

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glypviilo 50 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini.

INN. *Vildagliptinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab maksimaalselt 0,315 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Valged või peaaegu valged, kaldservadega ümmargused tabletid, läbimõõduga 8 mm, paksusega 3,2...5,0 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 üksikravi 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 vildagliptiini kasutatakse monoterapiiana, kombinatsioonis metformiiniga, kombinatsioonis tiasolidiindiooniga, kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga või kombinatsioonis insuliiniga (metformiiniga või ilma) on vildagliptiini soovitatav ööpäevane annus 100 mg, mida manustatakse ühe annusena 50 mg hommikul ja ühe annusena 50 mg õhtul.

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

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

Üle 100 mg annuste kasutamine ei ole soovitatav.

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

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

Lisateave erirühma patsientide kohta

Eakad

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Glypvido't ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel, kaasa arvatud patsientidel, kellel ravieelnealaniinaminotransferaasi (ALAT) või aspartaataminotransferaasi (ASAT) väärtus ületab enam kui kolm korda normivahemiku ülempiiri (ULN) (vt ka lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Glypvido't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel (< 18 aasta). Glypvido ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel (< 18 aastat) ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt ka lõik 5.1).

Manustamisviis

Suukaudne.

Glypvido't 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

Glypvido ei asenda insuliini insuliinravi vajavatel patsientidel. Glypvido't ei tohi kasutada I tüüpi suhkurtõvega patsientidel või diabeetilise ketoatsidoosi raviks.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Maksaensüümide jälgimine

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

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

Pärast Glypviloravi katkestamist ja maksa funktsionaalsete testide normaliseerumist ei tohi Glypviloravi jätkata.

Südamepuudulikkus

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

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

Nahakahjustused

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

Äge pankreatiit

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

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

Hüopoglükeemia

Sulfonüüluuread põhjustavad teadaolevalt hüopoglükeemiat. Patsientidel, kes saavad vildagliptiini koos sulfonüüluureaga, võib olla risk hüopoglükeemia tekkeks. Seetõttu tuleb kaaluda sulfonüüluurea madalamat annust, et vähendada hüopoglükeemia riski.

Naatrium

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Kombinatsioon pioglitasoni, metformiini ja gliburiidiga

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

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

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

Kombinatsioon amlodipiini, ramipriili, valsartaani või simvastatiiniga

Ravimite 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 hüpoplükeemilist 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 Glypvilot raseduse ajal kasutada.

Imetamine

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

Fertiilsus

Uuringuid Glypvilotoime 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 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 monoterapijana ja 1520 patsienti kombinatsioonis teise ravimiga. 2682 patsienti said ravi vildagliptiiniga annuses 100 mg ööpäevas (50 mg kaks korda ööpäevas või 100 mg üks kord ööpäevas) ja 1102 patsienti annuses 50 mg üks kord ööpäevas.

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

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

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevalt on loetletud iga manustamisviisi kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi, mida kirjeldati patsientidel, kes said topeltpimeuuringutes Glypviso monoterapijana ja täiendava ravina. Esinemissagedus on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kõrvaltoimed on igas esinemissageduse grupis toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kombinatsioon metformiiniga

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

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

Kliinilistes uuringutes ei muutunud kehakaal algsega vildagliptiini annuse 100 mg ööpäevas lisamisel

metformiinile (+0,2 kg vildagliptiini ja -1,0 kg platseebo puhul).

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

Kombinatsioon sulfonüüluureaga

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

Infektsioonid ja infestatsioonid

Väga harv Ninaneelupõletik

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage Hüpoglükeemia

Närvisüsteemi häired

Sage Treemor

Sage Peavalu

Sage Pearinglus

Sage Asteenia

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt Kõhukinnisus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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 + sulfonüüluureaga grupis.

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

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

Kombinatsioon tiasolidiindiooniga

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

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage Kehakaalu tõus

Aeg-ajalt Hüpoglükeemia

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt Peavalu

Aeg-ajalt Asteenia

Vaskulaarsed häired

Sage Perifeerne ödeem

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

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

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

Monoteraapia

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

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

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

Kuni 2 aastat kestnud kliinilistes uuringutes ei ilmnenu vildagliptiini monoteraapia korral täiendavaid ohutussignaale ega ettenägematuid riske.

Kombinatsioon metformiini ja sulfonüüluureaga

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

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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).

Kombinatsioon insuliiniga

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

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage Vere glükoosisisalduse langus

Närvisüsteemi häired

Sage Peavalu, külmavärinad

Seedetrakti häired

Sage Iiveldus, gastroösofageaalne reflukshaigus

Aeg-ajalt Kõhulahtisus, kõhupuhitus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

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

Turuletulekujärgne kogemus

Tabel 7 Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed

Ainevahetus- ja toitumishäired

Teadmata Pankreatiit

Maksa ja sapiteede häired

Teadmata Hepatiit (pöörduv pärast ravi katkestamist)

Ebanormaalsed maksafunktsiooni testide tulemused (pöörduvad pärast ravi katkestamist)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Teadmata Urtikaaria

Eksfoliatiivsed ja villilised nahakahjustused, sh bulloosne pemfigoid

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Teadmata Müalgia

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 lihasvalu juhtu ning üksikjuhtudel kergemat ja mööduvat paresteesiat, palavikku, turseid ja lipaasisalduse mööduvat suurenemist. 600 mg kasutamisel tekkis ühel isikul käte ja jalgade turse ning kreatiinfosfokinaasi (KFK), aspartaataminotransferaasi (ASAT), C-reaktiivse valgu (CRV) ja müoglobiini sisalduse suurenemine. Kolmel isikul tekkis jalgade turse, millega kahel juhul kaasnes paresteesia. Kõik sümptomid ja laboratoorsed kõrvalekalded taandusid ilma ravita pärast uuringuravimi ärajätmist.

Ravi

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

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

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

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

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rohkem kui 2-aastase kestusega topeltpimedas platseebo- või aktiivse võrdlusravimi kontrolliga kliinilises uuringus osales enam kui 15000 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti. Nendes uuringutes

manustati vildagliptiini enam kui 9000 patsiendile ööpäevases annuses 50 mg üks kord ööpäevas, 50 mg kaks korda ööpäevas või 100 mg üks kord ööpäevas. Enam kui 5000 meespatsienti ja enam kui 4000 naispatsienti said vildagliptiini 50 mg üks kord ööpäevas või 100 mg ööpäevas. Enam kui 1900 vildagliptiini 50 mg üks kord ööpäevas või 100 mg ööpäevas saanud patsienti olid vanuses ≥ 65 -aastat. Nendes uuringutes manustati vildagliptiini monoterapiiana varem ravi mittesaanud II tüüpi suhkurtõvega patsientidele või kombinatsioonravina patsientidele, kellel ei saavutatud teiste diabeediravimitega vere glükoosisisalduse piisavat vähenemist.

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

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

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

2 aastat kestvas uuringus võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) gliklasiidiga (kuni 320 mg/ööpäevas). Teise aasta lõpuks oli HbA_{1c} langus keskmiselt -0,5% vildagliptiini korral ning 0,6% gliklasiidi korral, keskmisest HbA_{1c}-st algväärtusega 8,6%. Statistilist samaväärsust ei saavutatud. Vildagliptiiniga kaasnes vähem hüpoglükeemilisi episooide (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 HbA_{1c}, mille algväärtus oli 8,4%, vildagliptiini korral keskmiselt -0,9% ning pioglitasoni korral -1,0%. Keskmist kaalu suurenemist (+1,9 kg) täheldati metformiini koos pioglitasoniga saanutel, võrreldes nendega, kes said metformiini koos vildagliptiiniga (+0,3 kg).

2 aastat kestnud kliinilises uuringus võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) glimepiriidiga (kuni 6 mg ööpäevas – keskmine annus 2-aastal: 4,6 mg) patsientidel, keda raviti metformiiniga (keskmine ööpäevane annus 1894 mg). 1 aasta pärast oli vildagliptiini lisamisel metformiinile HbA_{1c} langus keskmiselt -0,4% ning glimepiriidi lisamisel metformiinile -0,5%, keskmisest HbA_{1c}-st algväärtusega 7,3%. Vildagliptiini korral oli kehakaalu muutus -0,2 kg vs +1,6 kg glimepiriidi korral. Hüpopglükeemia esinemissagedus vildagliptiini grupis oli märkimisväärselt madalam (1,7%) kui glimepiriidi grupis (16,2%). Uuringu tulemusnäitajani jõudes (2 aasta lõpul) olid mõlemas ravigrupis HbA_{1c} 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 adekvaatne vere glükoosisisalduse kontroll (metformiini annuse algväärtus 1928 mg/ööpäevas). Ühe aasta möödudes oli keskmine HbA_{1c} (glükeeritud hemoglobiini) väärtuse vähenemine uuringugrupis, kus metformiinile lisati juurde vildagliptiin, -0,81% (keskmine HbA_{1c} algväärtus oli 8,4%) ning uuringugrupis, kus metformiinile lisati juurde gliklasiid, -0,85% (keskmine HbA_{1c} algväärtus oli 8,5%); saavutati statistiliselt samaväärne tulemus (95% CI -0,11 – 0,20). Kehakaalu muutus vildagliptiiniga oli +0,1 kg

võrreldes +1,4 kg kaalutõusuga gliklasiidi puhul.

24-nädalases uuringus hinnati varem ravi mittesaanud patsientidel 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 HbA_{1c} väärtust -1,82% võrra, vildagliptiin/metformiin 50 mg/500 mg kaks korda ööpäevas -1,61% võrra, metformiin 1000 mg kaks korda ööpäevas -1,36% võrra ja vildagliptiin 50 mg kaks korda ööpäevas -1,09% võrra HbA_{1c} keskmisest algväärtusest 8,6%. Uuringus osalejatel, kelle HbA_{1c} algväärtus oli $\geq 10,0\%$, oli alanemine suurem.

24-nädalane, mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring viidi läbi hindamaks vildagliptiini raviefekti 50 mg üks kord ööpäevas võrrelduna platseeboga 515 II tüüpi diabeediga patsiendil, kellel oli mõõdukas (N=294) või raske neerukahjustus (N=221). 68,8% ja 80,5% vastavalt mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidest said insuliinravi (keskmine päevane annus vastavalt 56 ja 51,6 ühikut). Mõõduka neerukahjustusega patsientidel alandas vildagliptiin märkimisväärselt HbA_{1c} väärtust võrreldes platseeboga (erinevus -0,53%) keskmisest algväärtusest 7,9%. Raske neerukahjustusega patsientidel alandas vildagliptiin märkimisväärselt HbA_{1c} 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 HbA_{1c} taset. Keskmine platseebokohandatud HbA_{1c} 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 HbA_{1c} taset. Kogupopulatsioonis oli keskmine platseebokohandatud HbA_{1c} alanemine võrreldes keskmise algväärtusega 8,8% -0,72%. Alarühmades, keda raviti insuliiniga koos samaaegse metformiini manustamisega või ilma, oli keskmine platseebokohandatud HbA_{1c} 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 kauglearenenud 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 HbA_{1c} 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%).

52-nädalane mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime uuring viidi läbi hindamaks vildagliptiini 50 mg kaks korda päevas toimet vasaku vatsakese väljutusfraktsioonile (LVEF) 2. 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 HbA_{1c} taset võrreldes platseeboga (erinevus 0,6%) keskmisest algväärtusest 7,8%. NYHA III funktsionaalses klassis oli HbA_{1c} taseme langus võrreldes platseeboga väiksem (erinevus 0,3%), kuigi järelduse tegemiseks oli see patsientide rühm liiga väike (N=44). Hüpopglükeemia esinemissagedus üldpopulatsioonis oli vildagliptiini ja platseeborühmas vastavalt 4,7% ja 5,6%.

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, liitulemusnäitaja 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 (esmasest efektiivsuse ITT populatsioon)

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

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama vildagliptiiniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide 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 eliminatsiooni tee 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 mikrosoomide põhjal näitavad, et neer võib olla üks suurimaid organeid, mis aitab kaasa vildagliptiini hüdrolüüsile selle põhiliseks inaktiivseks metaboliidiks – LAY151. *In vivo* uuringu põhjal, kus kasutati DPP-4 vaegusega rotte, osaleb DPP-4 osaliselt vildagliptiini hüdrolüüsil. Vildagliptiin ei metaboliseeru 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 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.

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 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 mitmeannuselise, avatud uuring. Kroonilist neerukahjustust hinnati kreatiini kliirensi alusel (kerge: 50 kuni < 80 ml/min, mõõdukas: 30 kuni < 50 ml/min ja raske: < 30

ml/min).

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

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

Etniline kuuluvus

Piiratud andmed näitavad, et 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 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 tõsise 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 mööduv 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 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 (kätel, jalgadel, kõrvadel ja sabal). Annuse 5 mg/kg/päevas manustamisel (ligikaudu samaväärne inimesel saavutatava AUC ekspositsiooniga 100 mg annuse kasutamisel) täheldati ainult villide teket. Need olid pöörduvad hoolimata ravi jätkumisest ning ei olnud seotud patohistoloogiliste muutustega. Naha ketendust, irdumist, koorikuid ja haavandeid sabal koos vastavate patohistoloogiliste muutustega täheldati annuste ≥ 20 mg/kg/päevas puhul (ligikaudu 3 korda suurem inimesel saavutatavast AUC

ekspositsioonist 100 mg annuse kasutamisel). Nekrootilisi koldeid sabal täheldati annuste ≥ 80 mg/kg/päevas kasutamisel. Nahakahjustused ei olnud pöörduvad ahvidel, kes said 160 mg/kg/ööpäevas 4-nädalase paranemisperioodi jooksul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)
Hüdroksüpropüültselluloos, tüüp EF, 300...600 mPas
Väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos
Mikrokristalliline tselluloos, tüüp 112
Naatriumtärklisglükolaat, tüüp A
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumstearüülfumaraat

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

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu foolium): 28, 30, 56, 60, 90, 112 või 180 tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

958818

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.02.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

veebruar 2018