

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DALTEX 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
DALTEX 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

50 mg/850 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 660 mg metformiinile).

50 mg/1000 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 780 mg metformiinile).

INN. *Vildagliptinum, metforminum.*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

50 mg/850 mg: Kollane, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, millel on kaldservad, sile välispind mõlemal küljel ja mõõdud ligikaudu 20,7 x 8,8 mm.

50 mg/1000 mg: Tumekollane, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, millel on kaldservad, sile välispind mõlemal küljel ja mõõdud ligikaudu 21,3 x 10,1 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

2.tüüpi diabeedi ravi täiskasvanutel:

- kui ainult suukaudse metformiini maksimaalse talutava annusega ei ole saavutatud piisavat glükeemilist kontrolli või kes juba saavad vildagliptiini ja metformiini kombinatsiooni eraldi tablettidena.
- kombinatsioonis sulfonüüluureaga (nt kolmikravi) lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele, kui metformiini ja sulfonüüluureaga ei ole saavutatud piisavat kontrolli.
- glükeemilise kontrolli parandamine kolmikravis koos insuliiniga, lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele, kui stabiilses annuses insuliin ja metformiin üksinda ei taga piisavat glükeemilist kontrolli.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud patsiendid (GFR \geq 90 ml/min)

DALTEX'i annus hüperglükeemiavastases ravis tuleb määrata individuaalselt sõltuvalt patsiendi praegusest raviskeemist, efektiivsusest ja talutavusest ning see ei tohi ületada soovitatavat ööpäevast vildagliptiini annust 100 mg. Ravi DALTEX'iga võib alustada kas 50 mg/850 mg või 50 mg/1000 mg tabletitugevusega kaks korda ööpäevas, üks tablett hommikul ja teine õhtul.

- Patsiendid, kellel monoteraapia metformiini maksimaalse annusega ei taga adekvaatset kontrolli: Ravi DALTEX'iga tuleb alustada vildagliptiini annusega 50 mg kaks korda ööpäevas (kokku 100 mg ööpäevas) koos juba võetava metformiini annusega.
- Patsiendid, kes lähevad üle vildagliptiini ja metformiini eraldi tablettidena kasutamisel: ravi DALTEX'iga tuleb alustada vildagliptiini ja metformiini juba võetavate annustega.
- Patsiendid, kellel kaksikkombinatsioon metformiini ja sulfonüüluureaga ei taga adekvaatset kontrolli: DALTEX'i annus peab vastama vildagliptiini annusele 50 mg kaks korda ööpäevas (kokku 100 mg ööpäevas) ja metformiini annusele, mis on sarnane juba võetavaga. DALTEX'i ja sulfonüüluurea kooskasutamisel tuleks kaaluda sulfonüüluurea väiksemat annust, et vähendada hü poglükeemia riski.
- Patsiendid, kellel kaksikkombinatsioon insuliini ja maksimaalse talutava metformiini annusega ei taga adekvaatset kontrolli: DALTEX'i annus peab vastama vildagliptiini annusele 50 mg kaks korda ööpäevas (kokku 100 mg ööpäevas) ja metformiini annusele, mis on sama juba võetavaga.

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

Patsientide erirühmad

Eakad (vanus ≥ 65 aastat)

Kuna metformiin eritub neerude kaudu ning eakatel patsientidel esineb sageli neerufunktsiooni langust, tuleb DALTEX'i kasutataval eakatel patsientidel regulaarselt kontrollida neerufunktsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Enne ravi alustamist metformiini sisaldavate ravimitega tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) ja edaspidi vähemalt üks kord aastas. Patsientidel, kellel esineb suurenenud risk neerukahjustuse progresseerumiseks, samuti eakatel, tuleb neerufunktsiooni hinnata sagedamini, nt iga 3...6 kuu järel.

Metformiini maksimaalne ööpäevane annus tuleb eelistatult jagada 2...3 annuseks. Patsientidel, kelle GFR on alla 60 ml/min, tuleb enne ravi alustamist metformiiniga üle vaadata riskitegurid, mis võivad suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik 4.4).

Kui puudub DALTEX'i sobiv tugevus, tuleb fikseeritud annuse kombinatsioonravimi asemel kasutada eraldi toimeaineid.

GFR ml/min	Metformiin	Vildagliptiin
60...89	Maksimaalne ööpäevane annus on 3000 mg. Halveneva neerufunktsiooni korral võib kaaluda annuse vähendamist.	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
45...59	Maksimaalne ööpäevane annus on 2000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Maksimaalne ööpäevane annus on 50 mg
30...44	Maksimaalne ööpäevane annus on 1000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	
<30	Metformiin on vastunäidustatud	

Maksakahjustus

DALTEX'it ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel, kaasa arvatud nendel patsientidel, kellel ravieelnealaniinaminotransferaasi (ALAT) või aspartaatinotransferaasi (ASAT) väärtus on $>3x$ üle normivahemiku ülempiiri (ULN) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.8).

Lapsed

DALTEX'it ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel (vanus < 18 aasta). Vildagliptiini/metformiini ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel (vanus < 18 aasta) ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

DALTEX'i võtmine koos toiduga või vahetult pärast sööki võib vähendada metformiiniga seotud seedetrakti kõrvaltoimete esinemist (vt ka lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes
- Igat tüüpi äge metaboolne atsidoos (nt laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos)
- Diabeetiline prekooma
- Raske neerupuudulikkus (GFR < 30 ml/min) (vt lõik 4.4)
- Ägedad seisundid, mis võivad mõjutada neerufunktsiooni, nt:
 - dehüdratsioon,
 - raske infektsioon,
 - šokk,
 - jodeeritud kontrastainete intravaskulaarne manustamine (vt lõik 4.4).
- Äge või krooniline haigus, mis võib põhjustada kudede hüpoksiat, nt:
 - südame- või hingamispuudulikkus,
 - hiljuti põetud müokardiinfarkt,
 - šokk.
- Maksakahjustus (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8)
- Äge alkoholimürgistus, alkoholism
- Imetamine (vt lõik 4.6)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

DALTEX ei asenda insuliini insuliinravi vajavatel patsientidel ning seda ei tohi kasutada I tüüpi suhkurtõvega patsientidel.

Laktatsidoos

Laktatsidoos on väga harv, kuid tõsine ainevahetuslik tüsistus, mis võib kõige sagedamini ilmnedas neerufunktsiooni ägeda halvenemise, kardiorespiratoorse haiguse või sepsise korral. Neerufunktsiooni ägedal halvenemisel metformiin kuhjub ja suureneb laktatsidoosi tekkerisk.

Dehüdratsiooni korral (raske kõhulahtisus või oksendamise, palavik või vähenenud vedeliku tarbimine) tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada ja soovitatav on pidada nõu arstiga.

Metformiinravi saavatel patsientidel tuleb ravi neerufunktsiooni tugevalt mõjutavate ravimitega (nt antihüpertensiivsed ravimid, diureetikumid ja MSPVA-d) alustada ettevaatusega. Teisteks riskiteguriteks, mis võivad põhjustada laktatsidoosi teket, on liigne alkoholi tarbimine, maksapuudulikkus, ebapiisavalt kontrollitud diabeet, ketoos, pikaajaline paastumine ja mis tahes hüpoksiaga seotud haigusseisundid, samuti teiste laktatsidoosi tekitada võivate ravimite samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Patsiente/hooldajaid tuleb teavitada laktatsidoosi tekkeriskist. Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, lihaskrambid, asteenia ja hüpotermia, millele järgneb kooma. Nende sümptomite tekkekahtluse korral peab patsient ravi katkestama ja pöörduma viivitamatult arsti poole. Diagnostilise tähendusega laboratoorses tulemuses on vere pH vähenemine (< 7,35), plasma laktaadisalduse suurenemine (> 5 mmol/l), suurenenud anioonivaegus ja laktaadi/püruvaadi suhe.

Jodeeritud kontrastaine manustamine

Jodeeritud kontrastaine intravaskulaarne manustamine võib viia kontrastaine indutseeritud nefropaatia tekkeni, mille tulemusel metformiin kuhjub ja seega suureneb laktatsidoosi risk. Selliste uuringute puhul tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.5.

Neerufunktsioon

Enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR), vt lõik 4.2. Metformiin on vastunäidustatud patsientidele, kellel GFR on alla 30 ml/min ning ravi tuleb ajutiselt katkestada neerufunktsiooni mõjutavate seisundite tekkimisel, vt lõik 4.3.

Maksakahjustus

DALTEX'i ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel, kaasa arvatud nendel patsientidel, kellel ravieelne ALAT või ASAT on > 3x üle ULN-i (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.8).

Maksaensüümide jälgimine

Harvadel juhtudel on teatatud vildagliptiini saanud patsientidel 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 DALTEX'iga peavad tehtud olema maksafunktsiooni testid, et oleks teada patsiendi testide lähteväärtused. Ravi ajal DALTEX'iga 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 DALTEX'i ravi lõpetada. Patsiendid, kellel on kollatõbi või teised nähud, mis viitavad maksa väärtalitlusele, peavad lõpetama DALTEX'i-ravi.

Pärast DALTEX-ravi lõpetamist ja maksafunktsiooni testide normaliseerumist, ei tohi ravi DALTEX-iga jätkata.

Nahakahjustused

Mittekliinilistes toksikoloogilistes uuringutes on vildagliptiini kasutamisel kirjeldatud nahakahjustusi (sh vilde ja haavandeid) ahvide jäsemel (vt lõik 5.3). Kuigi kliinilistes uuringutes ei täheldatud nahakahjustuste suurenenud esinemissagedust, on ravimi kasutamise kogemus diabeetiliste nahakahjustustega patsientidel vähene. Lisaks on teatatud villilistest ja eksofoliativsetest nahakahjustustest. Seetõttu soovatakse diabeedihäigeid jälgida nahakahjustuste (villide või haavandite) tekke 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 vildagliptiin-ravi uuesti alustada. Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kellel on varem olnud äge pankreatiit.

Hüpoplükeemia

Sulfonüüluuread põhjustavad teadaolevalt hüpoplükeemiat. Patsientidel, kes saavad vildagliptiini koos sulfonüüluureaga, võib olla risk hüpoplükeemia tekkeks. Seetõttu võiks kaaluda sulfonüüluurea väiksemat annust, et vähendada hüpoplükeemia riski.

Operatsioonid

Ravi metformiiniga peab katkestama, kui operatsiooniks kasutatakse üld-, spinaal- või epiduraalanesteesiat. Ravi võib uuesti alustada mitte varem kui 48 tundi pärast operatsiooni või toidu suukaudse manustamisega taas alustamist ning eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vildagliptiini/metformiiniga ei ole nõuetekohaseid koostoimeuuringuid läbi viidud. Järgnev informatsioon kajastab üksikute toimeainete kohta saadud andmeid.

Vildagliptiin

Vildagliptiinil on madal potentsiaal koostoimete tekkeks samaaegselt manustatud ravimitega. Kuna vildagliptiin ei ole tsütokroom P(CYP) 450 ensüümide substraat ning ei inhibeeri ega indutseeri CYP450 ensüüme, ei ole tõenäoline koostoimete teke toimeainetega, mis on nende ensüümide substraadid, inhibiitorid või indutseerijad.

Vildagliptiiniga kombinatsioonis suukaudsete diabeediravimitega (pioglitason, metformiin ja glihuriid) läbi viidud uuringute tulemused ei ole sihtgrupis näidanud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.

Ravimite koostoimeuuringud digoksiini (P-glükoproteiini substraat) ja varfariiniga (CYP2C9 substraat) tervetel isikutel ei ole näidanud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid pärast vildagliptiini samaaegset manustamist.

Ravimite koostoimeuuringud tervetel isikutel on läbi viidud amlodipiini, ramipriili, valsartaani ja simvastatiiniga. Nendes uuringutes ei täheldatud pärast vildagliptiiniga koosmanustamist kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid. Ent sihtrühmas ei ole see kindlaks tehtud.

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 hüpoplükeemilist toimet vähendada teatud toimeained, sealhulgas tiasiidid, glükokortikosteroidid, kilpnäärmeravimid ja sümpatomimeetikumid.

Metformiin

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Alkohol

Alkoholimürgistus on seotud laktatsidoosi suurenenud riskiga, eriti paastumise, alatoitumise või maksakahjustuse korral.

Jodeeritud kontrastaine

Röntgenuuringute puhul tuleb metformiini kasutamine katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Katioonaktiivsed ravimid

Katioonaktiivsetel ravimidel, mis erituvad tubulaarsekretsiooni teel (nt tsimetidiin), võib olla koostoimeid metformiiniga, konkureerides ühise tubulaartransportsüsteemi pärast, põhjustades metformiini eliminatsiooni aeglustumist, mis omakorda võib suurendada laktatsidoosi riski. Tervete vabatahtlikega läbiviidud uuring näitas, et tsimetidiini annuse 400 mg kaks korda ööpäevas toimet suurenes metformiini süsteemne ekspositsioon (AUC) 50%. Seetõttu peab hoolikalt jälgima veresuhkru taset ning kaaluma annuse korrigeerimist soovitatava annusevahemiku piirides ja diabeedi ravi muutmist, kui samaaegselt manustatakse tubulaarsekretsiooni teel elimineeruvaid katioonaktiivseid ravimeid (vt lõik 4.4).

Kombinatsioonid, mis nõuavad ettevaatust

Mõned ravimid võivad avaldada neerufunktsioonile mittesoovivat toimet ning seega suurendada laktatsidoosi riski, nt MSPVA-d, sh selektiivsed tsüklo-oksügenaas (COX) II inhibiitorid, AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid ja diureetikumid, eriti lingüidiureetikumid.

Kasutades neid ravimeid kombinatsioonis metformiiniga, on vajalik hoolikas neerufunktsiooni jälgimine.

Glükokortikosteroidid, beeta-2-adrenomimeetikumid ja diureetikumid omavad nn sisemist hüperglükeemilist aktiivsust. Patsienti tuleb sellest teavitada, samuti tuleb sagedamini kontrollida veresuhkru taset, eriti ravi alguses. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga või pärast selle ärajätmist DALTEX'i annust korrigeerida.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite toimel võib langeda veresuhkru tase. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga või pärast selle ärajätmist antihüperglükeemilise ravimi annust korrigeerida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Vildagliptiini/metformiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Vildagliptiini loomkatsed on näidanud suurte annuste kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Metformiini loomkatsed ei ole näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Vildagliptiini ja metformiiniga läbiviidud loomkatsetes ei ole leitud teratogeensuse ilminguid, kuid emasloomale toksilistel annustel on olnud toksiline toime lootele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. DALTEX'it ei tohi kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Loomkatsed on näidanud, et nii metformiin kui vildagliptiin erituvad rinnapiima. Ei ole teada, kas vildagliptiin eritub rinnapiima, kuid metformiin eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Kuna metformiin võib vastündinul põhjustada hüperglükeemiat ja inimkatsete tulemused vildagliptiini kohta puuduvad, ei tohi DALTEX'it rinnaga toitmise ajal kasutada (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Uuringuid DALTEX'i toime kohta inimese fertiilsusele ei ole läbi viidud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Vildagliptiini/metformiiniga ei ole kliinilisi ravimuuringu läbi viidud. Samas on tõestatud vildagliptiini/metformiini bioekvivalentsus koosmanustatud vildagliptiini ja metformiiniga (vt lõik 5.2). Siin esitatud andmed on saadud vildagliptiini ja metformiini koosmanustamisel, kus vildagliptiin lisati metformiinravile. Metformiini lisamise kohta vildagliptiinravile ei ole uuringuid läbi viidud.

Ohutusprofiili kokkuvõte

Enamus 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 vildagliptiini saanud patsientidel maksafunktsiooni häiretest (kaasa arvatud hepatiit). Sellistel juhtudel on patsiendid olnud üldjoontes asümptomaatilised ilma kliiniliste tagajärgedeta ja maksafunktsioon on peale ravi katkestamist taas 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.

Vildagliptiini kasutamisel on harva kirjeldatud angioödeemi juhtusid, mille esinemissagedus oli sarnane kontrollisikutega. Suuremat esinemissagedust kirjeldati juhul, kui vildagliptiini manustati kombinatsioonis AKE inhibiitoriga. Enamik juhtusid olid kerged ning taandusid vildagliptiinravi jätkumisel.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Järgnevalt on organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi loetletud kõrvaltoimed, mida kirjeldati patsientidel, kes said topeltpimeuuringutes vildagliptiini monoterapia ja täiendava ravimina. Tabelis 5 loetletud kõrvaltoimed on saadud Euroopa Liidus registreeritud metformiini ravimi omaduste kokkuvõttest. 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 ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed, mida kirjeldati topeltpimeuuringutes patsientidel, kes said vildagliptiini 100 mg ööpäevas täiendava ravimina lisaks metformiinile võrreldes platseebo pluss metformiini kasutamisega (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

Kontrolliga kliinilistes uuringutes, kus kasutati vildagliptiini 100 mg ööpäevas kombinatsioonis metformiiniga, ei täheldatud kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamist vildagliptiini 100 mg ööpäevas pluss metformiini ega platseebo pluss metformiini ravirühmades.

Kliinilistes uuringutes esines hüpoglükeemiat sageli patsientidel, kes said vildagliptiini kombinatsioonis metformiiniga (1%) ja aeg-ajalt patsientidel, kes said platseebot + metformiini (0,4%). Vildagliptiini rühmades tõsiseid hüpoglükeemia episoodide ei kirjeldatud.

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud kehakaalu muutust algväärtusest, kui vildagliptiin annuses 100 mg ööpäevas lisati metformiinravile (+0,2 kg ja -1,0 kg vastavalt vildagliptiini ja platseebo puhul).

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

Kombinatsioon sulfonüüluureaga

Tabel 2. Kõrvaltoimed, mida kirjeldati patsientidel, kes said vildagliptiini 50 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluurega (N=157)

Ainevahetuse- ja toitumishäired	
Sage	Hüpoglükeemia
Närvisüsteemi häired	
Sage	Pearinglus, treemor
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Liighigistamine
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 tõsisest hüpopglükeemia juhtumist.

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

Kombintsioon insuliiniga

Tabel 3. Kõrvaltoimed, mida kirjeldati patsientidel, kes said topeltpimedates uuringutes vildagliptiini 100 mg ööpäevas kombinatsioonis insuliiniga (metformiiniga või ilma) (N=371)

Ainevahetuse- ja toitumishäired	
Sage	Veresuhkru taseme langus
Närvissüsteemi häired	
Sage	Peavalu, külmavärinad
Seedetrakti häired	
Sage	Iiveldus, gastroösofageaalne reflukshaigus
Aeg-ajalt	Kõhulahtisus, kõhupuhitus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kontrolliga 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.

Hüpopglükeemia esinemine oli mõlemas ravirühmas sarnane (14,0% vildagliptiini rühmas vs 16,4% platseeborühmas). Vildagliptiini rühmas teatati tõsisest 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).

Lisainformatsioon fikseeritud kombinatsiooni üksikute toimeainete kohta

Vildagliptiin

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

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga harv	Ülemiste hingamisteede infektsioon
Väga harv	Nasofarüingit
Ainevahetuse- ja toitumishäired	
Aeg-ajalt	Hüpopglükeemia
Närvissüsteemi häired	
Sage	Pearinglus
Aeg-ajalt	Peavalu
Vaskulaarsed häired	
Aeg-ajalt	Perifeerne turse
Seedetrakti häired	
Aeg-ajalt	Kõhukinnisus

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt Liigesvalu

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kontrollitud monoterapia uuringutes ei olnud kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise sagedus suurem vildagliptiini annuses 100 mg ööpäevas (0,3%) kui platseebot (0,6%) või võrdlusravimeid (0,5%) saanud patsientidel.

Kontrolliga monoterapia võrdlusuuringutes esines aeg-ajalt hüpoglükeemiat. Sellest teatati 0,4% (7/1855) vildagliptiini 100 mg ööpäevas saanud patsientidest ning 0,2% (2/1082) aktiivset võrdlusravimit või platseebot saanud patsientidest. Tõsiseid ega raskeid juhtusid ei täheldatud.

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud kehakaalu muutust algväärtusest vildagliptiini manustamisel annuses 100 mg ööpäevas (-0,3 kg ja -1,3 kg vastavalt vildagliptiini ja platseebo puhul).

Kuni 2 aastat kestnud kliinilistes uuringutes ei ilmnenud vildagliptiini monoterapia korral täiendavaid ohusignaale ega ettenägematuid riske.

Metformiin**Tabel 5. Metformiini kõrvaltoimed****Ainevahetuse- ja toitumishäired**Väga harv B₁₂-vitamiini vähenenud imendumine ja laktatsidoos***Närvisüsteemi häired**

Sage Metallimaitse suus

Seedetrakti häired

Väga kurb Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja isutus

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv Kõrvalekalded maksafunktsiooni testides või hepatiit**

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv Nahareaktsioonid, nagu erüteem, pruritus ja urtikaaria

* B₁₂-vitamiini imendumise vähenemist koos vitamiini sisalduse vähenemisega seerumis on väga harva kirjeldatud patsientidel, kes saavad pikaajalist ravi metformiiniga. Selle etioloogiaga tuleb arvestada juhul, kui patsiendil esineb megaloblastiline aneemia.

** Üksikjuhtudel on kirjeldatud kõrvalekaldeid maksafunktsiooni testides või hepatiiti, mis taanduvad pärast metformiinravi lõpetamist.

Ravi alustamisel esineb kõige sagedamini seedetrakti kõrvaltoimeid, mis enamikel juhtudel taanduvad iseeneslikult. Nende vältimiseks soovitatakse metformiini võtta kaheks väiksemaks annuseks jagatuna söögi ajal või pärast sööki. Seedetrakti kõrvaltoimeid võib aidata vähendada ka annuse aeglane suurendamine.

Turuletulekujärgne kogemus**Tabel 6. Turuletulekujärgsed 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 sealhulgas 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.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Vildagliptiini/metformiini üleannustamise kohta andmed puuduvad.

Vildagliptiin

Andmed vildagliptiini üleannustamise kohta on vähesed.

Sümptomid

Andmed vildagliptiini üleannustamise tõenäoliste sümptomite kohta saadi suureneva annuse talutavuse uuringust 10 päeva vältel vildagliptiini saanud tervetel isikutel. 400 mg kasutamisel täheldati kolme lihasvalu juhtu ning üksikjuhtudel kerget ja mööduvat paresteesiat, palavikku, turseid ja lipaasisalduse mööduvat suurenemist. 600 mg kasutamisel tekkis ühel isikul käte ja jalgade turse ning kreatiinfosfokinaasi (KFK), 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.

Metformiin

Metformiini suur üleannustamine (või kui esineb kaasuv laktatsidoosi risk) võib viia laktatsidoosi tekkeni, mis on erakorralist ravi vajav raske seisund ja vajab haiglaravi.

Ravi

Metformiin on kõige efektiivsemalt eemaldatav hemodialüüsi teel. Siiski ei ole vildagliptiin eemaldatav hemodialüüsi teel, kuigi hüdrolüüsil tekkiv põhimetaboliit (LAY 151) on eemaldatav hemodialüüsi teel. Soovitav on toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Diabeediravimid, suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid, ATC-kood: A10BD08

Toimemehhanism

DALTEX sisaldab kahte antihüperglükeemilise toimega ravimit, millel on teineteist täiendav toimemehhanism veresuhkru taseme langetamisel 2. tüüpi diabeediga patsientidel: pankrease saarekeste stimulaatorite rühma kuuluv vildagliptiin ja biguaanide rühma ravim metformiinvesinikkloriid.

Vildagliptiin, mis kuulub pankrease saarekeste stimulaatorite rühma, on tugevatoimeline ja selektiivne dipeptidüldipeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitor. Metformiini põhitoe seisneb endogeense glükoosi produktsiooni vähendamises maksas.

Farmakodünaamilised toimed

Vildagliptiin

Vildagliptiin inhibeerib dipeptidüldipeptidaas-4 (DPP-4) ensüümi, mis tagab inkretiinhormoonide GLP-1 (glükagoonitaoline peptiid 1) ja GIP (glükoos-sõltuv insulintroopne polüpeptiid) lammutamise.

Vildagliptiini manustamise tulemuseks on DPP-4 aktiivsuse kiire ja täielik inhibeerimine, mille tulemusena suureneb inkretiinhormoonide GLP-1 ja GIP endogeenne sisaldus tühja kõhuga ja söömisjärgelt.

Suurendades nende inkretiinhormoonide endogeenset sisaldust, suurendab vildagliptiin beetarakkude tundlikkust glükoosi suhtes, mille tulemusena paraneb glükoosist sõltuv insuliini sekretsioon. 2. tüüpi diabeediga patsientide ravi vildagliptiiniga annuses 50...100 mg ööpäevas viis beetarakkude funktsiooni näitajate, sh HOMA-beeta (*Homeostasis Model Assessment-beeta*), proinsuliini ja insuliini suhte ning beetarakkude reaktiivsuse näitajate olulise paranemiseni standardeine järgelt. Mittediabeetikutel (normaalse veresuhkru tasemega 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 veresuhkru sisalduse langus.

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

Metformiin

Metformiin on antihüperglükeemilise toimega biguaanid, mis langetab nii basaalsel kui einejärgset vere glükoosisisaldust. Metformiin ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ning seetõttu ei põhjusta ka hüperglükeemiat või kehakaalu tõusu.

Metformiini vere glükoosisisaldust langetav toime avaldub kolme toimemehhanismi kaudu:

- vähendab glükoosi produktsiooni maksas glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi pärssimise teel;
- suurendades mõõdukalt lihaskoe insuliinitundlikkust, parandab glükoosi perifeerset omastamist ja utiliseerimist;
- aeglustab glükoosi imendumist seedetraktist.

Metformiin stimuleerib intratsellulaarset glükogeeni sünteesi, avaldades toimet glükogeensüntaasile. Metformiin suurendab spetsiifiliste membraani glükoosikandurite (GLUT-1 ja GLUT-2) transpordivõimet.

Sõltumatult veresuhkru sisaldust langetavast toimest on metformiinil soodne toime lipiidide ainevahetusele. Seda on demonstreeritud raviannuste kasutamisel keskmise kestusega või pikaajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes: metformiin alandab vere üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja triglütseriidide taset.

Prospektiivses randomiseeritud uuringus UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) leidis tõestust efektiivse veresuhkru kontrolli pikaajaline kasu 2. tüüpi diabeedi korral. Metformiiniga ravitud ülekaaluliste patsientide (kui ainult dieet ei osutunud piisavaks) ravitulemuste analüüs näitas järgmist:

- diabeedi tüsistuste absoluutne risk vähenes oluliselt metformiini rühmas (29,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieedi (43,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p=0,0023$) ning sulfonüüluurea kombinatsioon- ja insuliini monoterapia rühmadega (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p=0,0034$);
- diabeediga seotud suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p=0,017$);
- üldise suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta võrreldes ainult dieedi (20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p=0,011$) ning

sulfonüüluurea kombinatsioon- ja insuliini monoterapia rühmadega (18,9 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p=0,021$);

- müokardiinfarkti absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p=0,01$).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Vildagliptiini lisamine patsientide raviskeemi, kes ei olnud metformiini monoterapia kasutamisel saavutanud veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist, viis 6-kuulise ravi järgselt HbA1c sisalduse täiendava statistiliselt olulise keskmise vähenemiseni võrreldes platseeboga (gruppidevaheline erinevus $-0,7\% \dots -1,1\%$ vastavalt vildagliptiini 50 mg ja 100 mg puhul). Patsientide protsent, kes saavutasid HbA1c languse $\geq 0,7\%$ algväärtusest, oli statistiliselt oluliselt suurem nii vildagliptiini kui vildagliptiini pluss metformiini rühmades (vastavalt 46% ja 60%) võrreldes metformiini pluss platseebo rühmaga (20%).

24-nädalases uuringus võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) pioglitazoniga (30 mg üks kord ööpäevas) patsientidel, kelle glükeemiline 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 pioglitazoni korral $-1,0\%$. Keskmist kaalu suurenemist ($+1,9$ kg) täheldati metformiini koos pioglitazoniga 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. Hüpopglükeemia esinemissagedus vildagliptiini grupis oli märkimisväärselt madalam (1,7%) kui glimepiriidi grupis (16,2%). Uuringu tulemusnäitajani jõudes (2 aastat) olid mõlemas ravigrupis HbA1c väärtused sarnased algväärtustega ning kehakaalu muutused ja hüpopglükeemia 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 HbA1c (glükeeritud hemoglobiini) väärtuse vähenemine uuringugrupis, kus metformiinile lisati juurde vildagliptiini, $-0,81\%$ (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 kaalutõusuga gliklasiidi puhul.

24-nädalases uuringus hinnati varem ravi mittesaanud patsientidel algravina 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 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 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 päevane 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 võrreldes keskmise algväärtusega 8,8% -0,72%. Alarühmades, keda raviti insuliiniga koos samaaegse metformiini manustamisega või ilma, oli keskmine platseebokohandatud HbA1c taseme alanemine vastavalt -0,63% ja -0,84%. Hüpopglükeemia 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 2. 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 platseebo lisamisel insuliinile (0,5% vs 0,2%). Hüpopglükeemia esinemine oli vildagliptiini rühmas väiksem kui platseeborühmas (22,9% vs 29,6%).

Kardiovaskulaarne risk

Viidi läbi sõltumatult ja prospektiivselt hinnatud kardiovaskulaarsete sündmuste riski metaanalüüs, mis hõlmas 37 III ja IV faasi monoterapia ja 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 vs võrdlusravi 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).

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama vildagliptiini ja metformiini kombinatsiooniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta II tüüpi diabeedi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Vildagliptiin/metformiin

Imendumine

Bioekvivalentsust on demonstreeritud vildagliptiin/metformiini kolme annusetugevuse (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg ja 50 mg/1000 mg) ning vildagliptiini ja metformiinvesinikkloriidi tablettide vaba kombinatsiooni vahel samades annustes.

Toit ei mõjuta vildagliptiini imendumise ulatust ja kiirust vildagliptiin/metformiini preparaadist. Koos toiduga manustamisel vähenes metformiini imendumise kiirus ja ulatus vildagliptiin/metformiini preparaadist 50 mg/1000 mg, mida näitas C_{max} vähenemine 26%, AUC vähenemine 7% ja T_{max} pikenedamine (2,0...4,0 t).

Järgnevalt on toodud DALTEX'is sisalduvate üksikute toimeainete farmakokineetilised omadused.

Vildagliptiin

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%) võrreldes tühja kõhuga manustamisega.

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 eliminatsiooni tee inimestel (69% annusest). Põhimetaboliit (LAY 151) on farmakoloogiliselt inaktiivne ja tekib tsüanorühma hüdrolüüsil (57% annusest) ning hüdrolüüsib edasi amiidiks (4% annusest). *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 ning 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. 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.

Vanus: 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 kliiniliselt olulisteks. Vanus ei mõjuta DPP-4 inhibeerimist vildagliptiini poolt.

Maksakahjustus: kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega (Child-Pugh A-C) isikutel ei täheldatud vildagliptiini ekspositsiooni kliiniliselt olulisi muutusi (maksimaalselt ~30%).

Neerukahjustus: Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega isikutel suurenes vildagliptiini süsteemne ekspositsioon (C_{max} 8...66%; AUC 32...134%) ja vähenes üldkliirens normaalse neerufunktsiooniga isikutega võrreldes.

Etniline kuuluvus: Piiratud andmed viitavad sellele, et rass ei mõjuta oluliselt vildagliptiini farmakokineetikat.

Metformiin

Imendumine

Metformiini suukaudse annuse manustamise järgselt saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) 2,5 t jooksul. Tervetel isikutel on 500 mg metformiini tableti absoluutne biosaadavus ligikaudu 50...60%. Pärast suukaudse annuse manustamist oli imendumata ravimi osakaal roojas 20...30%.

Suukaudsel manustamisel on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika on mittelineaarne. Metformiini tavaliste annuste ja manustamisskeemide kasutamisel saabub püsikontsentratsioon plasmas 24...48 tunni jooksul ning jääb üldjuhul alla 1 µg/ml. Kontrolliga kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) 4 µg/ml, isegi maksimaalsete annuste puhul.

Toit vähendab ja vähesel määral ka aeglustab metformiini imendumist. Pärast 850 mg annuse manustamist täheldati maksimaalse plasmakontsentratsiooni 40% langust, AUC 25% vähenemist ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aja pikenedust 35 minuti võrra. Muutuste kliiniline tähtsus on teadmata.

Jaotumine

Metformiin seondub plasmavalkudega ebaolulisel määral. Ravim jaotub erütrotsüütidesse. Keskmine jaotusruumala (Vd) on 63...276 l.

Biotransformatsioon

Metformiin eritub muutumatul kujul uriiniga. Inimestel ei ole metaboliite leitud.

Eritumine

Metformiin eritub neerude kaudu. Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, mis näitab, et metformiin elimineerub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Suukaudse annuse manustamisel on terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 6,5 tundi. Neerufunktsiooni häire korral väheneb renaalne kliirens võrdeliselt kreatiniini kliirensiga ning pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg, põhjustades metformiinisalduse suurenemist plasmas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

DALTEX'is sisalduvate toimeainete kombinatsiooniga on läbi viidud kuni 13-nädalase kestusega loomkatsed. Toimeainete kombinatsiooniga seotud uusi toksilisuse ilminguid ei leitud. Järgnevalt toodud andmed on saadud ainult vildagliptiini või metformiiniga teostatud uuringutest.

Vildagliptiin

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

Rottidel ja hiirtel täheldati alveolaarmakrofaagide kuhjumist kopsudes. Toimeteta 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. Toimeteta 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 toimeteta annuse 75 mg/kg puhul (10-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon). Küülikutel täheldati arengupeatusele viitavat loote madalat kehakaalu ja skeleti muutusi ainult emaslooma tõsise mürgistuse korral toimeteta 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 möödud kaalulangus 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 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/päevas 4-nädalase paranemisperioodi jooksul.

Metformiin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud metformiini kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

mikrokristalliline tselluloos,
kopovidoon K 25,
krospovidoon (tüüp B),
hüdrosüpropüültselluloos,
magneesiumstearaat.

Tableti kate:

hüpromelloos (E 464),
titaandioksiid (E 171),
kollane raudoksiid (E 172),
makrogool/PEG 8000 (E 1521),
talk (E 553b).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/Alumiinium (OPA/ alumiinium foolium/ PVC) blister

Pakendites 10, 30, 60, 120, 180 või 360 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

50 mg/850 mg: 951817
50 mg/1000 mg: 951917

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.09.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2017