

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI:

GALVUS 50 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Vildagliptin 50 mg

Yardımcı maddeler:

Susuz laktoz 47.82 mg

Sodyum nişasta glikolat 4.0 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz ila açık sarımsı renkte, bir yüzünde "NVR", diğer yüzünde "FB" yazılı olan, yuvarlak 8 mm çapında tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Vildagliptin, Tip II diyabet tedavisinde endikedir:

İkili oral tedavi olarak;

- tolere edilebilen maksimum dozda metformin monoterapisine rağmen gliseminin yeterli düzeyde kontrol altına alınamadığı hastalarda metformin ile,
- tolere edilebilen maksimum dozda sülfonilüre ile gliseminin yeterli düzeyde kontrol altına alınamadığı ve kontrendikasyon ya da intolerans nedeniyle metformin kullanımının uygun olmadığı hastalarda sülfonilüre ile endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Erişkinlerde metformin ile birlikte ikili kombinasyon halinde kullanıldığında, önerilen günlük vildagliptin dozu 100 miligramdır. 100 miligramlık doz, sabah 50 mg ve akşam 50 mg olacak şekilde uygulanır. Aynı anda, bir seferde 50 mg'dan fazla alınmaması gerekir.

Erişkinlerde bir sülfonilüre ile birlikte ikili kombinasyon halinde kullanıldığında, önerilen günlük vildagliptin dozu günde bir kez sabahları 50 miligramdır. Bu hasta popülasyonunda günlük 100 mg vildagliptin dozu, günde bir defa 50 mg vildagliptinden daha etkili değildir.

100 miligramdan daha yüksek dozlar önerilmemektedir.

Vildagliptinin, bir metformin ve bir sülfonilüre ile kombinasyon halinde, üçlü oral tedavi olarak güvenilirlik ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

GALVUS için tavsiye edilen doz günde bir defa 50 mg veya günde iki defa 50 mg'dır (sabah 50 mg ve akşam 50 mg olmak üzere).

Uygulama şekli:

GALVUS, bütün halinde su ile yutulmalı; çiğnenmemeli, ezilmemeli ve bölünmemelidir.

GALVUS, yemeklerle birlikte ya da ayrı olarak uygulanabilir (ayrıca bkz. bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi \geq 50 ml/dakika) doz ayarlaması gerekli değildir. Orta ya da ileri derecede böbrek yetmezliği ya da son dönem böbrek yetmezliği (ESRD) bulunan hemodiyaliz hastalarında önerilen doz, günde bir defa 50 mg'dır.

Karaciğer yetmezliği:

GALVUS, tedavi öncesinde alanin aminotransferaz (ALT) ya da aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri normalin üst sınırının (ULN) $>$ 3 katı olanlar da dahil olmak üzere karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. (Bakınız bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililik verilerinin eksikliği nedeniyle, GALVUS'un 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılması önerilmez

Geriatrik popülasyon:

GALVUS ile tedavi edilen 65 yaş ve üzeri ile 75 yaş ve üzeri hastalar ve genç hastalar arasında, genel güvenilirlik, tolerabilite veya etkililik farkı gözlenmemiştir. Bu nedenle, yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

GALVUS, vildagliptine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 6.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel :

GALVUS, insüline gereksinimi olan hastalarda insülin yerine kullanılamaz. GALVUS, tip I diyabet hastalarında veya diyabetik ketoasidoz tedavisinde kullanılmamalıdır.

Böbrek yetmezliği:

Terminal dönem böbrek hastalığı (ESRD) bulunan hemodiyaliz hastalarında sınırlı deneyim bulunmaktadır. Bu nedenle, bu hastalarda GALVUS dikkatle kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

GALVUS, tedavi öncesinde ALT ya da AST düzeyleri normalin üst sınırının (ULN) > 3 katı olanlar da dahil olmak üzere karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer enzim takibi:

Nadir olarak (hepatit de dahil olmak üzere) karaciğerde fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir. Bu vakalarda hastalar genelde asemptomatik olmuş, klinik sekeller görülmemiş ve karaciğer fonksiyonu test sonuçları, tedavi sonlandırıldıktan sonra normal düzeylere dönmüştür. GALVUS tedavisine başlanmadan önce hastanın başlangıçtaki değerlerinin bilinmesi amacıyla karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması gerekmektedir. GALVUS ile yapılan tedavinin ilk yılında, karaciğer fonksiyonu üç aylık aralıklarla ve daha sonra periyodik olarak izlenmelidir. Transaminaz düzeyleri yükselen hastalarda bu bulgunun doğrulanması için ikinci bir karaciğer fonksiyon değerlendirmesi yapılmalı ve daha sonra bu hastalar, anormallik(ler) normale dönünceye kadar sık sık karaciğer fonksiyon testleri yapılarak izlenmelidir. AST ya da ALT düzeylerinde 3 x ULN ya da daha yüksek bir artış devam ettiği takdirde, GALVUS tedavisinin kesilmesi önerilmektedir.

Sarılık ya da karaciğerde fonksiyon bozukluğuna işaret eden diğer belirtilerin görüldüğü hastalarda GALVUS tedavisi sonlandırılmalıdır.

GALVUS tedavisinin sonlandırılması ve KFT normalizasyonundan sonra GALVUS tedavisi yeniden başlatılmamalıdır.

Kalp yetmezliği :

New York Kalp Derneği (NYHA) fonksiyonel sınıf I-II düzeyinde konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda vildagliptin tedavisi konusunda deneyim sınırlıdır. Bu nedenle bu hastalarda vildagliptin dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. NYHA fonksiyonel sınıf III-IV düzeyindeki hastalarda vildagliptin kullanımına ilişkin hiçbir klinik çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle bu hastalarda vildagliptin kullanımı önerilmemektedir.

Deri hastalıkları:

Klinik dışı toksikoloji çalışmalarında maymunların ekstremitelerinde kabarma ve ülserasyon da dahil olmak üzere deri lezyonları bildirilmiştir (bkz. bölüm 5.3). Klinik çalışmalarda deri lezyonları artan bir insidansla gözlenmemiş olsa da, diyabetik deri komplikasyonları olan hastalardaki deneyim sınırlıdır.

Bu nedenle, diyabetik hastanın rutin bakımıyla uyumlu olarak, kabarma ya da ülserasyon gibi deri hastalıklarının takibi önerilmektedir.

Pankreatit:

Pazarlama sonrası deneyimde akut pankreatite dair spontan yan etkiler rapor edilmiştir. Hastalar akut pankreatitin karakteristik semptomları hakkında bilgilendirilmelidir: Sürekli, ciddi karın ağrısı

Vildagliptin tedavisi sonlandırıldıktan sonra pankreatitin rezolüsyonu gözlemlenmiştir.

Eğer pankreatitten şüpheleniliyorsa, vildagliptin ve diğer potansiyel şüpheli ilaçlarla tedavi sonlandırılmalıdır.

Yardımcı maddeler:

Tabletler laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermediği kabul edilebilir".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Vildagliptinin, kendisiyle birlikte uygulanan tıbbi ürünlerle etkileşime girme potansiyeli düşüktür. Vildagliptin sitokrom P (CYP) 450 enzim substratı olmadığından ve CYP 450 enzimlerini inhibe etmediğinden ya da indüklediğinden, söz konusu enzimlerin substratı, inhibitörü ya da uyarıcısı olan tıbbi ürünlerle etkileşime girmesi olası değildir.

Pioglitazon, metformin ve gliburid ile kombinasyon:

Bu oral antidiyabetiklerle yürütülen çalışmalardan elde edilen sonuçlar, klinik öneme sahip herhangi bir farmakokinetik etkileşim ortaya koymamıştır.

Digoksin (P-glikoproteinleri substratı), varfarin (CYP2C9 substratı):

Sağlıklı gönüllülerle gerçekleştirilen klinik çalışmalarda klinik öneme sahip hiçbir farmakokinetik etkileşim görülmemiştir. Ancak, bu sonuç hedef popülasyonda gösterilmemiştir.

Amlodipin, ramipril, valsartan ya da simvastatin ile kombinasyon:

Sağlıklı gönüllülerde amlodipin, ramipril, valsartan ve simvastatin ile ilaç-ilaç etkileşimi çalışmaları yürütülmüştür. Bu çalışmalarda, vildagliptin ile birlikte yapılan uygulamadan sonra klinik öneme sahip hiçbir farmakokinetik etkileşim gözlemlenmemiştir.

Vildagliptinin hipoglisemik etkisi, sülfonilüreler, meglitinidler ve biguanidler sınıfından oral antidiyabetik tıbbi ürünlerde olduğu gibi, aralarında tiyazidlerin, kortikosteroidlerin, tiroid ilaçlarının ve semptomimetiklerin de bulunduğu belirli etkin maddeler tarafından azaltılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

GALVUS tedavisi sırasında çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi:

Vildagliptinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, üreme toksisitesinin bulunduğu- gözlenmiştir.(bkz. Bölüm 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

İnsanlar üzerindeki kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmadığından, GALVUS gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Vildagliptinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, vildagliptinin sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da GALVUS tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve GALVUS tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. GALVUS emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite:

Sıçanlarda, insan dozunun 200 katına varan dozlar kullanılarak yapılan fertilite çalışmaları, fertilitenin veya embriyonun erken dönemdeki gelişmesinin Vildagliptin'e bağlı olarak bozulduğunu gösteren hiçbir kanıt vermemiştir.GALVUS'un insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerin incelendiği hiçbir çalışma yapılmamıştır. Hastalarda istenmeyen etki olarak baş dönmesi gelişebilmektedir. Bu nedenle, bu hastalar araç veya makine kullanmaktan kaçınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik verileri, kontrol gruplarına yer vererek yapılan ve 12 haftadan daha uzun süre devam eden çalışmalarda, günde 50 mg (günde bir kez) ya da 100 mg (günde iki kez 50'şer mg ya da günde bir kez 100 mg) vildagliptine maruz kalan 3.784 hastadan (vildagliptin 2.264 hastaya monoterapi olarak, 1.520 hastaya da başka bir ajanla kombinasyon halinde verilmiştir) derlenmiştir. 2.682 hasta günde 100 mg vildagliptin (günde iki kez 50'şer mg ya da günde bir kez 100 mg) ile, 1.102 hasta da günde 50 mg vildagliptin ile tedavi edilmiştir.

Karşılaşılan advers olayların büyük bölümü hafif şiddette ve geçici olmuş, tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir. Advers reaksiyonlar ile yaş, cinsiyet, etnik köken, maruziyet süresi ve günlük doz arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Nadir olarak (hepatit de dahil olmak üzere) karaciğerde fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir. Bu vakalarda hastalar genelde asemptomatik olmuş, klinik sekeller görülmemiş ve karaciğer fonksiyonu test sonuçları, tedavi sonlandırıldıktan sonra normal düzeylere dönmüştür. Kontrollü monoterapi ve 24 haftaya kadar sürebilen ilave tedavi çalışmalarından elde edilen verilerde, ALT ya da AST'de $\geq 3x$ ULN'lik bir yükselmenin (iki ardışık ölçümde ya da tedavi esnasındaki son vizitte mevcut olarak sınıflandırılmıştır) görülme insidansı, günde bir kere 50 mg vildagliptin, günde iki kere 50 mg vildagliptin ve tüm karşılaştırma ilaçları için sırasıyla %0.2, %0.3 ve %0.2 olmuştur. Transaminazlardaki bu yükselmeler genellikle asemptomatiktir, progresif değildir ve kolestaz ve sarılıkla bağlantısızdır.

Vildagliptin uygulamasında, kontrol grubuna benzer oranlarda nadiren anjiyoödem vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların büyük bir kısmında, vildagliptin bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADE-İnhibitörü) ile kombinasyon halinde uygulanmıştır. Olayların büyük çoğunluğu hafif şiddette olmuş ve devam eden vildagliptin tedavisi sırasında ortadan kalkmıştır.

Çift kör çalışmalarda monoterapi olarak ya da ilave kombinasyon tedavisi içinde GALVUS uygulanan hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfına ve mutlak sıklık değerine göre aşağıdaki listelenmiştir.

Advers reaksiyonların sıklığı; çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmıştır. İstenmeyen etkiler, her sıklık grubu içinde azalan ciddilik derecesine göre sıralanmıştır.

Metformin ile kombinasyon

Günde 100 mg vildagliptin ve metformin kombinasyonu ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, günde 100 mg vildagliptin + metformin ya da plasebo + metformin gruplarında advers reaksiyon nedeniyle çalışmadan ayrılan hiçbir hasta olmamıştır.

Klinik çalışmalarda, metformin (%1) ile kombinasyon halinde, günde 100 mg vildagliptin alan hastalarda hipoglisemi yaygın olarak görülmüştür. Diğer yandan plasebo + metformin (%0.4) alan hastalarda hipoglisemi yaygın değildir. Vildagliptin kollarında şiddetli hipoglisemik olay bildirilmemiştir.

Klinik çalışmalarda, metformin tedavisine günde 100 mg vildagliptin eklendiğinde, vücut ağırlığında- başlangıca göre değişiklik olmamıştır (vildagliptin ve plasebo için sırasıyla +0.2 kg ve -1.0 kg).

Çift-kör çalışmalarda, metformin ile kombinasyon halinde günde 100 mg GALVUS alan hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar (N=208):

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın :

Titreme, baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan:

Yorgunluk

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:

Mide bulantısı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın:

Hipoglisemi

2 yıldan daha uzun süren klinik çalışmalarda, vildagliptin metformin tedavisine eklendiğinde ilave güvenlik sinyalleri veya öngörülemeyen riskler görülmemiştir.

Sülfonilüre ile kombinasyon

Vildagliptin 50 mg ve bir sülfonilüre kombinasyonu ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, advers reaksiyonlar nedeniyle çalışmadan ayrılma insidansı, plasebo + sülfonilüre tedavi grubunda %0'ken, vildagliptin 50 mg + sülfonilüre grubunda %0.6 olmuştur.

Klinik çalışmalarda, günde 50 mg vildagliptine glimepirid eklendiğinde, hipoglisemi insidansı %1.2 olurken, bu değer plasebo + glimepirid için 0.6 olmuştur. Vildagliptin kollarında şiddetli hipoglisemik olay bildirilmemiştir.

Klinik çalışmalarda, glimepiride günde bir defa 50 mg vildagliptin eklendiğinde, vücut ağırlığında başlangıca göre değişiklik olmamıştır (vildagliptin ve plasebo için sırasıyla -0.1 kg ve -0.4 kg).

Çift-kör çalışmalarda bir sülfonilüre ile kombinasyon halinde 50 mg GALVUS alan hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar (N=170) :

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok seyrek:
Nazofarenjit

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:
Titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, asteni

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan:
Konstipasyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın:
Hipoglisemi

Deri ve Derialtı Doku Hastalıkları

Yaygın:
Hiperhidroz

Çift kör çalışmalarda monoterapi olarak günde 100 mg Galvus almış hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar (N=1855):

Ayrıca vildagliptinle yapılan kontrollü monoterapi çalışmalarında advers reaksiyonlar nedeniyle geri çekilmelerin genel insidansı, plasebo (%0.6) ya da komparatörlerle (%0.5) karşılaştırıldığında günde 100 mg dozlarda vildagliptin (%0.3) ile tedavi edilmiş hastalar için daha yüksek olmamıştır.

Karşılaştırmalı ve kontrollü monoterapi çalışmalarında, günde 100 mg vildagliptin ile tedavi edilen hastalarda hipoglisemi yaygın değildir ve görülme oranı %0.4 (1855’de 7) olmuştur; diğer yandan, aktif komparatör ya da plasebo ile tedavi edilen gruplarda bu oran %0.2’dir (1082’de 2). Ciddi ya da şiddetli herhangi bir olay bildirilmemiştir.

Klinik çalışmalarda, günde 100 mg vildagliptin monoterapisi uygulanan hastalarda, başlangıca göre vücut ağırlığında değişiklik gözlenmemiştir (vildagliptin ve plasebo için sırasıyla -0.3 kg ve -1.3 kg).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok nadir Üst solunum yolu enfeksiyonu
Çok nadir Nazofarenjit

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın değil Hipoglisemi

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın Baş dönmesi
Yaygın değil Baş ağrısı

Vasküler bozukluklar

Yaygın değil Periferik ödem

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın değil Kabızlık

İskelet-kas ve bağ doku bozuklukları

Yaygın değil Artralji

2 yıl kadar süren klinik çalışmalarda, vildagliptin monoterapisi ile güvenlilik sinyalleri veya öngörülemeyen riskler görülmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyim:

Pazarlama sonrası deneyim süresince aşağıdaki ilave istenmeyen etkiler rapor edilmiştir :

- İlacın bırakılması ile geri dönen nadir hepatit vakaları ve anormal karaciğer fonksiyon testleri olan vakalar (bkz bölüm 4.4).
- (sıklığı bilinmiyor*) ürtiker, pankreatit, lokalize şekilde derinin pullanarak dökülmesi veya kabarcık oluşumu

*Bu reaksiyonlar, belirli olmayan büyüklükteki bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edildiğinden, güvenilir bir şekilde sıklıklarının tahmin etmek mümkün olamamaktadır. Bu nedenle, “sıklığı bilinmiyor” şeklinde kategorize edilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler ve semptomlar:

Her tedavi grubunda 7-14 deneğin yer aldığı sağlıklı deneklere, ard arda 10 güne varan süreler boyunca günde bir defa 25, 50, 100, 200, 400, ve 600 mg GALVUS verilmiştir. Günde 200 mg'a kadar olan dozlar iyi tolere edilmiş; Olası doz aşımı semptomları hakkındaki bilgiler, 10 gün boyunca GALVUS verilen sağlıklı gönüllüler üzerinde yürütülen, bir artan doz tolere edilebilirliği çalışmasından alınmıştır. 400 mg dozda, 3 kas ağrısı vakası ve birer gönüllüde, hafif ve geçici parestezi, ateş, ödem ve lipaz düzeylerinde geçici yükselme görülmüştür. 600 mg'da, bir gönüllüde el ve ayak ödemi görülmüş, kreatin fosfokinaz (CPK), alanin aminotransferaz (AST), C-reaktif protein (CRP) ve miyogloblin düzeylerinde artış meydana gelmiştir. Üç gönüllünün ayaklarında ödem oluşmuş ve iki vakada buna parestezi eşlik etmiştir. Bütün semptomlar ve laboratuvar anormallikleri, çalışmada kullanılan tıbbi ürünün uygulanması durdurulduktan sonra tedavi edilmeden ortadan kalkmıştır.

Tedavi:

Doz aşımı halinde, destekleyici tedavi önerilmektedir. Vildagliptin hemodiyaliz yoluyla uzaklaştırılmaz. Diğer yandan, temel hidroliz metaboliti (LAY 151) hemodiyalizle vücuttan uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri
ATC kodu: A10BH02

Etki mekanizması adacıklar üzerinde uyarıcı etkiye sahip ilaçlar sınıfından olan vildagliptin, güçlü ve seçici bir dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörüdür.

Vildagliptin uygulaması, DPP-4 aktivitesinin hızlı ve tam olarak inhibe edilmesini sağlar ve inkretin hormonları GLP-1 (glukagon benzeri peptid 1) ve GIP'nin (glukoza bağımlı insülinotropik polipeptid) endojen açlık ve tokluk düzeylerini yükseltir.

Vildagliptin, inkretin hormonlarının endojen düzeylerini yükselterek beta hücrelerin glukoz duyarlılığını artırır; bu da glukozu bağımlı insülin salgısının yükselmesini sağlar. Tip 2 diyabetli hastalarda günde 50-100 mg vildagliptin ile uygulanan tedavi, HOMA- β (Homeostaz Modeli Değerlendirmesi- β), proinsülin/insülin oranı ve sık örneklemeli öğün tolerans testinden alınan beta hücresi duyarlılığı ölçümleri gibi beta hücre fonksiyonu markörlerinde anlamlı ölçüde iyileşme sağlamıştır. Diyabetli olmayan (normal glisemik) kişilerde, vildagliptin insülin salgısını uyarmaz ve glukoz düzeylerini düşürmez.

Vildagliptin endojen GLP-1 düzeylerini yükselterek alfa hücrelerinin de glukozu karşı duyarlılığını artırır; bu da glukagonun glukozu daha uygun şekilde salgınmasını sağlar.

İnkretin hormon düzeylerinin yükselmesine bağlı olarak, hiperglisemi sırasında insülin/glukagon oranının daha fazla artması, açlık ve tokluk durumunda hepatik glukoz üretimini düşürerek gliseminin azalmasına yol açar.

Artan GLP-1 düzeylerinin mide boşalmasını geciktirdiği bilinmektedir; diğer yandan bu etki vildagliptin tedavisinde gözlenmemektedir.

Tip 2 diyabeti olan 15000'den fazla hasta 2 yıldan daha uzun süren çift kör plasebo veya aktif-kontrollü klinik çalışmalara katılmıştır. Bu çalışmalarda, vildagliptin 9000'den fazla hastaya günde bir kere 50 mg, günde iki kere 50 mg veya günde bir kere 100 mg'lık - dozlarda uygulanmıştır. 5000'den fazla erkek ve 4000'den fazla kadın hasta günde bir kere vildagliptin 50 mg veya 100 mg almıştır. Günde bir kere 50 mg veya 100 mg vildagliptin alan 1900'den fazla hastanın 65 yaş ve üzerinde olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmalarda, vildagliptin tip 2 diyabeti olan, daha önce ilaç almamış hastalarda monoterapi olarak veya diğer antidiyabetik tıbbi ürünlerle hastalığı yeterli ölçüde kontrol altına alınamayan hastalarda kombinasyon halinde uygulanmıştır.

Genel olarak, vildagliptin, monoterapi olarak verildiğinde ya da metformin veya bir sülfonilüre ile kombinasyon halinde kullanıldığında, glisemi kontrolünde iyileşme sağlamıştır; bu durum çalışma son noktasında, HbA_{1C} düzeylerinde başlangıca göre klinik olarak anlamlı düşüşlerin ölçülmesiyle ortaya konulmuştur (bkz. Tablo 1).

Klinik çalışmalarda, vildagliptin kullanımı sonucunda HbA_{1C} düzeylerinde görülen azalmalar-, başlangıçtaki HbA_{1C} düzeyleri daha yüksek olan hastalarda daha fazla olmuştur.

Kontrollü ve çift-kör olarak gerçekleştirilen 52 haftalık bir çalışmada, vildagliptin (günde iki kere 50 mg) başlangıç HbA_{1C} düzeyini -%1 düşürürken, metformindeki azalma -%1.6 olarak gerçekleşmiştir (2 g/gün doza titre edilmiştir). İstatistiksel olarak eşit etkililik değerine ulaşamamıştır. Vildagliptin ile tedavi edilen hastalarda bildirilen gastrointestinal advers reaksiyon insidansı, metformin ile tedavi edilenlere göre anlamlı derecede düşük olmuştur.

Kontrollü ve çift-kör olarak gerçekleştirilen 24 haftalık bir çalışmada, vildagliptin (günde iki kez 50 mg) rosiglitazon (günde bir kez 8 mg) ile karşılaştırılmıştır. Başlangıçtaki ortalama HbA_{1C} değeri %8.7 olan hastalarda elde edilen ortalama azalma, vildagliptin ile tedavi edilenlerde -%1.20, rosiglitazon ile tedavi edilenlerde de -%1.48 olarak saptanmıştır. Rosiglitazon verilen hastalarda ortalama vücut ağırlığı artışı +1.6 kg olurken, vildagliptin verilen hastalarda vücut ağırlığı artışı olmamıştır (-0.3 kg). Periferik ödem insidansı vildagliptin grubunda rosiglitazon grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur (sırasıyla %2.1 ve %4.1).

2 yıl süren bir klinik çalışmada, vildagliptin (günde iki kere 50 mg) gliklazid (günde 320 mg'a kadar) ile karşılaştırılmıştır. Başlangıç değeri ortalama %8.6 olan HbA_{1C} düzeylerinde iki yıl sonra gözlenen ortalama düşüşler vildagliptin ile %-0.5, gliklazid ile %-0.6 olmuştur. İstatistiksel non-inferiority saptanmamıştır. Hipoglisemik olaylarla ilişki oranının vildagliptin ile (%0.7), gliklazide (%1.7) kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür.

24 haftalık bir çalışmada, metformin tedavisi ile (günlük ortalama doz: 2020 mg) yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda vildagliptin (günde iki kere 50 mg), pioglitazon (günde bir

kere 30 mg) ile karşılaştırılmıştır. Başlangıç değeri ortalama %8.4 olan HbA_{1c} düzeylerinde gözlenen ortalama düşüşler metformine ilave edilen vildagliptin ile %-0.9, metformine ilave edilen pioglitazonla ise %-1.0 olarak belirlenmiştir. Başlangıç değeri ortalama >%9 olan HbA_{1c} düzeylerinde gözlenen ortalama düşüşler her iki grupta da daha fazla olmuştur. (%-1.5) Metformine ilave pioglitazon alan hastalarda ortalama +1.9 kg'lık ağırlık artışı gözlenirken, metformine ilave vildagliptin alan hastalarda +0.3 kg'lık ağırlık artışı gözlenmiştir.

2 yıl süren bir klinik çalışmada, metformin (günlük ortalama doz: 1894 mg) ile tedavi edilen hastalarda tedaviye ilave edilen vildagliptin (günde iki kere 50 mg) ve glimepirid (günde 6 mg'a kadar – 2 yıldaki ortalama doz: 4.6 mg) karşılaştırılmıştır. 1 yıl sonra, HbA_{1c} düzeylerindeki düşüşün, ortalama %7.3'lük başlangıç düzeyinden , metformine ilave edilen vildagliptin ile %-0.4, metformine ilave edilen glimepirid ile %-0.5 olduğu saptanmıştır. Vücut ağırlığındaki değişimin vildagliptin ile -0.2 kg iken glimepirid ile +1.6 kg olduğu gözlenmiştir. Hipoglisemi insidansının vildagliptin grubunda (%1.7) glimepirid grubuna (%16.2) kıyasla anlamlı oranda daha düşük olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonlanma noktasında (2 yıl), her iki tedavi grubunda da HbA_{1c} düzeylerinin iki grupta da başlangıç değerlerine benzer olduğu ve vücut ağırlığı değişikliklerinin ve hipoglisemi farklarının korunduğu gözlenmiştir.

52 haftalık bir çalışmada (LAF237A2338), metformin tedavisi ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda tedaviye eklenen vildagliptin (günde iki kez 50 mg) ile gliklazid (320 mg/güne kadar) karşılaştırılmıştır. 1 yıl sonra HbA_{1c}'de metformine ilave edilen vildagliptin ile % - 0.81 (ortalama başlangıç HbA_{1c} % 8.4) ve metformine ilave edilen gliklazid ile % -0.85'lik (ortalama başlangıç HbA_{1c} % 8.5) ortalama azalmalar saptanmış ve istatistiksel eşit etkililik elde edilmiştir. Vildagliptin ile vücut ağırlığı değişikliği +0.1 kg iken, gliklazid ile +1.4 kg'lık bir kilo artışı gözlenmiştir. Hipoglisemik olay yaşayan hastaların sayısı her iki tedavi grubunda da benzer bulunmuş olmakla birlikte iki veya daha fazla hipoglisemik olay yaşayan hasta sayısı gliklazid artı metformin grubunda (% 0.8) vildagliptin artı metformin grubundakinden (% 0.2) daha yüksek bulunmuştur.

24 haftalık bir çalışmada (LMF237A2302) daha önce ilaç kullanmamış hastalarda başlangıç tedavisi olarak vildagliptin ve metforminin sabit doz kombinasyonu (günde iki kez 50 mg/500mg veya günde iki kez 50 mg/1,000 mg'a kademeli olarak titre edilen) kullanımı değerlendirilmiştir. Ortalama HbA_{1c} azalmaları her iki tedavinin monoterapisine kıyasla vildagliptin artı metformin kombinasyon tedavisi ile anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ortalama % 8.6 olan başlangıç HbA_{1c} değeri, günde iki kez 50 mg/1,000 mg vildagliptin/metformin ile % -1.82 ve günde iki kez 50 mg/500 mg vildagliptin/metformin ile % -1.61 oranında azalmıştır. Başlangıç değeri \geq % 10.0 olan hastalarda daha fazla HbA_{1c} azalması gözlenmiştir. Vücut ağırlığında tüm gruplarda her iki vildagliptin/metformin kombinasyonu ile ortalama -1.2 kg'lık bir azalma saptanmıştır. Hipoglisemi insidansı tedavi grupları arasında benzer bulunmuştur (vildagliptin/metformin kombinasyonları ile % 0 ve her bir monoterapi ile % 0.7).

24 haftalık çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, günde bir kez 50 mg vildagliptin kullanımında şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ortalama % 7.7 olan başlangıç HbA_{1c} değeri, % -0,88 ve orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ortalama % 7.9 olan başlangıç değeri , % -0.74 oranında azalmıştır. Vildagliptin plasebo ile karşılaştırıldığında HbA_{1c} değerini plaseboya göre anlamlı düşürdüğü saptanmıştır.(plasebo grubundaki orta - ve

şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda azalma, aynı ortalama başlangıç değerlerinde - sırasıyla %-0.21- ve %-0.32- şeklindedir.).

Tablo 1 Plasebo kontrollü monoterapi çalışmalarında ve ilave kombinasyon tedavisi çalışmalarında vildagliptin ile elde edilen kritik etkililik bulguları (primer etkililik ITT popülasyonu)

Plasebo kontrollü monoterapi çalışmaları	Başlangıçtaki HbA _{1c} (%)	24. haftada HbA _{1c} düzeylerinde gözlenen başlangıca göre ortalama değişim (%)	24. haftada HbA _{1c} düzeylerinde plaseboya göre düzeltilmiş ortalama değişim (%) (%95 CI)
Çalışma 2301: günde iki kez Vildagliptin 50 mg (N=90)	8.6	-0.8	-0.5* (-0.8,-0.1)
Çalışma 2384: günde iki kez Vildagliptin 50 mg (N=79)	8.4	-0.7	-0.7* (-1.1,-0.4)
* p< 0.05, plasebo karşısında			
Ek tedavi / Kombinasyon çalışmaları			
Çalışma 2303: günde iki kez 50 mg Vildagliptin + metformin (N= 143)	8.4	-0.9	-1.1* (-1.4,-0.8)
Çalışma 2305: günde bir kez 50 mg Vildagliptin + glimeprid (N=132)	8.5	-0.6	-0.6* (-0.9, -0.4)
Çalışma 2304: günde iki kez 50 mg Vildagliptin + pioglitazon (N=136)	8.7	-1.0	-0.7* (-0.9, -0.4)
* p< 0.05 plasebo + komparatör karşısında			

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Aç karnına alınan vildagliptin, hızla emilir ve doruk plazma konsantrasyonuna 1,7. saatte ulaşır. Besinlerle birlikte alınması pik plazma konsantrasyon düzeyine ulaşmasını geciktirerek 2.5 saate çıkarır; diğer yandan toplam maruziyet değeri EAA (eğri altı alan) değişmez. Vildagliptinin besinlerle birlikte uygulanması C_{maks} değerinin azalmasına yol açar (%19). Ancak, değişimin büyüklüğü klinik olarak anlamlı olmadığından GALVUS besinlerle birlikte ya da tek başına verilebilir. Mutlak biyoyararlanım %85'tir.

Dağılım:

Vildagliptin'in plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (%9.3) ve vildagliptin, plazma ve eritrositler arasında eşit olarak dağılır. İntravenöz uygulama sonrası kararlı durumda, vildagliptinin ortalama dağılım hacmi (V_{ss}) 71 litredir; bu durum ekstravasküler bir dağılıma işaret etmektedir.

Biyotransformasyon:

Vildagliptin, insanlarda başlıca dozun %69'u metabolize edilerek vücuttan uzaklaştırılır. Siyano kısmının hidrolizi sonucunda oluşan temel metabolit (LAY 151) farmakolojik olarak inaktiftir ve dozun %57'sini oluşturur; bunu, amid grubunun hidroliz ürünü izler (dozun %4'ü). İnsan böbrek mikrozomları üzerinde gerçekleştirilen in vitro çalışmalardan elde edilen veriler, böbreklerin, vildagliptinin temel inaktif metaboliti LAY151'in hidrolizine katkıda bulunan en önemli organlardan biri olabileceğine işaret etmektedir. DPP-4 enziminin bulunmadığı sıçanlar üzerinde yapılan bir in vivo çalışmada, DPP-4'ün vildagliptin hidrolizine kısmen katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Vildagliptin, sitokrom P450 enzimleriyle neredeyse hiç metabolize olmaz. Bu nedenle, vildagliptinin metabolik klirensinin CYP 450 inhibitörleri ve/veya indüktörlerinden olan ilaçlardan etkilenmesi beklenmemektedir. Vildagliptinin sitokrom P450 enzimlerinin inhibisyonuna veya indüksiyonuna yol açmadığı in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle, vildagliptinin CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ya da CYP 3A4/5 ile metabolize olan diğer ilaçların metabolik klirensini etkilemesi olasılığı yoktur.

Eliminasyon:

[¹⁴C]-vildagliptinin oral yoldan uygulanmasını takiben, dozun yaklaşık %85'i idrarla atılır ve dozun %15'i dışkıda geri kazanılır. Oral uygulamadan sonra dozun %23'ü, değişikliğe uğramamış vildagliptin olarak böbrekler yoluyla dışarı atılır. Sağlıklı gönüllülere intravenöz yolla verilen vildagliptinin total plazma ve böbrekteki klirensi, sırasıyla saatte 4 litre ve saatte 13 litre olarak ölçülmüştür. İntravenöz uygulama sonrası ortalama eliminasyon yarı-ömrü, yaklaşık 2 saattir. - Oral uygulamadan sonraki eliminasyon yarı-ömrü ise yaklaşık 3 saattir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Vildagliptinin C_{maks} değeri ve plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) değerleri, terapötik doz sınırları içerisinde, kullanılan dozla hemen hemen orantılı olarak yükselmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan gönüllülerde ve son dönem böbrek yetmezliği (ESRD) bulunan hemodiyaliz hastalarında, normal böbrek fonksiyonuna sahip gönüllülerle karşılaştırıldığında vildagliptine sistemik maruziyet artmıştır (C_{maks} %8 ila %66; AUC %32 ila %134). İnaktif metabolite (LAY151) maruziyet böbrek yetmezliğinin şiddetinin artmasıyla yükselmiştir (AUC 1.6 ila 6.7 kat). Vildagliptine maruziyetteki değişikliklerle böbrek yetmezliğinin şiddeti arasında bir korelasyon bulunmamıştır; diğer yandan inaktif metabolite maruziyetteki değişikliklerle korelasyon mevcuttur. Vildagliptinin eliminasyon yarı ömrü böbrek yetmezliğinden etkilenmemiştir. Hafif şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekli değildir. Orta ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ya da son dönem böbrek yetmezliği (ESRD) bulunan hemodiyaliz hastalarında önerilen vildagliptin dozu günde bir kere 50 mg'dır (bkz. bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin vildagliptinin farmakokinetik özellikleri üzerindeki etkisi, Child-Pugh skorlamasına göre hafif, orta derecede ve ileri derecede (hafif için 6, ileri derece için 12

puan aralığında) karaciğer yetmezliği olan hastalarda, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılarak incelenmiştir. Hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda tek bir vildagliptin (100 mg) dozundan sonra maruziyet azalmış (sırasıyla %20 ve %8), ileri derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise maruziyet %22 artmıştır. Vildagliptin maruziyetindeki maksimum değişiklik (azalma ya da artma) yaklaşık ~%30 dolaylarında olduğundan, klinik olarak anlamlı olmadığı kabul edilmiştir. Karaciğer hastalığının şiddetiyle, vildagliptin maruziyetindeki değişiklikler arasında korelasyon belirlenmemiştir.

Pediyatrik hastalar:

Bu hastalara ait herhangi bir farmakokinetik veri yoktur.

Yaşlılar:

Sağlıklı genç gönüllülerle (18-40 yaş arası) karşılaştırıldığında, sağlıklı yaşlı gönüllülerde (70 yaş ve üzeri), vildagliptine (günde bir kez 100 mg) maruziyet değeri %32 artmıştır; aynı zamanda pik plazma konsantrasyon değeri de %18 oranında yükselmiştir. Diğer yandan, bu değişikliklerin klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmektedir. Çalışılan yaş gruplarında DPP-4'ün vildagliptin tarafından inhibisyonu yaştan etkilenmez.

Cinsiyet:

Geniş bir yaş ve vücut kitle endeksi (BMI) aralığında olan sağlıklı kadın ve erkek gönüllüler arasında, vildagliptinin farmakokinetik özellikleri açısından klinik olarak anlamlı hiçbir fark gözlenmemiştir. DPP-4'ün vildagliptin tarafından inhibisyonu cinsiyetten etkilenmez.

İrk:

Eldeki sınırlı verilere göre, ırksal farklılıklar vildagliptinin farmakokinetik özellikleri üzerinde önemli bir etki yapmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Köpeklerde, herhangi bir etkinin görülmediği 15 mg/kg'lık dozda (C_{maks} temel alındığında insandaki maruziyetin 7 katı) intrakardiyak impuls iletim gecikmeleri gözlenmiştir.

Sıçanlarda ve farelerde, akciğerlerde köpüksü alveoler makrofaj birikimi gözlenmiştir. Sıçanlarda herhangi bir etkinin gözlenmediği doz 25 mg/kg olarak (EAA temel alındığında insandaki maruziyetin 5 katı), farelerde ise 750 mg/kg olarak (insandaki maruziyetin 142 katı) saptanmıştır.

Köpeklerde, özellikle yumuşak dışkı, mukoid dışkı, ishal ve yüksek dozlarda kanlı dışkı olmak üzere gastrointestinal semptomlar gözlenmiştir. Herhangi bir etkinin görülmediği düzey saptanmamıştır.

Vildagliptin, genotoksisite için uygulanan konvansiyonel *in vitro* ve *in vivo* testlerde mutasyonlara neden olmamıştır.

Sıçanlarda yapılan fertilitte ve erken embriyonik gelişim çalışmasında, fertilitede, üreme performansında ya da erken embriyonik gelişimde vildagliptine bağlı herhangi bir bozukluğa dair kanıt bulunamamıştır. Sıçanlarda ve tavşanlarda embriyo-fötal toksisite değerlendirmesi yapılmıştır. Sıçanlarda anne hayvanın azalan vücut ağırlığı parametreleriyle ilişkili olarak

yüzen - kaburga insidansında artış gözlenmiş, herhangi bir etkinin gözlenmediği doz 75 mg/kg olarak saptanmıştır (insandaki maruziyetin 10 katı). Tavşanlarda, gelişme sürecindeki gecikmeye işaret eden iskelet varyasyonları ve fetal ağırlıkta azalma, yalnızca anne hayvanda şiddetli toksisite durumunda gözlenmiştir; etki gözlenmeyen doz 50 mg/kg ile olarak saptanmıştır (insandaki maruziyetin 9 katı). Sıçanlarda, doğum öncesi ve doğum sonrası gelişimle ilgili bir çalışma yapılmıştır. Anne hayvanda ≥ 150 mg/kg dozlarda görülen toksisite ile ilişkili olarak anormallikler gözlenmiştir; bu anormallikler, F1 jenerasyonunda motor aktivitede azalma ve vücut ağırlığında geçici bir azalmayı içermektedir.

Sıçanlarda 2 yıl süren bir karsinojenisite çalışması yapılmıştır; bu çalışmada sıçanlara 900 mg/kg'a (önerilen en yüksek doz, insanlardaki maruziyetin yaklaşık 200 katı) kadar çıkabilen oral dozlar uygulanmıştır. Tümör insidansında vildagliptin kullanımına bağlanabilecek hiçbir artış görülmemiştir. 2 yıl süren bir başka karsinojenisite çalışması da fareler üzerinde gerçekleştirilmiştir; bu çalışmada farelere 1000 mg/kg'a kadar çıkabilen oral dozlar uygulanmıştır. Herhangi bir etkinin gözlenmediği 500 mg/kg (insanlardaki maruziyetin 59 katı) ve 100 mg/kg (insanlardaki maruz kalımın 16 katı) dozlarında, sırasıyla meme adenokarsinom insidansı ve hemanjiyosarkom insidansı yükselmiştir. Vildagliptin ve onun başlıca metabolitinin genotoksisite özelliğinin olmaması, tümörlerin yalnızca tek bir türde ortaya çıkması ve tümörlerin yüksek sistemik maruziyet oranlarında ortaya çıkmış olması göz önüne alındığında, farelerde tümör insidansının artmasının, insanlar için anlamlı bir riski ifade etmediği düşünülmüştür.

Sinomolgus maymunlarında yapılan 13 haftalık bir toksikoloji çalışmasında, ≥ 5 mg/kg/gün dozlar deri lezyonlarına yol açmıştır. Bu lezyonlar sürekli olarak ekstremitelerde (eller, ayaklar, kulaklar ve kuyruk) gözlenmiştir. (100 mg dozda insanlardaki EAA maruziyet düzeyine yaklaşık olarak eşdeğer) 5 mg/kg/gün dozunda deride yalnızca kabarmalar gözlenmiştir. Bu lezyonlar, tedavinin devam etmesine rağmen ortadan kalkmış ve histopatolojik anormalliklerle ilişkili olmadıkları saptanmıştır. (100 mg dozda insanlardaki EAA maruziyet düzeyinin yaklaşık olarak 3 katına eşdeğer) ≥ 20 mg/kg/gün dozlarda, histopatolojik değişikliklerle uyumlu deri döküntüsü, soyulma, kabuklanma ve kuyrukta yaralar - gözlenmiştir. ≥ 80 mg/kg/gün dozlarda kuyrukta nekrotik lezyonlar gözlenmiştir. 160 mg/kg/gün doz ile tedavi edilen maymunlarda, 4 haftalık iyileşme periyodunda deri lezyonlarının ortadan kalkmadığı görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Susuz laktoz
Mikrokristalin selüloz
Sodyum nişasta glikolat
Magnezyum stearat.

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.
Orijinal ambalajı içerisinde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alu/Alu blister ambalajlarda sunulmaktadır.
Ambalaj büyüklüğü: 28 Tablet, 56 Tablet ve 180 Tablet

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri
34912 Kurtköy – İstanbul
Tel: 0 216 560 10 00
Faks: 0 216 482 64 08

8. RUHSAT NUMARASI

129/48

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.12.2009

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

-