 kg za vildagliptin odnosno -1,0 kg za placebo).

Klinička ispitivanja koja su trajala više od 2 godine nisu pokazala dodatne sigurnosne signale ili nepredviđene rizike kada je vildagliptin bio dodan metforminu.

### Kombinacija sa sulfonilurejom

**Tablica 2 Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali 50 mg Jalre u kombinaciji sa sulfonilurejom u dvostruko slijepim ispitivanjima (N=170)**

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Vrlo rijetko	Nazofaringitis
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Često	Hipoglikemija
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Često	Tremor
Često	Glavobolja
Često	Omaglica
Često	Astenija
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Manje često	Konstipacija

#### *Opis odabranih nuspojava*

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima s kombinacijom 50 mg vildagliptina i sulfonilureje, ukupna incidencija povlačenja iz ispitivanja zbog nuspojava je bila 0,6% u skupini liječenoj sa 50 mg vildagliptina uz sulfonilureju, u odnosu na 0% u skupini placeba uz sulfonilureju.

U kliničkim je ispitivanjima incidencija hipoglikemije bila 1,2% kada je 50 mg vildagliptina jedanput na dan dodano glimepiridu, u odnosu na 0,6% za placebo uz glimepirid. U skupini bolesnika koji su primali vildagliptin nisu zabilježeni teški hipoglikemijski događaji.

U kliničkim se ispitivanjima tjelesna težina nije mijenjala od početne vrijednosti kada je 50 mg vildagliptina na dan dodano glimepiridu (-0,1 kg za vildagliptin odnosno -0,4 kg za placebo).

### Kombinacija s tiazolidindionom

**Tablica 3 Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali 100 mg Jalre na dan u kombinaciji s tiazolidindionom u dvostruko slijepim ispitivanjima (N=158)**

<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Često	Povećanje tjelesne težine
Manje često	Hipoglikemija
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Manje često	Glavobolja
Manje često	Astenija
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Često	Periferni edem

#### *Opis odabranih nuspojava*

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima kombinacije 100 mg vildagliptina na dan i tiazolidindiona, nije zabilježeno povlačenje iz ispitivanja zbog nuspojava niti u skupini liječenoj sa 100 mg vildagliptina na dan uz tiazolidindion, niti u skupini koja je primala placebo uz tiazolidindion.

U kliničkim je ispitivanjima incidencija hipoglikemije bila manje česta u bolesnika koji su primali vildagliptin + pioglitazon (0,6%), ali je bila česta u bolesnika koji su primali placebo + pioglitazon (1,9%). U skupini bolesnika koji su primali vildagliptin nisu zabilježeni teški hipoglikemijski događaji.

U kliničkom ispitivanju kao dodatne terapije uz pioglitazon, apsolutno povećanje tjelesne težine s placeboom bilo je 1,4 kg, odnosno 2,7 kg sa 100 mg Jalre na dan.



Incidencija perifernog edema bila je 7,0% kada je 100 mg vildagliptina na dan dodavano maksimalnoj dozi osnovne terapije pioglitazonom (45 mg jedanput na dan), u odnosu na 2,5% za samo osnovnu terapiju pioglitazonom.

#### Monoterapija

**Tablica 4 Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali 100 mg Jalre na dan kao monoterapiju u dvostruko slijepim ispitivanjima (N=1855)**

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Vrlo rijetko	Infekcija gornjih dišnih puteva
Vrlo rijetko	Nazofaringitis
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Manje često	Hipoglikemija
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Često	Omaglica
Manje često	Glavobolja
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Manje često	Periferni edem
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Manje često	Konstipacija
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Manje često	Artralgija

#### *Opis odabranih nuspojava*

Osim toga, u kontroliranim kliničkim ispitivanjima monoterapije vildagliptinom ukupna incidencija povlačenja iz ispitivanja zbog nuspojava nije bila veća u bolesnika koji su liječeni vildagliptinom u dozama od 100 mg na dan (0,3%), u odnosu na bolesnike koji su primali placebo (0,6%) ili lijekove usporedbe (0,5%).

U usporednim kontroliranim ispitivanjima monoterapije hipoglikemija je bila manje česta, a zabilježena je u 0,4% (7 od 1855) bolesnika liječenih sa 100 mg vildagliptina na dan, u odnosu na 0,2% (2 od 1082) bolesnika u skupinama liječenim aktivnim lijekom usporedbe ili placebo, pri čemu nisu zabilježeni ozbiljni ili teški događaji.

U kliničkim se ispitivanjima tjelesna težina nije mijenjala od početne vrijednosti kada se 100 mg vildagliptina na dan primjenjivalo kao monoterapija (-0,3 kg za vildagliptin odnosno -1,3 kg za placebo).

Klinička ispitivanja koja su trajala do 2 godine nisu pokazala dodatne sigurnosne signale ili nepredviđene rizike s vildagliptinom u monoterapiji.

Kombinacija s metforminom i sulfonilurejom

**Tablica 5 Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali Jalru 50 mg dva puta na dan u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom (N=157)**

<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Često	Hipoglikemija
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Često	Omaglica, tremor
<b>Poremećaj kože i potkožnog tkiva</b>	
Često	Hiperhidroza
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Često	Astenija

*Opis odabranih nuspojava*

Nije bilo povlačenja iz ispitivanja uslijed prijavljenih nuspojava u skupini koja je primala terapiju vildagliptinom + metforminom + glimepiridom u odnosu na 0,6% u skupini koja je primala terapiju placebom + metforminom + glimepiridom.

Incidencija hipoglikemije bila je česta u obje skupine ispitanika (5,1% u skupini koja je primala vildagliptin + metformin + glimepirid u odnosu na 1,9% u skupini koja je primala placebo + metformin + glimepirid). U skupini liječenoj vildagliptinom prijavljen je jedan ozbiljni hipoglikemijski događaj.

Na kraju ispitivanja učinak na srednju vrijednost tjelesne težine bio je neutralan (+0,6 kg u skupini liječenoj vildagliptinom i -0,1 kg u skupini liječenoj placebom).

Kombinacija s inzulinom

**Tablica 6 Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali Jalru 100 mg na dan u kombinaciji s inzulinom (s ili bez metformina) u dvostruko slijepim ispitivanjima (N=371)**

<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Često	Sniženje glukoze u krvi
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Često	Glavobolja, zimica
<b>Poremećaj probavnog sustava</b>	
Često	Mučnina, gastroezofagealna refluksna bolest
Manje često	Proljev, flatulencija

*Opis odabranih nuspojava*

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima se primjenjivao vildagliptin 50 mg dvaput na dan u kombinaciji s inzulinom, sa ili bez istodobne terapije metforminom, ukupna incidencija prekida liječenja uslijed nuspojava bila je 0,3% u skupini liječenoj vildagliptinom, dok u skupini koja je primala placebo nije bilo prekida liječenja.

Incidencija hipoglikemije bila je slična u obje skupine ispitanika (14,0% u skupini na vildagliptinu u odnosu na 16,4% u skupini na placebo). Dva bolesnika prijavila su teške hipoglikemijske događaje u skupini liječenoj vildagliptinom, a 6 bolesnika u skupini liječenoj placebom.

Na kraju ispitivanja učinak na srednju vrijednost tjelesne težine bio je neutralan (promjena od +0,6 kg u odnosu na početnu vrijednost u skupini liječenoj vildagliptinom, dok u skupini liječenoj placebo nije bilo promjene težine).

**Tablica 7 Nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet**

<b>Poremećaj probavnog sustava</b>	
Nepoznato	Pankreatitis
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Nepoznato	Hepatitis (reverzibilan po prekidu uzimanja lijeka) Poremećeni rezultati testova jetrene funkcije (reverzibilan po prekidu uzimanja lijeka)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Nepoznato	Mijalgija
<b>Poremećaj kože i potkožnog tkiva</b>	
Nepoznato	Urtikarija Eksfolijativne i bulozne kožne lezije, uključujući bulozni pemfigoid

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

#### 4.9 Predoziranje

Informacije o predoziranju vildagliptinom su ograničene.

#### Simptomi

Informacije o mogućim simptomima predoziranja uzete su iz ispitivanja podnošljivosti povećanja doze u zdravih ispitanika koji su primali Jalru tijekom 10 dana. Pri dozi od 400 mg pojavila su se tri slučaja bolova u mišićima te pojedinačni slučajevi blage i prolazne parestezije, vrućice, edema i prolazno povećanje razina lipaze. Pri dozi od 600 mg u jednog je ispitanika došlo do edema stopala i šaka te porasta razina kreatin fosfokinaze (CPK), aspartat aminotransferaze (AST), C-reaktivnog proteina (CRP) i mioglobina. U druga je tri ispitanika došlo do edema stopala, s parestezijom u dva slučaja. Nakon ukidanja ispitivanog lijeka, svi su se simptomi i abnormalne laboratorijske vrijednosti povukli bez liječenja.

#### Zbrinjavanje

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

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

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

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

#### Mehanizam djelovanja

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

#### Farmakodinamički učinci

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

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

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

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

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

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

Sveukupno, vildagliptin je poboljšao kontrolu glikemije kada je davan kao monoterapija, ili kada je primjenjivan u kombinaciji s metforminom, sulfonilurejom te tiazolidindionom, što je u ishodu ispitivanja izmjereno klinički značajnim smanjenjima vrijednosti HbA<sub>1c</sub> u odnosu na početne vrijednosti (vidjeti Tablicu 8).

U kliničkim je ispitivanjima stupanj redukcije HbA<sub>1c</sub> s vildagliptinom bio veći u bolesnika s većom početnom vrijednosti HbA<sub>1c</sub>.

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

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

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

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

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

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

U ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna ocijenjena je djelotvornost fiksne kombinacije doza vildagliptina i metformina (s postupnom titracijom doze do 50 mg/500 mg dva puta na dan ili 50 mg/1000 mg dva puta na dan) kao početne terapije u bolesnika koji do tada nisu primili lijekove za šećernu bolest. Kombinacija vildagliptin/metformin u dozi od 50 mg/1000 mg dva puta na dan snizila je HbA<sub>1c</sub> za -1,82%, kombinacija vildagliptin/metformin u dozi od 50 mg/500 mg dva puta na dan za -1,61%, metformin 1000 mg dva puta na dan za -1,36%, a vildagliptin 50 mg dva puta na dan za -1,09% od početne srednje vrijednosti HbA<sub>1c</sub> od 8,6%. Uočeno je veće sniženje HbA<sub>1c</sub> u bolesnika s početnom vrijednosti  $\geq 10,0\%$ .

24-tjedno multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje bilo je provedeno kako bi se ocijenio učinak terapije vildagliptinom od 50 mg jedanput na dan u usporedbi s placebo, u 515 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i umjerenim oštećenjem bubrega (N=294) ili teškim oštećenjem bubrega (N=221). 68,8% odnosno 80,5% bolesnika s umjerenim odnosno teškim oštećenjem bubrega bilo je liječeno inzulinom (srednja dnevna doza od 56 odnosno 51,6 jedinica) na početku. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega vildagliptin je značajno smanjio HbA<sub>1c</sub> u usporedbi s placebo (razlika od -0,53%) u odnosu na srednju početnu vrijednost od 7,9%. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, vildagliptin je značajno smanjio HbA<sub>1c</sub> u usporedbi s placebo (razlika od -0,56%) u odnosu na srednju početnu vrijednost od 7,7%.

24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje provedeno je u 318 bolesnika kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost primjene vildagliptina (50 mg dvaput na dan) u kombinaciji s metforminom ( $\geq 1500$  mg na dan) i glimepiridom ( $\geq 4$  mg na dan). Vildagliptin u kombinaciji s metforminom i glimepiridom značajno je snizio HbA<sub>1c</sub> u usporedbi s placebo. Srednja vrijednost sniženja, prilagođena s obzirom na placebo, od početne srednje vrijednosti HbA<sub>1c</sub> od 8,8% bilo je -0,76%.

24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje provedeno je u 449 bolesnika kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost primjene vildagliptina (50 mg dvaput na dan) u kombinaciji sa stabilnom dozom bazalnog ili predmiješanog inzulina (srednja dnevna doza od 41 jedinice) uz istodobnu primjenu metformina (N=276) ili bez istodobne primjene metformina (N=173). Vildagliptin u kombinaciji s inzulinom značajno je snizio HbA<sub>1c</sub> u usporedbi s placebo. U sveukupnoj populaciji srednje sniženje, prilagođeno s obzirom na placebo, u odnosu na srednju početnu vrijednost HbA<sub>1c</sub> 8,8% bilo je -0,72%. U podskupinama liječenim inzulinom sa ili bez istodobne primjene metformina srednje sniženje HbA<sub>1c</sub>, prilagođeno s obzirom na placebo, bilo je -0,63% odnosno -0,84%. Incidencija hipoglikemije u ukupnoj populaciji bila je 8,4% u skupini liječenoj vildagliptinom odnosno 7,2% u skupini liječenoj placebo. U bolesnika koji su primali vildagliptin nije došlo do povećanja tjelesne težine (+0,2 kg), dok je u onih bolesnika koji su primali placebo došlo do smanjenja tjelesne težine (-0,7 kg).

U drugom 24-tjednom ispitivanju s bolesnicima s uznapredovalom šećernom bolešću tipa 2 u kojih terapijom inzulinom nije postignuta odgovarajuća kontrola (prosječna doza inzulina kratkog ili dugog djelovanja 80 IU/dan), srednje sniženje HbA<sub>1c</sub> kad je vildagliptin (50 mg dvaput na dan) bio pridodan inzulinu bilo je statistički značajno veće nego kad je inzulinu bio pridodan placebo (0,5% u odnosu na 0,2%). Incidencija hipoglikemije bila je niža u skupini liječenoj vildagliptinom nego u skupini liječenoj placebo (22,9% u odnosu na 29,6%).

Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje u trajanju od 52 tjedna provedeno je u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kongestivnim zatajenjem srca (NYHA funkcionalna klasa I-III) da bi se ocijenio učinak vildagliptina 50 mg dvaput na dan (N=128) u usporedbi s placebo (N=126) na e젝cijsku frakciju lijeve klijetke (eng. *left-ventricular ejection fraction*, LVEF). Vildagliptin nije bio povezan s promjenom u funkciji lijeve klijetke ili pogoršanjem već postojećeg KZS-a. Procijenjeni kardiovaskularni događaji bili su općenito uravnoteženi. Bilo je više srčanih događaja u bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klase III liječenih vildagliptinom u usporedbi s placebo. Međutim, postojale su nejednakosti u početnom kardiovaskularnom riziku u korist placeba, a broj događaja bio je nizak, što onemogućuje čvrste zaključke. Vildagliptin je značajno smanjio HbA<sub>1c</sub> u usporedbi s placebo (razlika 0,6%) od srednje početne vrijednosti od 7,8% nakon 16 tjedana. U podskupini s NYHA klasom III, smanjenje HbA<sub>1c</sub> u usporedbi s placebo bilo je manje (razlika 0,3%), ali taj je zaključak ograničen malim brojem bolesnika (n=44). Incidencija hipoglikemije u cjelokupnoj populaciji bila je 4,7% u skupini koja je primala vildagliptin i 5,6% u skupini koja je primala placebo.

### Kardiovaskularni rizik

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

**Tablica 8 Ključni rezultati djelotvornosti vildagliptina u placebo kontroliranim ispitivanjima monoterapije i u ispitivanjima kombinirane terapije kao dodatak drugom lijeku (primarna djelotvornost u populaciji svih randomiziranih ispitanika)**

<b>Ispitivanja monoterapije kontrolirane placebom</b>	<b>Srednja početna vrijednost HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>Srednja promjena od početne vrijednosti za HbA<sub>1c</sub> (%) u 24. tjednu</b>	<b>Placebo korigirana srednja promjena vrijednosti HbA<sub>1c</sub> (%) u 24. tjednu (95%CI)</b>
Ispitivanje 2301: vildagliptin 50 mg dvaput na dan (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Ispitivanje 2384: vildagliptin 50 mg dvaput na dan (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
* p< 0,05 za usporedbu naspram placeba			
<b>Ispitivanja lijeka kao dodatne terapije/kombinacije lijekova</b>			
Vildagliptin 50 mg dvaput na dan + metformin (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Vildagliptin 50 mg na dan + glimepirid (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg dvaput na dan + pioglitazon (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg dvaput na dan + metformin + glimepiridin (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p<0,05 za usporedbu naspram placebo + komparator			

### Pedijatrijska populacija

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

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

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

### Distribucija

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

### Biotransformacija

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

### Eliminacija

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

### Linearnost/nelinearnost

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

### Svojstva u posebnim skupinama bolesnika

#### Spol

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



### Starije osobe

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

### Oštećenje jetre

Učinak oštećene jetrene funkcije na farmakokinetiku vildagliptina ispitivan je u bolesnika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem jetre, na temelju bodova prema Child-Pugh klasifikaciji (u rasponu od 6 za blagi do 12 za teški oblik) u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Izloženost vildagliptinu nakon jednokratne doze u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetre bila je smanjena (20%, odnosno 8%), dok je izloženost vildagliptinu u bolesnika s teškim oštećenjem bila povećana za 22%. Maksimalna promjena (porast ili smanjenje) izloženosti vildagliptinu iznosi ~30%, što se ne smatra klinički značajnim. Između težine bolesti jetre i promjena u izloženosti vildagliptinu nije bilo korelacije.

### Oštećenje bubrega

Otvoreno ispitivanje s višestrukim dozama bilo je provedeno kako bi se ocijenila farmakokinetika niže terapijske doze vildagliptina (50 mg jedanput na dan) u bolesnika s različitim stupnjevima kroničnog oštećenja bubrega definiranog klirensom kreatinina (blago: 50 do  $< 80$  ml/min, umjereno: 30 do  $< 50$  ml/min i teško:  $< 30$  ml/min) u usporedbi s normalnim zdravim kontrolnim ispitanicima.

AUC vildagliptina povećao se u prosjeku 1,4; 1,7 odnosno 2 puta u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem bubrega, u usporedbi s normalnim zdravim ispitanicima. AUC metabolita LAY151 i BQS867 povećao se u prosjeku oko 1,5; 3 odnosno 7 puta u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem bubrega. Ograničeni podaci dobiveni od bolesnika koji su u završnoj fazi bubrežne bolesti upućuju da je izloženost vildagliptinu slična onoj u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega. Koncentracije LAY151 bile su otprilike 2-3 puta više nego u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

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

### Etnička skupina

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

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

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

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

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminij/Aluminij (PA/Al/PVC//Al) blister

Dostupno u pakiranjima koja sadrže 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 ili 336 tableta i u višestrukim pakiranjima koja sadrže 336 (3 pakiranja od 112) tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

Nema posebnih zahtjeva.

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

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irska

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

EU/1/08/485/001-011

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

Datum prvog odobrenja: 19. studeni 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. studenog 2013.

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

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

## **PRILOG II**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Njemačka

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), a koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera koristi/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimalizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

Ažurirani RMP treba se dostaviti svake tri godine.

**PRILOG III**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA JEDINIČNO PAKIRANJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Jalra 50 mg tablete  
vildagliptin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu (vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije).

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

7 tableta  
14 tableta  
28 tableta  
30 tableta  
56 tableta  
60 tableta  
90 tableta  
112 tableta  
180 tableta  
336 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**



**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irska

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

EU/1/08/485/001	7 tableta
EU/1/08/485/002	14 tableta
EU/1/08/485/003	28 tableta
EU/1/08/485/004	30 tableta
EU/1/08/485/005	56 tableta
EU/1/08/485/006	60 tableta
EU/1/08/485/007	90 tableta
EU/1/08/485/008	112 tableta
EU/1/08/485/009	180 tableta
EU/1/08/485/010	336 tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Jalra 50 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Jalra 50 mg tablete  
vildagliptin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu (vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije).

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tableta

Višestruko pakiranje: 336 (3 pakiranja od 112) tableta.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irska

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

EU/1/08/485/011      336 tableta (3 pakiranja od 112)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Jalra 50 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU  
MEĐUPAKIRANJE VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Jalra 50 mg tablete  
vildagliptin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu (vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije).

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tableta

112 tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne prodaje se zasebno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irska

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

EU/1/08/485/011      336 tableta (3 pakiranja od 112)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Jalra 50 mg

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Jalra 50 mg tablete  
vildagliptin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**



## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Jalra 50 mg tablete

vildagliptin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Jalra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Jalru
3. Kako uzimati Jalru
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Jalru
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Jalra i za što se koristi**

Djelatna tvar Jalre, vildagliptin, pripada skupini lijekova koji se nazivaju „oralni antidijabetici“.

Jalra se primjenjuje za liječenje bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Primjenjuje se kada se šećerna bolest ne može kontrolirati samo dijetom i tjelovježbom. Pomaže u kontroliranju razine šećera u krvi. Liječnik će Vam propisati Jalru bilo kao monoterapiju ili u kombinaciji s nekim drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti koje već uzimate ako se ti drugi lijekovi nisu pokazali dostatno djelotvornima u kontroli šećerne bolesti.

Šećerna bolest tipa 2 razvija se ako tijelo ne stvara dovoljno inzulina ili ako inzulin što ga stvara tijelo ne radi onako kako bi trebao. Bolest se također može razviti ako tijelo stvara previše glukagona.

Inzulin je tvar koja pomaže u snižavanju razine šećera u krvi, osobito poslije obroka. Glukagon je tvar koja potiče stvaranje šećera u jetri, što uzrokuje porast razine šećera u krvi. Obje te tvari stvara gušterača.

#### **Kako Jalra djeluje**

Jalra djeluje tako da gušterača stvara više inzulina, a manje glukagona. To pomaže u kontroliranju razine šećera u krvi. Pokazalo se da ovaj lijek smanjuje razinu šećera u krvi, što bi moglo pomoći u sprečavanju komplikacija uzrokovanih šećernom bolešću. Iako sada počinjete uzimati lijek za svoju šećernu bolest, važno je da se nastavite pridržavati prehrane i/ili fizičke aktivnosti koja Vam je preporučena.

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Jalru

### Nemojte uzimati Jalru:

- ako ste alergični na vildagliptin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Ako mislite da biste mogli biti alergični na vildagliptin ili bilo koji od ostalih sastojaka Jalre, nemojte uzeti ovaj lijek i porazgovarajte sa svojim liječnikom.

### Upozorenja i mjere opreza

#### **Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Jalru**

- ako imate šećernu bolest tipa 1 (odnosno Vaše tijelo ne stvara inzulin) ili ako imate stanje koje se zove dijabetička ketoacidoza
- ako uzimate lijek protiv šećerne bolesti iz skupine sulfonilureja (kako bi se izbjegle niske vrijednosti glukoze u krvi [hipoglikemija], Vaš će Vam liječnik možda smanjiti dozu sulfonilureje kad je uzimate zajedno s Jalrom).
- ako imate umjerenu do tešku bolest bubrega (trebat ćete uzeti nižu dozu Jalre).
- ako ste na dijalizi.
- ako imate bolest jetre.
- ako bolujete od zatajivanja srca.
- ako imate ili ste imali bolest gušterače.

Ako ste prethodno uzimali vildagliptin, ali ste ga morali prestati uzimati zbog jetrene bolesti, ne smijete uzimati ovaj lijek.

Česta komplikacija šećerne bolesti su dijabetičke kožne lezije. Savjetuje Vam se da se pridržavate preporuka za njegu kože i stopala koje Vam je dao liječnik ili medicinska sestra. Također Vam se savjetuje da posvetite posebnu pozornost novoj pojavi mjehurića ili čireva dok uzimate Jalru. Ako se oni pojave, trebate se odmah obratiti liječniku.

Testovi jetrene funkcije će se napraviti prije početka liječenja Jalrom, potom tijekom prve godine u razmacima od tri mjeseca te poslije toga periodički. Razlog tome je nastojanje da se znakovi povišenih vrijednosti jetrenih enzima uoče što je moguće ranije.

### **Djeca i adolescenti**

Jalra se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata ispod 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Jalra**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Liječnik će Vam možda željeti promijeniti dozu Jalre ako uzimate druge lijekove kao što su:

- tijazidi ili drugi diuretici (također se zovu tablete za vodu)
- kortikosteroidi (općenito se koriste za liječenje upale)
- lijekovi za liječenje štitnjače
- određeni lijekovi koji utječu na živčani sustav.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne smijete uzimati Jalru tijekom trudnoće. Nije poznato prelazi li Jalra u majčino mlijeko. Ako dojite, ili planirate dojiti, ne smijete uzimati Jalru.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ako osjećate omaglicu dok uzimate Jalru, nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima.

### **Jalra sadrži laktozu**

Jalra sadrži laktozu (mliječni šećer). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

### **3. Kako uzimati Jalru**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

#### **Koliko uzeti i kada**

Količina Jalre koju ljudi moraju uzimati ovisi o njihovu stanju. Liječnik će Vam reći točno koliko tableta Jalre trebate uzimati. Maksimalna dnevna doza je 100 mg.

Uobičajena doza Jalre iznosi ili:

- 50 mg na dan, što se uzima kao jedna doza ujutro ako uzimate Jalru s drugim lijekom koji se zove sulfonilureja.
- 100 na dan, što se uzima kao doza od 50 mg ujutro i 50 mg navečer ako uzimate Jalru sam ili s drugim lijekom koji se zove metformin ili glitazon, u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom ili inzulinom.
- 50 mg na dan, ujutro, ako imate umjerenu ili tešku bolest bubrega ili ako ste na dijalizi.

#### **Kada i kako uzimati Jalru**

- Tablete progutajte cijele s malo vode.

#### **Koliko dugo uzimati Jalru**

- Jalru uzimajte svaki dan onoliko dugo koliko Vam liječnik kaže. Ovu terapiju ćete možda morati uzimati kroz duže vremensko razdoblje.
- Liječnik će redovito pratiti Vaše stanje kako bi utvrdio ima li liječenje željeni učinak.

#### **Ako uzmete više Jalre nego što ste trebali**

Ako uzmete previše tableta Jalre, ili ako je netko drugi uzeo Vaš lijek, **odmah se javite svom liječniku**. Možda će biti potrebna medicinska pomoć. Ako trebate otići liječniku ili u bolnicu, pakovanje ponesite sa sobom.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Jalru**

Ako ste zaboravili uzeti dozu ovoga lijeka, uzmite ju čim se sjetite. Nakon toga sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme. Ako je uskoro vrijeme za Vašu sljedeću dozu, preskočite dozu koju ste propustili uzeti. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

#### **Ako prestanete uzimati Jalru**

Nemojte prestati uzimati Jalru osim ako Vam to ne kaže liječnik. Ako imate pitanja o tome koliko dugo trebate uzimati ovaj lijek, obratite se svom liječniku.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

##### **Neki simptomi zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć:**

Prestanite uzimati Jalru i odmah otidite svom liječniku ako osjetite sljedeće nuspojave:

- Angioedem (rijetko: mogu se javiti u do 1 in 1000 osoba): simptomi uključuju otečeno lice, jezik ili grlo, otežano gutanje, otežano disanje, iznenadno izbijanje osipa ili koprivnjače, što može upućivati na reakciju zvanu „angioedem“.
- Bolest jetre (hepatitis) (rijetko): simptomi uključuju žutu boju kože i očiju, mučninu, gubitak apetita ili tamno obojenu mokraću, što može upućivati na bolest jetre (hepatitis).
- Upala gušterače (pankreatitis) (učestalost nepoznata): simptomi uključuju jaku i upornu bol u trbuhu (područje trbuha), koja bi se mogla proširiti do leđa te mučninu i povraćanje.

##### **Ostale nuspojave**

Neki su bolesnici imali sljedeće nuspojave kada su uzimali Jalru i metformin:

- Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba): drhtanje, glavobolja, omaglica, mučnina, niska razina glukoze u krvi
- Manje često (mogu se javiti u 1 na 100 osoba): umor

Neki su bolesnici imali sljedeće nuspojave kada su uzimali Jalru i sulfonilureju:

- Često: drhtanje, glavobolja, omaglica, slabost, niska razina glukoze u krvi
- Manje često: zatvor
- Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba): grlobolja, curenje iz nosa

Neki su bolesnici imali sljedeće nuspojave kada su uzimali Jalru i glitazon:

- Često: porast tjelesne težine, otečene šake, gležnjevi ili stopala (edem)
- Manje često: glavobolja, slabost, niska razina glukoze u krvi

Neki su bolesnici imali sljedeće nuspojave kada su uzimali samo Jalru:

- Često: omaglica
- Manje često: glavobolja, zatvor, otečene šake, gležnjevi ili stopala (edem), bol u zglobovima, niska razina glukoze u krvi
- Vrlo rijetko: grlobolja, curenje iz nosa, vrućica

Neki su bolesnici imali sljedeće nuspojave kada su uzimali Jalru, metformin i sulfonilureju:

- Često: omaglica, tremor, slabost, niska razina glukoze u krvi, pojačano znojenje

Neki su bolesnici imali sljedeće nuspojave kada su uzimali Jalru i inzulin (sa ili bez metformina):

- Često: glavobolja, zimica, mučnina, niska razina glukoze u krvi, žgaravica
- Manje često: proljev, nadutost

Nakon što je lijek stavljen u promet, prijavljene su i sljedeće nuspojave:

- Učestalost nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): osip koji svrbi, upala gušterače, lokalizirano ljuštenje kože ili mjehurići, bol u mišiću.

##### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Jalru

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza "EXP"- Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
- Jalra se ne smije upotrijebiti ako je kutija oštećena ili postoje vidljivi znakovi otvaranja.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Jalra sadrži

- Djelatna stvar je vildagliptin.  
Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina.
- Drugi sastojci su bezvodna laktoza, mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat (vrste A) i magnezijev stearat.

### Kako Jalra izgleda i sadržaj pakiranja

Jalra 50 mg tablete su okrugle, bijele do svijetložućkaste i ravne, s oznakom „NVR“ na jednoj strani i „FB“ na drugoj strani.

Jalra 50 mg tablete su dostupne u pakiranjima koja sadrže 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 ili 336 tableta i u višestrukim pakiranjima koja sadrže 3 kutije, a svaka sadrži 112 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irska

### Proizvođač

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Apontis Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 2173 48 4949

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12  
ή  
WIN MEDICA ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ  
Α.Ε. Τηλ: +30 210 74 88 821

**España**

Esteve Pharmaceuticals, S.A.  
Tel: +34 93 446 60 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Bialport-Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 22 986 61 00

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Drugi izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.