

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dalmevin 50 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini.

INN. *Vildagliptinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: iga tablett sisaldab 48 mg laktoosi.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge kuni helekollane, ümmargune, lame, kaldservadega katmata tablett, mõlemad küljed siledad, läbimõõt 8 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

2. tüüpi suhkurtõve ravi täiskasvanutel.

Üksikravina

- 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 monoterapia maksimaalse talutava annusega ei ole saavutatud piisavat glükeemilist kontrolli;
- sulfonüüluureaga, kui sulfonüüluurea maksimaalse talutava annusega ei ole saavutatud piisavat glükeemilist kontrolli ning metformiin on vastunäidustuste või talumatuse tõttu sobimatu;
- tiasolidiindiooniga, kui ei ole saavutatud piisavat glükeemilist kontrolli ning tiasolidiindioon on sobiv.

Suukaudse kolmikravina kombinatsioonis

- sulfonüüluurea ja metformiiniga, kui dieet ja füüsiline koormus koos nende kahe ravimiga ei taga piisavat glükeemilist kontrolli.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Kui Dalmevin'i kasutatakse üksikravina, kombinatsioonis metformiiniga, kombinatsioonis tiasolidiindiooniga, kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga või kombinatsioonis insuliiniga (metformiiniga või ilma) on vildagliptiini soovitatav ööpäevane annus 100 mg, mida manustatakse 50 mg hommikul ja 50 mg õhtul.

Kui Dalmevin'i kasutatakse kaksikravina kombinatsioonis sulfonüüluureaga, on soovitatav vildagliptiini annus 50 mg üks kord ööpäevas, manustatuna hommikul. Nendel patsientidel ei olnud vildagliptiini 100 mg annus efektiivsem annusest 50 mg üks kord ööpäevas.

Sulfonüüluureaga kooskasutamisel võib kaaluda sulfonüüluurea väiksemat annust, et vähendada hüpoglükeemia riski.

Üle 100 mg annuste kasutamine ei ole soovitatav.

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

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

Lisainformatsioon patsientide erirühmade kohta

Eakad (vanus ≥ 65 aastat)

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Dalmevin'i ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel, kaasa arvatud patsientidel, kellel ravieelnealaniinaminotransferaasi (ALAT) või aspartaataminotransferaasi (ASAT) väärtus on $> 3x$ üle normivahemiku ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN) (vt ka lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Dalmevin'i ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel (< 18 aasta). Dalmevin'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel (< 18 aasta) ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt ka lõik 5.1).

Manustamisviis

Suukaudne

Dalmevin'i võib manustada koos toiduga või ilma (vt ka lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Vildagliptiin ei asenda insuliini insuliinravi vajavatel patsientidel. Dalmevin'i ei tohi kasutada I tüüpi suhkurtõvega patsientidel või diabeetilise ketoatsidoosi raviks.

Neerukahjustus

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

Maksakahjutus

Dalmevin'i ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel, kaasa arvatud patsientidel, kellel ravieelne ALAT või ASAT on > 3x üle ULN-i (vt ka lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksaensüümide jälgimine

Harvadel juhtudel on teatatud maksafunktsiooni häiretest (sh hepatiit). Sellistel juhtudel on patsiendid olnud üldjoontes asümptomaatilised ilma kliiniliste tagajärgedeta ja maksafunktsiooni testide tulemused on pärast ravi katkestamist normaliseerunud. Patsiendi testide lähteväärtuste teada saamiseks peavad enne vildagliptiiniga ravi alustamist olema tehtud maksafunktsiooni testid. Vildagliptiiniga ravi ajal tuleb jälgida maksafunktsiooni esimese aasta jooksul kolmekuuliste intervallidega ning seejärel perioodiliselt. Patsientidele, kellel leitakse maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, tehakse selle leiu kinnitamiseks teine maksafunktsiooni kontroll ning seejärel sagedased maksafunktsiooni testid kuni kõrvalekallete normaliseerumiseni. Kui püsib ASAT või ALAT aktiivsuse suurenemine kolm või enam korda üle ULN-i, on soovitatav vildagliptiini ravi lõpetada.

Patsiendid, kellel tekivad kollatõbi või teised nähud, mis viitavad maksafunktsiooni häiretele, peavad lõpetama vildagliptiini ravi.

Pärast vildagliptiini ravi lõpetamist ja maksafunktsiooni testide normaliseerumist ei tohi vildagliptiini ravi jätkata.

Südamepuudulikkus

Platseeboga võrreldud vildagliptiini kliinilises uuringus NYHA (*New York Heart Association*) I...III funktsionaalse klassi patsientidel ei ilmnenud vildagliptiin-ravi seost vasaku vatsakese funktsiooni muutusega ega eelneva südame paispuudulikkuse halvenemisega. Kliiniline kogemus on endiselt piiratud ja järeldusi ei saa teha NYHA III funktsionaalse klassi patsientide kohta, keda ravitakse vildagliptiiniga (vt lõik 5.1).

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

Naha kahjustused

Mittekliinilistes toksikoloogilistes uuringutes on teatatud uuringutes osalenud ahvide jäsemetel esinenud nahakahjustustest, sh villide teke ja haavandumine (vt lõik 5.3). Kuigi kliinilistes uuringutes ei täheldatud nahakahjustuste sageduse tõusu, puuduvad piisavad kogemused diabeetiliste nahakahjustustega patsientidega. Lisaks on turuletulekujärgselt teatatud villilistest ja ekfoliatiivsetest nahakahjustustest. Seetõttu on soovitatav rutiinse jälgimise käigus diabeediga patsiente jälgida nahakahjustuste suhtes, nagu villide teke või haavandumine.

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 vildagliptiini ravi uuesti alustada. Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kellel on varem olnud äge pankreatiit.

Hü poglükeemia

Sulfonüüluuread põhjustavad teadaolevalt hü poglükeemiat. Patsientidel, kes saavad vildagliptiini koos sulfonüüluureaga, võib olla risk hü poglükeemia tekkeks. Seetõttu võib kaaluda sulfonüüluurea väiksemat annust, et vähendada hü poglükeemia riski.

Abiained

Dalmevin sisaldab laktoosi.

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusesega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vildagliptiinil on madal 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 pioglitazoni, 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. Ent sihtrühmas ei ole see kindlaks tehtud.

Kombinatsioon amlodipiini, ramipriili, valsartaani või simvastatiiniga

Ravimite koostoimeuuringud 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 hüpopglükeemilist 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 Dalmevin'i kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas vildagliptiin eritub rinnapiima. Loomkatsetes eritus vildagliptiin loomade piima. Dalmevin'i ei tohi rinnaga toitmise ajal kasutada.

Fertiilsus

Uuringuid vildagliptiini 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 kontrolliga 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 monoterapiana ja 1520 patsienti said vildagliptiini 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.

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

Harvadel juhtudel on teatatud maksafunktsiooni häiretest (k.a hepatiit). Sellistel juhtudel on patsiendid olnud üldjoontes asümptomaatilised ilma kliiniliste tagajärgedeta ja maksafunktsiooni testide tulemused on pärast ravi katkestamist normaliseerunud. Kuni 24 nädalat kestnud kontrolliga monoterapia ja täiendava ravi uuringutes oli ≥ 3 korra 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%. Need transaminaaside tõusud olid üldjoontes asümptomaatilised, olemuselt mitteprogresseeruvad ja sellega ei kaasunud kolestaasi ega kollatõbe.

Harvadel juhtudel, kontrollgrupiga lähedase sagedusega, on vildagliptiini kasutamisel esinenud angioödeemi. Suurema sagedusega on angioödeemi juhtusid esinenud vildagliptiini manustamisel koos angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga (AKE inhibiitor). Enamikel kordadel oli tegemist kergekujuliste juhtudega, mis lahenesid ravi jätkamisega vildagliptiiniga.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Järgnevalt on loetletud iga manustamisviisi kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi, mida kirjeldati patsientidel, kes said topeltpeeuuringutes vildagliptiini monoterapiana ja täiendava ravina. Esinemissagedused on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kombinatsioon metformiiniga

Tabel 1. Kõrvaltoimed, mida kirjeldati topeltpeeuuringutes 100 mg vildagliptiini üks kord ööpäevas kombineeritult metformiiniga saanud patsientidel (N=208)

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

Rohkem kui 2 aastat kestnud kliinilistes uuringutes ei ilmnenud vildagliptiini lisamisel metformiinile täiendavaid ohutussignaale ega ettenägematu riskide.

Kombinatsioon sulfonüüluureaga

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

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga harv	Nasofarüngiit
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüpoglükeemia
Närvisüsteemi häired	Sage	Treemor
	Sage	Peavalu
	Sage	Pearinglus
	Sage	Asteenia
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Kõhukinnisus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

Kliinilistes uuringutes ei muutunud kehakaal algsega vildagliptiini annuse 50 mg ööpäevas lisamisel glimepiriidile (vastavalt -0,1 kg ja -0,4 kg vildagliptiini ja platseebo puhul).

Kombinatsioon tiasolidiindiooniga

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

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Kehakaalu tõus
	Aeg-ajalt	Hüpoglükeemia
Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Peavalu
	Aeg-ajalt	Asteenia
Vaskulaarsed häired	Sage	Perifeersed tursed

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

Kliinilistes uuringutes esines hüpoglükeemiat aeg-ajalt vildagliptiini + pioglitasoni saanud patsientidel (0,6%), kuid sageli platseebot + pioglitasoni saanud patsientidel (1,9%). Raskeid hüpoglükeemilisi episoode vildagliptiini gruppides kirjeldatud ei ole.

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

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

Monoteraapia

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

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga harv	Ülemiste hingamisteede infektsioonid
	Väga harv	Nasofarüngiit
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Hüpopglükeemia
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus
	Aeg-ajalt	Peavalu
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	Perifeersed tursed
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Kõhukinnisus
Lihaste, luustiku 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 hüpopglükeemiat aeg-ajalt, sellest teatati 0,4% patsientidel (7 patsiendil 1855-st), keda raviti 100 mg vildagliptiiniga ööpäevas, 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 100 mg vildagliptiini ööpäevas manustamisel monoteraapiana (vastavalt -0,3 kg ja -1,3 kg vildagliptiini ja platseebo puhul).

Kuni 2 aastat kestvates kliinilistes uuringutes ei ilmnenud vildagliptiini monoteraapia korral täiendavaid ohutussignaale ega ettenägematu riski.

Kombinatsioon metformiini ja sulfonüüluureaga

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

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüpopglükeemia
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus
	Sage	Treemor
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Hüperhidroos
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Asteenia

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõrvaltoimete tõttu ei olnud vildagliptiin + meformiin + glimepiriid ravirühmas ravi katkestamisi vs 0,6% platseebo + metformiin + glimepiriid rühmas.

Hüpopglükeemia esinemine oli mõlemas ravirühmas sage (5,1% vildagliptiin + metformiin + glimepiriid rühmas vs 1,9% platseebo + metformiin + glimepiriid rühmas). Vildagliptiini rühmas teatati ühest raskest hüpopglükeemia 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 patsientidel, kes said topeltpimedates uuringutes 100 mg vildagliptiini ööpäevas kombinatsioonis insuliiniga (metformiiniga või ilma) (N=371)

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Vere glükoositaseme langus
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
	Sage	Külmavärinad
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus
	Sage	Gastroösofageaalne reflukshaigus
	Aeg-ajalt	Kõhulahtisus
	Aeg-ajalt	Kõhupuhitus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

Hüpopglükeemia esinemine oli mõlemas ravirühmas sarnane (14,0% vildagliptiini rühmas vs 16,4% platseeborühmas). Vildagliptiini rühmas teatati rasket hüpopglükeemia juhtumist kahel patsiendil ja platseeborühmas 6 patsiendil.

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

Turuletulekujärgne kogemus

Tabel 7. Turuletulekujärgsed kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Seedetrakti häired	Teadmata	Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	Teadmata	Hepatiit (pöörduv pärast ravi katkestamist)
	Teadmata	Ebanormaalsed maksafunktsiooni testide tulemused (pöörduvad pärast ravi katkestamist)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Teadmata	Müalgia
Naha ja nahaaluskoeh kahjustused	Teadmata	Urtikaaria
	Teadmata	Eksfoliatiivsed ja villilised nahakahjustused, sh villiline 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.ravimiamet.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 vildagliptiini saanud tervetel isikutel. 400 mg kasutamisel täheldati kolme lihaskrampi juhtu ning üksikjuhtudel kergelt ja mööduvat paresteesiat, palavikku, turseid ning 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. Ravi vildagliptiiniga annuses 50...100 mg ööpäevas 2. tüüpi diabeediga patsientidel parandas märgatavalt beetarakkude funktsiooni näitajaid, sh HOMA-beeta (*Homeostasis Model Assessment-beeta*), proinsuliini/insuliini suhe ja beetarakkude vastus tihti valimisse võetud 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 langus.

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rohkem kui 2-aastase kestusega topeltpimedas platseebo- või aktiivse võrdlusravimi kontrolliga 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 mees- 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 patsiente oli ≥ 65 aasta vanused. 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 glükeemiline kontroll, kui seda kasutati monoteraapiana või kombinatsioonis metformiini, sulfonüüluurea ja tiasolidiindiooniga, mida näitas HbA1c kliiniliselt oluline vähenemine uuringu lõppedes algväärtusega võrreldes (vt tabel 8).

Kliinilistes uuringutes oli vildagliptiini toimel HbA1c vähenemise ulatus suurem patsientidel, kelle HbA1c algväärtus oli suurem.

52-nädalases topeltpimedas kontrolliga uuringus vähenes vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) toimel HbA1c algväärtus -1% võrreldes -1,6% langusega 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 kontrolliga uuringus oli vildagliptiin (50 mg kaks korda ööpäevas) võrreldav rosiglitasoniga (8 mg üks kord ööpäevas). HbA1c keskmine vähenemine oli -1,20% vildagliptiini ja -1,48% rosiglitasoni puhul patsientidel, kelle keskmine HbA1c algväärtus oli 8,7%. Rosiglitasoni saanud patsientidel suurenes keskmine kehakaal (+1,6 kg), samal ajal kui vildagliptiini saanud patsientidel ei esinenud kehakaalu suurenemist (-0,3 kg). Perifeersete tursete esinemissagedus oli vildagliptiini saanud patsientide hulgas madalam, kui rosiglitasoni saanud patsientide hulgas (vastavalt 2,1% ja 4,1%).

2 aastat kestnud kliinilises uuringus võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) gliklasiidiga (kuni 320 mg ööpäevas). Teise aasta lõpuks oli HbA1c langus keskmiselt -0,5% vildagliptiini korral ning 0,6% gliklasiidi korral, keskmisest HbA1c-st algväärtusega 8,6%. Statistilist samaväärsust ei saavutatud. Vildagliptiiniga kaasnes vähem hüpoglükeemilisi episoode (0,7%) kui gliklasiidiga (1,7%).

24-nädalases uuringus võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) pioglitasoniga (30 mg üks kord ööpäevas) patsientidel, kelle vere glükoosisisalduse kontroll ainult metformiiniga oli ebapiisav (keskmine ööpäevane annus: 2020 mg). Metformiinile lisatuna vähenes HbA1c, mille algväärtus oli 8,4%, vildagliptiini korral keskmiselt -0,9% ning pioglitasoni korral -1,0%. Keskmist kehakaalu 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 2. aastal: 4,6 mg) patsientidel, keda raviti metformiiniga (keskmine ööpäevane annus 1894 mg). 1 aasta pärast oli vildagliptiini lisamisel metformiinile HbA1c langus keskmiselt -0,4% ning glimepiriidi lisamisel metformiinile -0,5%, keskmisest HbA1c-st algväärtusega 7,3%. Vildagliptiini korral oli kehakaalu muutus -0,2 kg vs +1,6 kg glimepiriidi korral. Hüpoglükeemia esinemissagedus vildagliptiini grupis oli märkimisväärselt madalam (1,7%) kui glimepiriidi grupis (16,2%). Uuringu tulemusnäitajani jõudes (2 aasta lõpul) olid mõlemas ravigrupis HbA1c väärtused sarnased algväärtustega ning kehakaalu muutused ja hüpoglükeemia esinemissageduse erinevused jäid samaks.

52-nädalases uuringus võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) gliklasiidiga (keskmine ööpäevane annus: 229,5 mg) patsientidel, kellel metformiiniga puudus adekvaatne vere glükoosisisalduse kontroll (metformiini annuse algväärtus 1928 mg ööpäevas). Ühe aasta möödudes oli keskmine HbA1c väärtuse vähenemine uuringugrupis, kus metformiinile lisati juurde vildagliptiin, -0,81% (keskmine HbA1c algväärtus oli 8,4%) ning uuringugrupis, kus metformiinile lisati juurde gliklasiid, -0,85% (keskmine HbA1c 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 kehakaalu tõusuga gliklasiidi puhul.

24-nädalases uuringus hinnati varem ravi mittesaanud patsientidel algravina kasutamisel vildagliptiini ja metformiini (raviannust suurendati järk-järgult 50 mg/500 mg-ni kaks korda ööpäevas või 50 mg/1000 mg-ni kaks korda ööpäevas) fikseeritud annustega kombineeritud ravi efektiivsust. Vildagliptiin/metformiin 50 mg/1000 mg kaks korda ööpäevas alandas HbA1c 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 HbA1c keskmisest algväärtusest 8,6%. Uuringus osalejatel, kelle HbA1c algväärtus oli $\geq 10,0\%$, oli alanemine suurem.

24-nädalane, mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring viidi läbi hindamaks vildagliptiini 50 mg üks kord ööpäevas raviefekti 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 ööpäevane annus vastavalt 56 ühikut ja 51,6 ühikut). Mõõduka neerukahjustusega patsientidel alandas vildagliptiin märkimisväärselt HbA1c väärtust võrreldes platseeboga (erinevus -0,53%) keskmisest algväärtusest 7,9%. Raske neerukahjustusega patsientidel alandas vildagliptiin märkimisväärselt HbA1c väärtust võrreldes platseeboga (erinevus -0,56%) keskmisest algväärtusest 7,7%.

24-nädalane randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring viidi läbi 318 patsiendil hindamaks vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis metformiini (≥ 1500 mg ööpäevas) ja glimepiriidiga (≥ 4 mg ööpäevas). Vildagliptiin kombinatsioonis metformiini ja glimepiriidiga alandas platseeboga võrreldes märgatavalt HbA1c taset. Keskmine platseebokohandatud HbA1c taseme alanemine 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 ööpäevane annus 41 toimeühikut) koos samaaegse metformiini kasutamisega (N=276) või ilma (N=173). Vildagliptiin kombinatsioonis insuliiniga alandas võrreldes platseeboga märgatavalt HbA1c taset. Kogupopulatsioonis oli keskmine platseebokohandatud HbA1c alanemine -0,72%, võrreldes keskmise algväärtusega 8,8%.

Alarühmades, keda raviti insuliiniga koos samaaegse metformiini manustamisega või ilma, oli keskmine platseebokohandatud HbA1c taseme alanemine vastavalt -0,63% ja -0,84%. Hüpoglükeemia esinemine kogupopulatsioonis 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 RÜ ööpäevas) saavutatud adekvaatset kontrolli, oli vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) lisamisel insuliinile keskmine HbA1c taseme alanemine statistiliselt oluliselt suurem kui platseebot lisamisel insuliinile (0,5% vs 0,2%). Hüpoglükeemia 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 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 tasakaalustatud. 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 HbA1c taset võrreldes platseeboga (erinevus 0,6%) keskmisest algväärtusest 7,8%. NYHA III funktsionaalses klassis oli HbA1c taseme langus võrreldes platseeboga väiksem (erinevus 0,3%), kuigi järelduse tegemiseks oli see patsientide rühm liiga väike (N=44). Hüpoglükeemia esinemissagedus üldpopulatsioonis oli vildagliptiini ja platseeborühmas vastavalt 4,7% ja 5,6%.

Kardiovaskulaarne risk

Viidi läbi sõltumatult ja prospektiivselt hinnatud kardiovaskulaarsete sündmuste riski metaanalüüs, mis hõlmas 37 III ja IV faasi monoterapia ning kombinatsioonravi kliinilist uuringut kestusega kuni 2 aastat (ravimiga kokkupuute keskmine aeg vildagliptiini puhul 50 nädalat ja võrdlusravimi puhul 49

nädalat) ja analüüs näitas, et vildagliptiin võrreldes võrdlusraviga ei tõsta kardiovaskulaarset riski. Olulise kardiovaskulaarse sündmuse, sealhulgas äge müokardi infarkt, insult või kardiovaskulaarne surm, liit-tulemusnäitaja oli vildagliptiinil sarnane võrreldes kombineeritud aktiivse võrdlusravimi ja platseeboga [Mantel–Haenszel (M-H) riski suhe 0,82 (95% CI 0,61...1,11)]. Oluline kardiovaskulaarne sündmus esines 83 patsiendil 9599-st (0,86%), keda raviti vildagliptiiniga, ning 85 patsiendil 7102-st (1,20%), kes said võrdlusravi. Olulise kardiovaskulaarse sündmuse üksikute komponentide hindamisel ei täheldatud riski suurenemist (sarnane M-H riski suhe). Südamepuudulikkuse kinnitatud juhtudest ehk haiglaravi vajanud või esmastest südamepuudulikkuse juhtudest teatati 41 (0,43%) vildagliptiiniga ravitud patsiendil ning 32 (0,45%) võrdlusravi saanud patsiendil, M-H riski suhe 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)

Monoterapia platseebokontrolliga uuringud	Keskmine HbA1c (%) algväärtus	HbA1c keskmine muutus algväärtusest (%) 24. nädalal	HbA1c 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	Keskmine HbA1c (%) algväärtus	HbA1c keskmine muutus algväärtusest (%) 24. nädalal	HbA1c platseebo järgi korrigeeritud keskmine muutus (%) 24. nädalal (95%CI)
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 + metformiin + glimepiriid (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)

*p<0,05 võrreldes platseebo + võrdlusravimiga

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama vildagliptiiniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta 2. 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 vildagliptiini 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 eliminatsioonitee inimestel (69% annusest). Põhimetaboliit (LAY 151) on farmakoloogiliselt inaktiivne ja tekib tsüanorühma hüdrolüüsil (57% annusest), millele järgnevad glükuroniid (BQS867) ja amiidi hüdrolüüsi produktid (4% annusest). *In vitro* andmed inimese neeru mikrosoomidel 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 olulisel määral CYP 450 ensüümide kaudu. 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 plasma üldkliirens ja renaalne kliirens vastavalt 41 ja 13 l/h. Keskmine 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.

Patsientide erirühmad

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 (≥ 70-aastased) suurenes vildagliptiini (100 mg üks kord ööpäevas) üldine ekspositsioon 32% ning maksimaalne plasmakontsentratsioon 18% noorte tervete isikutega (18...40-aastased) võrreldes. Neid muutusi ei loeta siiski 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

kreatiniini 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 ekspositsioon on sarnane nagu raske neerukahjustusega patsientidel. LAY151 kontsentratsioonid olid ligikaudu 2...3 korda kõrgemad kui raske neerukahjustusega patsientidel.

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

Etniline kuuluvus

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Rottidel ja hiirtel täheldati vahu-alveolaarmakrofaagide kuhjumist kopsudes. Toimetava annuse 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. Toimetava annust kindlaks ei tehtud.

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

Fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus rottidel ei ilmnenud vildagliptiinist tingitud viljakuse langust, reproduktiivsuse või varajase embrüonaalse arengu häireid. Rottidel ja küülikutel uuriti embrüo/loote toksilisust. Lainjate roiete suuremat esinemissagedust täheldati rottidel seoses emaslooma kehakaalu langusega toimetava annuse 75 mg/kg puhul (10-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon). Küülikutel täheldati arengupeatusele viitavat loote madalat kehakaalu ja skeleti muutusi ainult emaslooma raske mürgistuse korral toimetava 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 mõõduv kehakaalu langus ja vähenenud motoorne aktiivsus F_1 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 toimetava 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 ööpäevas kasutamisel. Kahjustuskolded paiknesid väljaulatuvatel kehaosadel (käed, jalad, kõrvad ja saba). Annuse 5 mg/kg ööpäevas 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 kestendust, irdumist, koorikuid ja haavandeid sabal koos vastavate patohistoloogiliste muutustega täheldati annuste ≥ 20 mg/kg ööpäevas puhul (ligikaudu 3 korda suurem inimesel saavutatavast AUC ekspositsioonist 100 mg annuse kasutamisel). Nekrootilisi koldeid sabal täheldati annuste ≥ 80 mg/kg ööpäevas kasutamisel. Nahakahjustused ei olnud pöörduvad ahvidel, kes said 160 mg/kg ööpäevas 4-nädalase paranemisperioodi jooksul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Veevaba laktoos
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karbid sisaldavad 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 või 336 tabletti Alu-Alu (PA/Alu/PVC – Alu) blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medochemie Ltd,
1-10 Constantinoupoleos Street,
3011 Limassol,
Küpros

8. MÜÜGILOA NUMBER

947617

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.09.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

august 2019