

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Saxotin 50 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini.

INN. *Vildagliptinum*

Tedaolevat toimet omav abiaine:

üks tablett sisaldab 47,82 mg laktoosi (veevaba).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge kuni helekollane, ümmargune (läbimõõduga 8 mm), lameda pinna ja kaldservadega tablett.

Ühel küljel on pimetrukk „NVR” ja teisel „FB”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

2. tüüpi suhkurtõve ravi täiskasvanutel:

monoteraapiana

- kui ainult dieedi ja füüsilise koormusega ei ole haigus kontrolli all ning metformiin on vastunäidustuste või talumatuse tõttu sobimatu.

suukaudse kaksikravina kombinatsioonis

- metformiiniga, kui metformiini monoteraapia maksimaalse talutava annusega ei ole saavutatud vere glükoosisisalduse piisavat vähenemist;
- sulfonüüluureaga, kui sulfonüüluurea maksimaalse talutava annusega ei ole saavutatud vere glükoosisisalduse piisavat vähenemist ning metformiin on vastunäidustuste või talumatuse tõttu sobimatu;
- tiasolidiindiooniga, kui ei ole saavutatud vere glükoosisisalduse piisavat vähenemist ning tiasolidiindioon on sobiv.

suukaudse kolmikravina kombinatsioonis

- sulfonüüluurea ja metformiiniga, kui dieet ja füüsiline koormus koos nende kahe ravimiga ei taga vere glükoosisisalduse piisavat vähenemist.

Vildagliptiin on näidustatud ka kombinatsioonis insuliiniga (metformiiniga või ilma), kui dieet ja füüsiline koormus koos stabiilses annuses insuliiniga ei taga vere glükoosisisalduse piisavat vähenemist.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Kui vildagliptiini kasutatakse monoterapiiana, kombinatsioonis metformiiniga, kombinatsioonis tiasolidiindiooniga, kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga või kombinatsioonis insuliiniga (metformiiniga või ilma) on vildagliptiini soovitatav ööpäevane annus 100 mg, mida manustatakse ühe annusena 50 mg hommikul ja ühe annusena 50 mg õhtul.

Kui vildagliptiini kasutatakse kaksikravina kombinatsioonis sulfonüüluurea derivaadiga, on soovitatav vildagliptiini annus 50 mg üks kord ööpäevas hommikul. Nendel patsientidel ei olnud vildagliptiini 100 mg annus efektiivsem 50 mg ööpäevasest annusest.

Sulfonüüluureaga kooskasutamisel tuleb kaaluda sulfonüüluurea väiksemat annust, et vähendada hüpotüümia riski.

Üle 100 mg annuste kasutamine ei ole soovitatav.

Kui Saxotini annus jääb vahele, tuleb see võtta kohe, kui see patsiendile meenub. Ühel päeval ei tohi võtta kahekordset annust.

Vildagliptiini ohutus ja efektiivsus kasutamisel kolmikteraapias koos metformiini ja tiasolidiindiooniga ei ole kindlaks tehtud.

Lisateave patsientide erirühmade kohta

Eakad (vanuses ≥ 65 aastat)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt ka lõigud 5.1 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens ≥ 50 ml/min) ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka kuni raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on Saxotini soovitatav annus 50 mg üks kord ööpäevas (vt ka lõigud 4.4, 5.1 ja 5.2).

Maksakahjustus

Saxotini ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel, kaasa arvatud patsientidel, kellel ravieelnealaniinaminotransferaasi (ALAT) või aspartaaminotransferaasi (ASAT) väärtus ületab enam kui kolm korda normivahemiku ülempiiri (ULN) (vt ka lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Saxotini ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel (< 18 aastat). Saxotini ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel (< 18 aastat) ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt ka lõik 5.1).

Manustamisviis

Suukaudne.

Saxotini võib manustada koos toiduga või ilma (vt ka lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Saxotin ei asenda insuliini insuliinravi vajavatel patsientidel. Saxotini ei tohi kasutada I tüüpi suhkurtõvega patsientidel või diabeetilise ketoatsidoosi raviks.

Neerukahjustus

Hemodialüüsi saavate lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide ravikogemus on piiratud. Seetõttu tuleb Saxotini nendel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt ka lõigud 4.2, 5.1 ja 5.2).

Maksakahjustus

Saxotini ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel, kaasa arvatud patsientidel, kellel ravieelne ALAT või ASAT väärtus ületab enam kui kolm korda normivahemiku ülempiiri (ULN) (vt ka lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksaensüümide jälgimine

Harvadel juhtudel on teatatud maksafunktsiooni häireid (kaasa arvatud hepatiit). Sellistel juhtudel on patsiendid olnud üldjoontes asümptomaatilised ilma kliiniliste tagajärgedeta ja maksafunktsiooni testide tulemused on peale ravi katkestamist taas normaliseerunud. Enne ravi alustamist Saxotiniga peab tegema maksafunktsiooni testid, et oleks teada patsiendi testide lähteväärtused. Saxotin-ravi ajal tuleb jälgida maksafunktsiooni esimese aasta jooksul kolmekuuliste intervallidena ning seejärel perioodiliselt. Patsientidele, kellel leitakse maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, tehakse selle leiu kinnitamiseks teine maksafunktsiooni kontroll ning seejärel sagedased maksafunktsiooni testid kuni kõrvalekalde(-kallete) normaliseerumiseni. Kui püsib ASAT või ALAT aktiivsuse suurenemine kolm või enam korda üle ULN-i, on soovitatav ravi Saxotiniga lõpetada.

Patsiendid, kellel on kollatõbi või teised nähud, mis viitavad maksafunktsiooni häiretele, peavad ravi Saxotiniga katkestama.

Pärast Saxotin-ravi katkestamist ja maksa funktsionaalsete testide normaliseerumist ei tohi Saxotin-ravi jätkata.

Südamepuudulikkus

Vildagliptiini kliinilises uuringus NYHA (*New York Heart Association*) I...III funktsionaalse klassi patsientidel ei ilmnenud vildagliptiinravi seost vasaku vatsakese funktsiooni muutusega ega eelneva südame paispuudulikkuse halvenemisega võrreldes platseeboga. Kliiniline kogemus NYHA III funktsionaalse klassi patsientidega, keda ravitakse vildagliptiiniga, on endiselt piiratud ja nende kohta ei saa järeldusi teha (vt lõik 5.1).

Puudub vildagliptiini kasutamise kogemus kliinilistes uuringutes NYHA IV funktsionaalse klassi südamepuudulikkusega patsientidel ning seetõttu ei soovitata seda nimetatud patsientidel kasutada.

Nahakahjustused

Mittekliinilistes toksikoloogilistes uuringutes on teatatud uuringutes osalenud ahvide jäsemetel esinenud nahakahjustustest, nagu villide teke ja haavandumine (vt lõik 5.3). Kuigi kliinilistes uuringutes ei täheldatud nahakahjustuste sageduse tõusu, oli olemas vähene kogemus diabeetiliste nahakahjustustega patsientidega. Lisaks on turuletulekujärgselt teatatud villilistest ja eksfoliativsetest nahakahjustustest. Seetõttu peaks diabeediga patsiente jälgima regulaarselt nahakahjustuste, nagu villide tekke ja haavandumise suhtes.

Äge pankreatiit

Vildagliptiini kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekkeriskiga. Patsiente tuleb teavitada ägedale pankreatiidile iseloomulikest sümptomitest.

Pankreatiidi kahtluse korral tuleb vildagliptiini kasutamine lõpetada. Kui kinnitatakse ägeda pankreatiidi diagnoos, ei tohi vildagliptiinravi uuesti alustada. Patsiente, kellel on varem olnud äge pankreatiit, tuleb ravida ettevaatusega.

Hüpoplükeemia

Sulfonüüluuread põhjustavad teadaolevalt hüpoglükeemiat. Patsientidel, kes saavad vildagliptiini koos sulfonüüluureaga, võib olla risk hüpoglükeemia tekkeks. Seetõttu tuleb kaaluda sulfonüüluurea väiksemat annust, et vähendada hüpoglükeemia riski.

Abiained

Tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vildagliptiinil on väike potentsiaal koostoimete tekkeks samaaegselt manustatavate teiste ravimitega. Kuna vildagliptiin ei ole tsütokroom P (CYP) 450 ensüümide substraat ning ei inhibeeri ega indutseeri CYP 450 ensüüme, ei ole tõenäoline koostoimete teke toimeainetega, mis on nende ensüümide substraadid, inhibiitorid või indutseerijad.

Kombinatsioon pioglitasoni, metformiini ja gliburiidiga

Nende suukaudsete diabeediravimitega läbi viidud uuringute tulemused ei ole näidanud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.

Digoksiin (P-glükoproteiini substraat), varfariin (CYP2C9 substraat)

Tervete isikutega läbi viidud kliinilised uuringud ei ole näidanud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid. Sihtrühmas ei ole see aga kindlaks tehtud.

Kombinatsioon amlodipiini, ramipriili, valsartaani või simvastatiiniga

Ravimite koostoimete uuringud tervetel isikutel on läbi viidud amlodipiini, ramipriili, valsartaani ja simvastatiiniga. Nendes uuringutes ei täheldatud pärast vildagliptiiniga koosmanustamist kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.

Kombinatsioon AKE inhibiitoritega

Patsientidel, kes samaaegselt kasutavad AKE inhibiitoreid, võib esineda suurem angioödeemi risk (vt lõik 4.8).

Nagu ka teiste suukaudsete diabeediravimite puhul, võivad vildagliptiini hüpoglükeemilist toimet vähendada teatud toimeained, sealhulgas tiasiidid, kortikosteroidid, kilpnäärmeravimid ja sümpatomimeetikumid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Vildagliptiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud suurte annuste kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Kuna puuduvad inimestelt saadud andmed, ei tohi Saxotini raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Ei ole teada, kas vildagliptiin eritub rinnapiima. Loomkatsed näitasid, et vildagliptiin eritub loomade piima. Saxotini ei tohi kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Uuringuid Saxotini toime kohta inimese fertiilsusele ei ole läbi viidud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Patsiendid, kellel tekib kõrvaltoimena pearinglus, peavad hoiduma autojuhtimisest või masinatega töötamisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ohutusandmed saadi kokku 3784 patsiendilt, kes said vähemalt 12-nädalase kestusega kontrollitud uuringutes vildagliptiini ööpäevases annuses 50 mg (üks kord ööpäevas) või 100 mg (50 mg kaks korda ööpäevas või 100 mg üks kord ööpäevas). Nendest patsientidest 2264 patsienti said vildagliptiini monoterapiiana ja 1520 patsienti kombinatsioonis teise ravimiga. 2682 patsienti said ravi vildagliptiiniga annuses 100 mg ööpäevas (50 mg kaks korda ööpäevas või 100 mg üks kord ööpäevas) ja 1102 patsienti annuses 50 mg üks kord ööpäevas.

Enamik nendes uuringutes täheldatud kõrvaltoimetest olid kerged ja mööduvad ning ei nõudnud ravi katkestamist. Ei leitud seost kõrvaltoimete ning vanuse, etnilise kuuluvuse, ravi kestuse või ööpäevase annuse vahel.

Harvadel juhtudel on teatatud maksafunktsiooni häiretest (kaasa arvatud hepatiit). Sellistel juhtudel on patsiendid olnud üldjoontes asümptomaatilised ilma kliiniliste tagajärgedeta ja maksafunktsiooni testide tulemused on peale ravi katkestamist taas normaliseerunud. Kuni 24 nädalat kestnud kontrolliga monoterapiia ja täiendava ravi uuringutes oli kolm või enam korda ULN-i (normi ülemist piiri) ületavate ALAT või ASAT väärtuste (mis esinesid vähemalt kahel järjestikusel mõõtmisel või viimasel ravivisiidil) esinemissagedus vildagliptiini annuse 50 mg üks kord ööpäevas, vildagliptiini annuse 50 mg kaks korda ööpäevas ja platseebo puhul vastavalt 0,2%, 0,3% ja 0,2%. See transaminaaside suurenemine oli üldjoontes asümptomaatiline, olemuselt mitteprogresseeruv ja sellega ei kaasunud kolestaasi ega kollatõbe.

Harvadel juhtudel, kontrollgrupiga sarnase sagedusega, on vildagliptiini kasutamisel esinenud angioödeemi. Suurema sagedusega on angioödeemi juhtusid esinenud vildagliptiini manustamisel koos angiotensiinkonvertaasi inhibiitoriga (ACE inhibiitor). Enamikel kordadel oli tegemist kergekujuliste juhtudega, mis lahenesid vildagliptiiniga ravi jätkamisel.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevalt on loetletud iga manustamisviisi kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi, mida kirjeldati patsientidel, kes said topeltpimeuuringutes Saxotini monoterapiiana ja täiendava ravina. Esinemissagedus on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kõrvaltoimed on igas esinemissageduse grupis toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kombinatsioon metformiiniga

Tabel 1 Kõrvaltoimed, mida kirjeldati topeltpimeuuringutes patsientidel, kes said vildagliptiini 100 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis metformiiniga (N = 208)

Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Hüpoglükeemia
Närvisüsteemi häired	
Sage	Treemor
Sage	Peavalu
Sage	Pearinglus
Aeg-ajalt	Väsimus
Seedetrakti häired	
Sage	Iiveldus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kontrollitud kliinilistes uuringutes kombinatsiooniga 100 mg vildagliptiini üks kord ööpäevas + metformiin, ei esinenud ravi katkestamist kõrvaltoimete tõttu 100 mg vildagliptiini üks kord ööpäevas + metformiini ega platseebo + metformiini saanud gruppides.

Kliinilistes uuringutes esines hüpoglükeemiat sageli patsientidel, kes said 100 mg vildagliptiini üks kord ööpäevas kombinatsioonis metformiiniga (1%) ja aeg-ajalt patsientidel, kes said platseebot + metformiini (0,4%). Vildagliptiini gruppides ei esinenud tõsiseid hüpoglükeemilisi episoode.

Kliinilistes uuringutes ei muutunud kehakaal algsega vildagliptiini annuse 100 mg ööpäevas lisamisel metformiinile (vastavalt +0,2 kg ja -1,0 kg vildagliptiini ja platseebo jaoks).

Rohkem kui 2 aastat kestnud kliinilistes uuringutes ei ilmnenu vildagliptiini lisamisel metformiinile täiendavaid ohutussignaale ega ettenägematuid riske.

Kombinatsioon sulfonüüluureaga

Tabel 2 Kõrvaltoimed, mida kirjeldati topeltpimeuuringutes patsientidel, kes said vildagliptiini 50 mg kombinatsioonis sulfonüüluureaga (N = 170)

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga harv	Ninaneelupõletik
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Hüpoglükeemia
Närvisüsteemi häired	
Sage	Treemor
Sage	Peavalu
Sage	Pearinglus
Sage	Asteenia
Seedetrakti häired	
Aeg-ajalt	Kõhukinnisus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kontrollitud kliinilistes uuringutes kombinatsiooniga 50 mg vildagliptiini + sulfonüüluurea oli ravi katkestamiste sagedus kõrvaltoimete tõttu 0,6% 50 mg vildagliptiini + sulfonüüluurea grupis võrreldes 0%-ga platseebo + sulfonüüluureaga grupis.

Kliinilistes uuringutes oli hüpoglükeemia esinemissagedus 1,2%, kui vildagliptiin 50 mg üks kord ööpäevas lisati glimepiriidile, ning 0,6% platseebo + glimepiriidi puhul. Vildagliptiini gruppides ei esinenud tõsiseid hüpoglükeemilisi episoode.

Kliinilistes uuringutes ei muutunud kehakaal algsega võrreldes, kui vildagliptiin annuses 50 mg ööpäevas lisati glimepiriidile (vastavalt -0,1 kg ja -0,4 kg vildagliptiini ja platseebo puhul).

Kombinatsioon tiasolidiindiooniga

Tabel 3 Kõrvaltoimed, mida kirjeldati topeltpimeuuringutes patsientidel, kes said vildagliptiini 100 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis tiasolidiindiooniga (N = 158)

Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Kehakaalu suurenemine
Aeg-ajalt	Hüpopglükeemia
Närvisüsteemi häired	
Aeg-ajalt	Peavalu
Aeg-ajalt	Asteenial
Vaskulaarsed häired	
Sage	Perifeerne ödeem

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kontrollitud kliinilistes uuringutes kombinatsiooniga vildagliptiin 100 mg üks kord ööpäevas + tiasolidiindioon, ei esinenud ravi katkestamist kõrvaltoimete tõttu ei 100 mg vildagliptiini üks kord ööpäevas + tiasolidiindiooni ega platseebot + tiasolidiindiooni saanud gruppides.

Kliinilistes uuringutes esines aeg-ajalt hüpopglükeemiat vildagliptiini + pioglitasoni saanud patsientidel (0,6%), kuid sageli platseebot + pioglitasoni saanud patsientidel (1,9%). Vildagliptiini gruppides ei esinenud tõsiseid hüpopglükeemilisi episoodide.

Pioglitasoni täiendava ravi uuringus oli kehakaalu absoluutne tõus platseeboga ja vildagliptiiniga 100 mg ööpäevas vastavalt 1,4 ja 2,7 kg.

Perifeerse ödeemi esinemissagedus oli 7,0% vildagliptiini 100 mg ööpäevas lisamisel maksimaalse annusega pioglitasonravile (45 mg üks kord ööpäevas), võrreldes 2,5%-ga ainult pioglitasoni puhul.

Monoteraapia

Tabel 4 Kõrvaltoimed, mida kirjeldati topeltpimeuuringutes patsientidel, kes said vildagliptiini 100 mg üks kord ööpäevas monoteraapiana (N = 1855)

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga harv	Ülemiste hingamisteede infektsioonid
Väga harv	Ninaneelupõletik
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Aeg-ajalt	Hüpopglükeemia
Närvisüsteemi häired	
Sage	Pearinglus
Aeg-ajalt	Peavalu
Vaskulaarsed häired	
Aeg-ajalt	Perifeerne ödeem
Seedetrakti häired	
Aeg-ajalt	Kõhukinnisus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Aeg-ajalt	Artralgia

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lisaks ei olnud kontrolliga monoteraapia uuringutes vildagliptiiniga kõrvaltoimete tõttu uuringu katkestamise üldine sagedus suurem patsientidel, keda raviti vildagliptiiniga annuses 100 mg ööpäevas (0,3%) kui platseebo (0,6%) või võrdlusravimitega (0,5%) ravitutel.

Võrdlevates kontrolliga monoteraapia uuringutes esines aeg-ajalt hüpopglükeemiat. Sellest teatati 0,4% patsientidel (7 patsiendil 1855-st), keda raviti vildagliptiiniga annuses 100 mg ööpäevas, samas kui patsientidel, keda raviti aktiivse võrdlusravimi või platseeboga, oli see näitaja 0,2% (2 patsiendil 1082-st). Tõsistest ega rasketest juhtumitest ei teatatud.

Kliinilistes uuringutes ei muutunud kehakaal algsega võrreldes vildagliptiini annuse 100 mg ööpäevas manustamisel monoterapias (vastavalt -0,3 kg ja -1,3 kg vildagliptiini ja platseebo puhul).

Kuni 2 aastat kestnud kliinilistes uuringutes ei ilmnenud vildagliptiini monoterapias korral täiendavaid ohutussignaale ega ettenägematu riske.

Kombinatsioon metformiini ja sulfonüüluureaga

Tabel 5 Kõrvaltoimed, mida kirjeldati topeltpimeuuringutes patsientidel, kes said vildagliptiini 50 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluurega (N = 157)

Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Hüpoplükeemia
Närvisüsteemi häired	
Sage	Pearinglus, treemor
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Liighigistamine
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Asteenia

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vildagliptiin + meformiin + glimepiriid ravirühmas ei olnud ravi katkestamisi kõrvaltoimete tõttu vs 0,6% platseebo + metformiin + glimepiriid ravirühmas.

Hüpoplükeemia esinemine oli mõlemas ravirühmas sage (5,1% vildagliptiin + metformiin + glimepiriid rühmas vs. 1,9% platseebo + metformiin + glimepiriid rühmas). Vildagliptiini rühmas teatati ühest tõsisest hüpoplükeemia juhtumist.

Uuringu lõpus oli mõju keskmisele kehakaalule neutraalne (+0,6 kg vildagliptiini rühmas ja -0,1 kg platseeborühmas).

Kombinatsioon insuliiniga

Tabel 6 Kõrvaltoimed, mida kirjeldati topeltpimeuuringutes patsientidel, kes said vildagliptiini 100 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis insuliiniga (metformiiniga või ilma) (N = 371)

Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Vere glükoosisisalduse vähenemine
Närvisüsteemi häired	
Sage	Peavalu, külmavärinad
Seedetrakti häired	
Sage	Iiveldus, gastroösofageaalne reflukshaigus
Aeg-ajalt	Kõhulahtisus, kõhupuhitus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus kasutati vildagliptiini 50 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis insuliiniga koos metformiiniga või ilma, oli üldine ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu vildagliptiini ravirühmas 0,3%. Platseeborühmas katkestamisi ei olnud.

Hüpoplükeemia esinemine oli mõlemas ravirühmas sarnane (14,0% vildagliptiinirühmas vs 16,4% platseeborühmas). Vildagliptiini rühmas teatati tõsisest hüpoplükeemia juhtumist kahel patsiendil ja platseeborühmas kuuel patsiendil.

Uuringu lõpus oli mõju keskmisele kehakaalule neutraalne (vildagliptiini rühmas +0,6 kg muutus võrreldes algtasemega ning platseeborühmas kehakaalu muutust ei olnud).

Turuletulekujärgne kogemus

Tabel 7 Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed

Seedetrakti häired	
Teadmata	Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	
Teadmata	Hepatiit (pöörduv pärast ravi katkestamist) Ebanormaalsed maksafunktsiooni testide tulemused (pöörduvad pärast ravi katkestamist)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Teadmata	Müalgia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Teadmata	Urtikaaria Eksfoliatiivsed ja villilised nahakahjustused, sh bulloosne pemfigoid

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.raviamet.ee kaudu.

4.9. Üleannustamine

Andmed vildagliptiiniga üleannustamise kohta on piiratud.

Sümptomid

Andmed üleannustamise tõenäoliste sümptomite kohta saadi suureneva annuse talutavuse uuringust 10 päeva vältel Saxotini saanud tervetel isikutel. 400 mg kasutamisel täheldati kolme lihasvalu juhtu ning üksikujuhtudel kerget ja mööduvat paresteesiat, palavikku, turseid ja lipaasisalduse mööduvat suurenemist. 600 mg kasutamisel tekkis ühel isikul käte ja jalgade turse ning kreatiinfosfokinaasi (KFK), aspartaataminotransferaasi (ASAT), C-reaktiivse valgu (CRV) ja müoglobiini sisalduse suurenemine. Kolmel isikul tekkis jalgade turse, millega kahel juhul kaasnes paresteesia. Kõik sümptomid ja laboratoorsed kõrvalekalded taandusid ilma ravita pärast uuringuravimi ärajätmist.

Ravi

Üleannustamise korral on soovitatav toetav ravi. Vildagliptiin ei ole eemaldatav hemodialüüsi teel. Samas on hüdrolüüsil tekkiv põhimetaboliit (LAY 151) eemaldatav hemodialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, dipeptidüülpeptidaas 4 (DPP-4) inhibiitorid, ATC-kood: A10BH02

Vildagliptiin, mis kuulub pankrease saarekeste stimulaatorite rühma, on tugevatoimeline ja selektiivne DPP-4 inhibiitor.

Toimemehhanism

Vildagliptiini manustamise tulemuseks on DPP-4 aktiivsuse kiire ja täielik inhibeerimine, mis viib inkretiinhormoonide GLP-1 (glükagoonitaoline peptiid 1) ja GIP (glükoos-sõltuv insulintroopne polüpeptiid) endogeense sisalduse suurenemiseni tühja kõhuga ja söömisjärgelt.

Farmakodünaamilised toimed

Suurendades nende inkretiinhormoonide endogeenset sisaldust, suurendab vildagliptiin beetarakkude tundlikkust glükoosi suhtes, mille tulemusena paraneb glükoosist sõltuv insuliini sekretsioon.

Vildagliptiiniga ravi 50...100 mg ööpäevas 2. tüüpi diabeediga patsientidel parandas märgatavalt beetarakkude funktsiooni näitajaid, näiteks HOMA-beeta (*Homeostasis Model Assessment-beeta*), proinsuliini/insuliini suhe ja beetarakkude vastus toidutaluvuse testile. Mittediabeetikutel (normaalse vere glükoosisisaldusega isikutel) ei stimuleeri vildagliptiin insuliini sekretsiooni ega vähenda glükoosisisaldust.

Suurendades endogeense GLP-1 sisaldust, suurendab vildagliptiin ka alfarakkude tundlikkust glükoosi suhtes, mille tulemuseks on glükoosile sobivam glükagooni sekretsioon.

Insuliini/glükagooni suhte suurenemine hüperglükeemia ajal inkretiinhormoonide sisalduse suurenemise tõttu viib tühja kõhuga ja söömisjärgse glükoosi produktsiooni vähenemiseni maksas, mille tulemuseks on vere glükoosisisalduse vähenemine.

GLP-1 sisalduse suurenemise teadaolev toime on aeglustunud mao tühjenemine, mida ei täheldatud vildagliptiinravi puhul.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rohkem kui 2-aastase kestusega topeltpimedas platseebo- või aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud kliinilises uuringus osales enam kui 15000 II tüüpi suhkurtõvega patsienti. Nendes uuringutes manustati vildagliptiini enam kui 9000 patsiendile ööpäevas annuses 50 mg üks kord ööpäevas, 50 mg kaks korda ööpäevas või 100 mg üks kord ööpäevas. Enam kui 5000 meespatsienti ja enam kui 4000 naispatsienti said vildagliptiini 50 mg üks kord ööpäevas või 100 mg ööpäevas. Enam kui 1900 vildagliptiini 50 mg üks kord ööpäevas või 100 mg ööpäevas saanud patsienti olid vanuses ≥ 65 -aastat. Nendes uuringutes manustati vildagliptiini monoterapiiana varem ravi mittesaanud II tüüpi suhkurtõvega patsientidele või kombinatsioonravina patsientidele, kellel ei saavutatud teiste diabeediravimitega vere glükoosisisalduse piisavat vähenemist.

Üldiselt paranes vildagliptiini toimel vere glükoosisisalduse kontroll, kui seda kasutati monoterapiiana või kombinatsioonis metformiini, sulfonüüluurea ja tiasolidiindiooniga, mida näitas HbA_{1c} kliiniliselt oluline vähenemine algväärtusest uuringu lõppedes (vt tabel 8).

Kliinilistes uuringutes oli vildagliptiini toimel HbA_{1c} vähenemise ulatus suurem patsientidel, kelle HbA_{1c} algväärtus oli suurem.

52-nädalases topeltpimedas kontrollitud uuringus vähenes vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) toimel HbA_{1c} algväärtus -1% võrreldes $-1,6\%$ vähenemisega metformiini (2 g ööpäevas) kasutamisel ilma statistilist samaväärsust saavutamata. Vildagliptiiniga ravitud patsientidel oli oluliselt väiksem seedetrakti kõrvaltoimete esinemissagedus kui metformiiniga ravitud patsientidel.

24-nädalases topeltpimedas kontrollitud uuringus oli vildagliptiin (50 mg kaks korda ööpäevas) võrreldav rosiglitasoniga (8 mg üks kord ööpäevas). HbA_{1c} keskmine vähenemine oli $-1,20\%$ vildagliptiini ja $-1,48\%$ rosiglitasoni puhul patsientidel, kelle keskmine HbA_{1c} algväärtus oli $8,7\%$. Rosiglitasoni saanud patsientidel kehakaal suurenes ($+1,6$ kg), samal ajal kui vildagliptiini saanud patsientidel ei esinenud kehakaalu suurenemist ($-0,3$ kg). Perifeerse ödeemi sagedus oli vildagliptiini saanud patsientide hulgas väiksem, kui rosiglitasoni saanud patsientide hulgas (vastavalt $2,1\%$ ja $4,1\%$).

Kaks aastat kestnud uuringus võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) gliklasiidiga (kuni 320 mg/ööpäevas). Teise aasta lõpuks oli HbA_{1c} vähenemine keskmiselt -0,5% vildagliptiini korral ning -0,6% gliklasiidi korral, keskmisest HbA_{1c}-st algväärtusega 8,6%. Statistilist samaväärsust ei saavutatud. Vildagliptiiniga kaasnes vähem hüpoglükeemilisi episoodide (0,7%) kui gliklasiidiga (1,7%).

24-nädalases uuringus võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) pioglitasoniga (30 mg üks kord ööpäevas) patsientidel, kelle glükeemiline kontroll ainult metformiiniga oli ebapiisav (keskmine ööpäevane annus: 2020 mg). Metformiinile lisatuna vähenes HbA_{1c}, mille algväärtus oli 8,4%, vildagliptiini korral keskmiselt -0,9% ning pioglitasoni korral -1,0%. Keskmist kaalu suurenemist (+1,9 kg) täheldati metformiini koos pioglitasoniga saanutel, võrreldes nendega, kes said metformiini koos vildagliptiiniga (+0,3 kg).

2 aastat kestnud kliinilises uuringus võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) glimepiriidiga (kuni 6 mg ööpäevas – keskmine annus kahe aasta jooksul: 4,6 mg) patsientidel, keda raviti metformiiniga (keskmine ööpäevane annus: 1894 mg). Ühe aasta pärast oli vildagliptiini lisamisel metformiinile HbA_{1c} vähenemine keskmiselt -0,4% ning glimepiriidi lisamisel metformiinile -0,5%, keskmisest HbA_{1c}-st algväärtusega 7,3%. Vildagliptiini korral oli kehakaalu muutus -0,2 kg vs +1,6 kg glimepiriidi korral. Hüpoglükeemia esinemissagedus vildagliptiini grupis oli märkimisväärselt väiksem (1,7%) kui glimepiriidi grupis (16,2%). Uuringu tulemusnäitajani jõudes (2 aastat) olid mõlemas ravigrupis HbA_{1c} väärtused sarnased algväärtustega ning kehakaalu muutused ja hüpoglükeemia esinemissageduse erinevused jäid samaks.

52 nädala pikkusel uuringuperioodil võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) gliklasiidiga (keskmine ööpäevane annus: 229,5 mg) patsientidel, kellel metformiiniga puudus piisav glükeemiline kontroll (metformiini annuse algväärtus 1928 mg/ööpäevas). Ühe aasta möödudes oli keskmine HbA_{1c} (glükeeritud hemoglobiini) väärtuse vähenemine uuringugrupis, kus metformiinile lisati juurde vildagliptiini, -0,81% (keskmine HbA_{1c} algväärtus oli 8,4%) ning uuringugrupis, kus metformiinile lisati juurde gliklasiidi, -0,85% (keskmine HbA_{1c} algväärtus oli 8,5%); saavutati statistiliselt samaväärne tulemus (95% CI -0,11 – 0,20). Kehakaalu muutus vildagliptiiniga oli +0,1 kg võrreldes +1,4 kg kaalutõusuga gliklasiidi puhul.

24-nädalases uuringus hinnati varem ravi mittesaanud patsientidel algravi kasutamisel vildagliptiini ja metformiini (raviannust suurendati järk-järgult 50 mg/500 mg-ni või 50 mg/1000 mg-ni kaks korda ööpäevas) fikseeritud annustega kombineeritud ravi efektiivsust. Vildagliptiin/metformiin 50 mg/1000 mg kaks korda ööpäevas vähendas HbA_{1c} väärtust -1,82% võrra, vildagliptiin/metformiin 50 mg/500 mg kaks korda ööpäevas -1,61% võrra, metformiin 1000 mg kaks korda ööpäevas -1,36% võrra ja vildagliptiin 50 mg kaks korda ööpäevas -1,09% võrra HbA_{1c} keskmisest algväärtusest 8,6%. Uuringus osalejatel, kelle HbA_{1c} algväärtus oli $\geq 10,0\%$, oli alanemine suurem.

24-nädalane, mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring viidi läbi hindamiseks vildagliptiini raviefekti 50 mg üks kord ööpäevas võrrelduna platseeboga 515 II tüüpi diabeediga patsiendil, kellel oli mõõdukas (N = 294) või raske neerukahjustus (N = 221). 68,8% ja 80,5% vastavalt mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidest said insuliinravi (keskmine päevane annus vastavalt 56 ja 51,6 ühikut). Mõõduka neerukahjustusega patsientidel vähendas vildagliptiin märkimisväärselt HbA_{1c} väärtust võrreldes platseeboga (erinevus -0,53%) keskmisest algväärtusest 7,9%. Raske neerukahjustusega patsientidel vähendas vildagliptiin märkimisväärselt HbA_{1c} väärtust võrreldes platseeboga (erinevus -0,56%) keskmisest algväärtusest 7,7%.

24-nädalane randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring viidi läbi 318 patsiendil hindamiseks vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis metformiini (≥ 1500 mg ööpäevas) ja glimepiriidiga (≥ 4 mg ööpäevas). Vildagliptiin kombinatsioonis metformiini ja glimepiriidiga vähendas platseeboga võrreldes märgatavalt HbA_{1c} sisaldust. Keskmine platseebokohandatud HbA_{1c} sisalduse vähendamine võrreldes keskmise algväärtusega 8,8% oli -0,76%.

24-nädalane randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring viidi läbi 449 patsiendil hindamaks vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis stabiilses annuses basaal- või seguinsuliiniga (keskmine päevane annus 41 toimeühikut) koos samaaegse metformiini kasutamisega (N = 276) või ilma (N = 173). Vildagliptiin kombinatsioonis insuliiniga vähendas võrreldes platseeboga märgatavalt HbA_{1c} sisaldust. Kogu populatsioonis oli keskmine platseebokohandatud HbA_{1c} alanemine võrreldes keskmise algväärtusega 8,8% –0,72%. Alamrühmades, keda raviti insuliiniga koos samaaegse metformiini manustamisega või ilma, oli keskmine platseebokohandatud HbA_{1c} sisalduse vähenemine vastavalt –0,63% ja –0,84%. Hüpopglükeemia esinemine kogu populatsioonis oli vildagliptiini- ja platseeborühmades vastavalt 8,4% ja 7,2%. Patsientidel, kes said vildagliptiini, ei esinenud kehakaalu tõusu (+0,2 kg) samal ajal kui platseebot saanud patsientidel esines kehakaalu langus (–0,7 kg).

Teises 24-nädalases uuringus kaugelearenenud II tüüpi diabeediga patsientidel, kellel ei olnud insuliiniga (lüh- ja pikatoimeline, keskmine insuliini annus 80 IU/ööpäevas) saavutatud piisavat kontrolli, oli vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) lisamisel insuliinile keskmine HbA_{1c} sisalduse vähenemine statistiliselt oluliselt suurem kui platseebo lisamisel insuliinile (0,5% vs 0,2%). Hüpopglükeemia esinemine oli vildagliptiini rühmas väiksem kui platseeborühmas (22,9% vs 29,6%).

52-nädalane mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime uuring viidi läbi hindamaks vildagliptiini 50 mg kaks korda ööpäevas toimet vasaku vatsakese väljutusfraktsioonile (LVEF) II tüüpi diabeedi ja südame paispuudulikkusega patsientidel (NYHA I–III funktsionaalne klass) (N = 128) võrreldes platseeboga (N = 126). Vildagliptiini ei seostatud vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni muutusega ega eelneva südame paispuudulikkuse halvenemisega. Hinnatud kardiovaskulaarsed toimed olid üldiselt tasakaalus. Võrreldes platseeboga esines vildagliptiini rühmas NYHA III funktsionaalse klassi südamepuudulikkusega patsientidel enam kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid. Samas esines rühmade vahel erinevus kardiovaskulaarse riski algtasemes, soosides platseeborühma, ning ka kardiovaskulaarsete sündmuste väike arv ei luba teha kindlaid järeldusi. Vildagliptiin vähendas 16. nädalal oluliselt HbA_{1c} sisaldust võrreldes platseeboga (erinevus 0,6%) keskmisest algväärtusest 7,8%. NYHA III funktsionaalses klassis oli HbA_{1c} sisalduse vähenemine võrreldes platseeboga väiksem (erinevus 0,3%), kuigi järelduse tegemiseks oli see patsientide rühm liiga väike (N = 44). Hüpopglükeemia esinemissagedus üldpopulatsioonis oli vildagliptiini ja platseeborühmas vastavalt 4,7% ja 5,6%.

Kardiovaskulaarsed toimed

Viidi läbi sõltumatult ja prospektiivselt hinnatud kardiovaskulaarsete sündmuste riski metaanalüüs, mis hõlmas 37 III ja IV faasi monoterapia ja kombinatsiooniterapia kliinilist uuringut kestusega kuni 2 aastat (keskmine ekspositsioon vildagliptiini puhul 50 nädalat ja võrdlusravimi puhul 49 nädalat). Analüüs näitas, et vildagliptiin vs. võrdlusravi ei suurenda kardiovaskulaarset riski. Olulise kardiovaskulaarse sündmuse (sh äge müokardi infarkt, insult või kardiovaskulaarne surm) liittulemusnäitaja oli vildagliptiinil sarnane võrreldes kombineeritud aktiivse võrdlusravimi ja platseeboga (Mantel-Haenszeli riski suhe (M-H RR) 0,82 (95% CI 0,61...1,11)). Olulisest kardiovaskulaarsest sündmusest teatati vildagliptiini rühmas 83 patsiendil 9 599-st (0,86%) ja võrdlusrühmas 85 patsiendil 7 102-st (1,20%). Olulise kardiovaskulaarse sündmuse üksikute komponentide hindamine ei näidanud suuremat riski (sarnane M-H RR-iga). Kinnitatud südamepuudulikkuse (SP) juhte, mis defineeriti kui hospitaliseerimist vajav SP või uuesti tekkinud SP, teatati 41-l (0,43%) vildagliptiiniga ravitud patsiendil ja 32-l (0,45%) võrdlusrühma patsiendil M-H RR-iga 1,08 (95% CI 0,68...1,70).

Tabel 8 Vildagliptiini põhilised efektiivsuse tulemused platseebokontrollitud monoterapia uuringutes ja täiendava kombinatsioonravi uuringutes (esmise efektiivsuse ITT populatsioon)

Monoteraapia platseebokontrolliga uuringud	Keskmine HbA_{1c} algväärtus (%)	HbA_{1c} keskmine muutus algväärtusest (%) 24. nädalal	HbA_{1c} platseebo järgi korrigeeritud keskmine muutus (%) 24. nädalal (95% CI)
Uuring 2301: vildagliptiin 50 mg kaks korda ööpäevas (N = 90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Uuring 2384: vildagliptiin 50 mg kaks korda ööpäevas (N = 79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
* p < 0,05 võrreldes platseeboga			
Täiendava/ kombinatsioonravi uuringud			
Vildagliptiin 50 mg kaks korda ööpäevas + metformiin (N = 143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Vildagliptiin 50 mg ööpäevas + glimepiriid (N = 132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptiin 50 mg kaks korda ööpäevas + pioglitason (N = 136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Vildagliptiin 50 mg kaks korda ööpäevas + glimepiriid (N = 152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p < 0,05 võrreldes platseebo + võrdlusravimiga			

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama vildagliptiiniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alamrühmade kohta II tüüpi diabeedi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist tühja kõhuga imendub vildagliptiin kiiresti, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1,7 tunni möödudes. Toit aeglustab vähesel määral maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aega 2,5 tunnini, kuid ei muuda üldist ekspositsiooni (AUC). Vildagliptiini manustamisel koos toiduga vähenes C_{max} (19%). Kuid muutus ei olnud kliiniliselt oluline, mistõttu Saxotini võib manustada koos toiduga või ilma. Absoluutne biosaadavus on 85%.

Jaotumine

Vildagliptiini seonduvus plasmavalkudega on väike (9,3%) ning ravim jaotub võrdselt plasma ja erütrotsüütide vahel. Pärast intravenooset manustamist tasakaalukontsentratsiooni faasis on vildagliptiini keskmine jaotusruumala (V_{ss}) 71 liitrit, mis näitab ekstravaskulaarset jaotumist.

Biotransformatsioon

Metabolism on põhiline vildagliptiini eliminatsiooni tee inimestel (69% annusest). Põhimetaboliit (LAY 151) on farmakoloogiliselt inaktiivne ja tekib tsüanorühma hüdrolüüsil (57% annusest), millele järgnevad glükuroniid (BQS867) ja amiidi hüdrolüüsi saadused (4% annusest). *In vitro* andmed inimese neeru mikroosoomide põhjal näitavad, et neer võib olla üks suurimaid organeid, mis aitab kaasa vildagliptiini hüdrolüüsile selle põhiliseks inaktiivseks metaboliidiks – LAY151. *In vivo* uuringu põhjal, kus kasutati DPP-4 vaegusega rotte, osaleb DPP-4 osaliselt vildagliptiini hüdrolüüsil. Vildagliptiin ei metaboliseeru CYP 450 ensüümide kaudu olulisel määral. Sellest tulenevalt ei mõjuta vildagliptiini metaboolset kliirensit CYP 450 ensüüme inhibeerivate ja/või indutseerivate ravimite samaaegne manustamine. *In vitro* uuringud näitasid, et vildagliptiin ei inhibeeri/indutseeri CYP 450 ensüüme. Seetõttu ei mõjuta vildagliptiin tõenäoliselt CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 või CYP 3A4/5 kaudu metaboliseeruvate samaaegselt manustatud ravimite metaboolset kliirensit.

Eritumine

Pärast [¹⁴C]-vildagliptiini suukaudset manustamist eritus ligikaudu 85% annusest uriiniga ja 15% väljaheitega. Pärast suukaudset manustamist eritus neerude kaudu muutumatul kujul 23% vildagliptiini annusest. Pärast intravenooset manustamist tervetele isikutele on vildagliptiini üldkliirens ja renaalne kliirens vastavalt 41 ja 13 l/t. Keskmise eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast intravenooset manustamist oli ligikaudu 2 tundi. Eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast suukaudset manustamist oli ligikaudu 3 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Vildagliptiini C_{max} ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) suurenesid ligikaudu proportsionaalselt annusega kogu terapeutilise annusevahemiku lõikes.

Tunnused patsientide erirühmades

Sugu

Tervete mees- ja naissoost isikute vahel ei täheldatud vildagliptiini farmakokineetika kliiniliselt olulisi erinevusi laias vanuse- ja kehamassi indeksi (KMI) vahemikus. Sugu ei mõjuta DPP-4 inhibeerimist vildagliptiini poolt.

Eakad

Tervetel eakatel isikutel (vanuses ≥ 70 aastat) suurenes vildagliptiini (100 mg üks kord ööpäevas) üldine ekspositsioon 32% ning maksimaalne plasmakontsentratsioon 18% noorte tervete isikutega (vanuses 18 kuni 40 aastat) võrreldes. Neid muutusi ei loeta kliiniliselt olulisteks. Vanus ei mõjuta DPP-4 inhibeerimist vildagliptiini poolt.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju vildagliptiini farmakokineetikale uuriti kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh skoor 6 [kerge] kuni 12 [raske]) võrreldes tervete isikutega. Pärast ühekordse annuse manustamist kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidele vildagliptiini ekspositsioon vähenes (vastavalt 20% ja 8%), samal ajal kui raske maksakahjustusega patsientidel vildagliptiini ekspositsioon suurenes 22%. Vildagliptiini ekspositsiooni maksimaalne muutus (suurenemine või vähenemine) on ~30%, mida ei loeta kliiniliselt oluliseks. Puudus korrelatsioon maksahaiguse raskuse ja vildagliptiini ekspositsiooni muutuste vahel.

Neerukahjustus

Vildagliptiini väikese raviannuse (50 mg üks kord ööpäevas) farmakokineetika hindamiseks erineva raskusastmega kroonilise neerukahjustusega patsientidel võrreldes normaalsete tervete kontrollisikutega viidi läbi mitmeannuseline, avatud uuring. Kroonilist neerukahjustust hinnati kreatiini kliirensi alusel (kerge: 50 kuni < 80 ml/min, mõõdukas: 30 kuni < 50 ml/min ja raske: < 30 ml/min).

Vildagliptiini AUC suurenes keskmiselt 1,4, 1,7 ja 2 korda vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel võrreldes normaalsete tervete isikutega. Metaboliitide LAY151 ja BQS867 AUC suurenes keskmiselt 1,5, 3 ja 7 korda vastavalt kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel. Vähesed andmed lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta viitavad, et vildagliptiini mõju on sarnane nagu raske neerukahjustusega patsientidel. LAY151 kontsentratsioonid olid hinnanguliselt 2...3 korda suuremad kui raske neerukahjustusega patsientidel.

Vildagliptiini eritumine hemodialüüsi teel oli limiteeritud (3% 3...4-tunnise hemodialüüsi sessiooniga alates 4 tunnist pärast manustamist)

Etniline kuuluvus

Piiratud andmed näitavad, et rassil ei ole olulist mõju vildagliptiini farmakokineetikale.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Südame erutusjuhte aeglustumist täheldati koertel toimeta annuse 15 mg/kg puhul (7-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon C_{max} põhjal).

Rottidel ja hiirtel täheldati alveolaarmakrofaagide kuhjumist kopsudes. Toimeta annus rottidel oli 25 mg/kg (5-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon AUC põhjal) ja hiirtel 750 mg/kg (142-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon).

Koertel täheldati seedetrakti sümptomeid, eriti pehmet väljaheidet, limast väljaheidet, kõhulahtisust ja suuremate annuste puhul verd väljaheites. Toimeta annust kindlaks ei tehtud.

Vildagliptiin ei olnud mutageenne tavapärares genotoksilisuse *in vitro* ja *in vivo* testides.

Fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus rottidel ei ilmnenud vildagliptiinist tingitud viljakuse vähenemist, reproduktiivsuse või varajase embrüonaalse arengu häireid. Rottidel ja küülikutel uuriti embrüo/loote toksilisust. Lainjate roiete suuremat esinemissagedust täheldati rottidel seoses emaslooma kehakaalu langusega toimeta annuse 75 mg/kg puhul (10-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon). Küülikutel täheldati arengupeatusele viitavat loote väikest kehakaalu ja skeleti muutusi ainult emaslooma tõsise mürgistuse korral toimeta annuse 50 mg/kg puhul (9-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon). Pre- ja postnataalse arengu uuring viidi läbi rottidega. Leide täheldati ainult seoses emaslooma mürgistusega annuste ≥ 150 mg/kg puhul ning nendeks olid mööduv kaalulangus ja vähenenud motoorne aktiivsus F1 põlvkonnas.

Kaheaastane kartsinogeensuse uuring viidi läbi rottidel suukaudsete annustega kuni 900 mg/kg (ligikaudu 200 korda suurem inimesel saavutatavast ekspositsioonist maksimaalse soovitatava annuse kasutamisel). Vildagliptiinist tingitud kasvajate esinemissageduse suurenemist ei täheldatud. Teine kaheaastane kartsinogeensuse uuring viidi läbi hiirtel suukaudsete annustega kuni 1000 mg/kg. Rinnanäärme adenokartsinoomide ja hemangiosarkoomide esinemissageduse suurenemist täheldati vastavalt toimeta annuse 500 mg/kg (59-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon) ja 100 mg/kg (16-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon) puhul. Nende kasvajate suurem esinemissagedus hiirtel ei kujuta endast märkimisväärset ohtu inimestele, kuna vildagliptiinil ja tema põhimetaboliidil puudub genotoksiline toime, kasvajaid täheldati ainult ühel liigil ja suurte süsteemse ekspositsiooni väärtuste puhul.

13-nädalases toksilisuse uuringus makaakidel on nahakahjustusi täheldatud annuste ≥ 5 mg/kg/päevas kasutamisel. Kahjustuskoldeid paiknesid väljaulatuvatel kehaosadel (kätel, jalgadel, kõrvadel ja sabal). Annuse 5 mg/kg/päevas manustamisel (ligikaudu samaväärne inimesel saavutatava AUC ekspositsiooniga 100 mg annuse kasutamisel) täheldati ainult villide teket. Need olid pöörduvad hoolimata ravi jätkumisest ning ei olnud seotud patohistoloogiliste muutustega. Naha ketendust, irdumist, koorikuid ja haavandeid sabal koos vastavate patohistoloogiliste muutustega täheldati annuste ≥ 20 mg/kg/päevas puhul (ligikaudu 3 korda suurem inimesel saavutatavast AUC ekspositsioonist 100 mg annuse kasutamisel). Nekrootilisi koldeid sabal täheldati annuste ≥ 80 mg/kg/päevas kasutamisel. Nahakahjustused ei olnud pöörduvad ahvidel, kes said 160 mg/kg/ööpäevas 4-nädalase paranemisperioodi jooksul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba laktoos
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Magneesiumstearaat

6.2. Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3. Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/Alumiinium (PA/Al/PVC//Al) blister

Saadaval pakendites, mis sisaldavad 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 või 336 tabletti, ja hulgpakendis, mis sisaldab 336 (3 karpi 112 tabletiga) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

944917

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.07.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Oktoober 2018