

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vildagliptin ratiopharm 50 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 49 mg laktoosia.

Yksi tabletti sisältää 0,176 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pyöreä, litteäpintainen ja viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”A013”.
Halkaisija: 8,5 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vildagliptiini on tarkoitettu tyyppin 2 diabetes mellituksen hoitoon aikuisilla:

Monoterapiana

- potilaille, joiden sokeritasapainoa ei saada riittävästi hallintaan ruokavaliolla ja liikunnalla, ja jotka eivät siedä metformiinia tai joille metformiini on vasta-aiheinen.

Suun kautta otettavana kaksoishoitona yhdistettynä

- metformiiniin potilaille, joiden sokeritasapainoa ei saada riittävästi hallintaan huolimatta suurimmasta siedetystä metformiiniannoksesta ainoana lääkkeenä
- sulfonyyliureaan potilaille, joiden sokeritasapainoa ei saada riittävästi hallintaan huolimatta suurimmasta siedetystä sulfonyyliurea-annoksesta, ja jotka eivät siedä metformiinia tai joille metformiini on vasta-aiheinen
- tiatsolidiinidioniin potilaille, joiden sokeritasapainoa ei saada riittävästi hallintaan ja joille tiatsolidiinidionin käyttö on tarkoituksenmukaista.

Kolmen suun kautta otettavan lääkkeen yhdistelmähoidossa

- sulfonyyliurean ja metformiinin kanssa, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja näiden kahden lääkevalmisteen yhdistelmähoidolla.

Vildagliptiini on tarkoitettu käytettäväksi myös yhdessä insuliinin kanssa (metformiinin kanssa tai ilman sitä), kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja vakaalla insuliiniannoksella.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Monoterapiana, yhdistettynä metformiiniin, yhdistettynä tiatsolidiinidioniin, yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan tai yhdistettynä insuliiniin (metformiinin kanssa tai ilman), suositeltu vuorokausiannos on 100 mg vildagliptiinia, joka otetaan yhtenä 50 mg:n annoksena aamulla ja yhtenä 50 mg:n annoksena illalla.

Kaksoishoidossa yhdistettynä sulfonyyliureaan vildagliptiinin suositeltu annos on 50 mg kerran vuorokaudessa aamuisin. Tässä potilasryhmässä vildagliptiinin 100 mg:n vuorokausiannos ei ollut tehokkaampi kuin kerran vuorokaudessa otettu 50 mg:n vildagliptiiniannos.

Sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä voidaan harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi yhdistelmähoidossa sulfonyyliurean kanssa.

Yli 100 mg:n annoksia ei suositella.

Jos potilas unohtaa yhden Vildagliptin ratiopharm -annoksen, hänen on otettava se heti muistaessaan asian. Kaksinkertaista annosta ei saa ottaa samana päivänä.

Vildagliptiinin turvallisuutta ja tehoa kolmen suun kautta otettavan lääkkeen yhdistelmähoidossa metformiinin ja tiatsolidiinidionin kanssa ei ole vahvistettu.

Lisätiedot erityisryhmistä

Iäkkäät (≥65-vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. myös kohdat 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievässä munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma ≥ 50 ml/min). Kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastaville potilaille suositeltu Vildagliptin ratiopharm -annos on 50 mg kerran vuorokaudessa (ks. myös kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Vildagliptin ratiopharmia ei tulisi käyttää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, mukaan lukien ne potilaat, joiden alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) on ennen hoidon aloittamista 3 kertaa yli viitearvojen ylärajan (ULN, upper limit of normal) (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Vildagliptin ratiopharmin käyttöä lapsille ja nuorille (< 18-vuotiaat) ei suositella. Vildagliptiinin turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten (< 18-vuotiaat) hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. myös kohta 5.1).

Antotapa

Suun kautta

Vildagliptin ratiopharm voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. myös kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Vildagliptin ratiopharm ei korvaa insuliinia tarvitsevien potilaiden insuliinihoitoa. Vildagliptin ratiopharmia ei tulisi käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden eikä diabeettisen ketoasidoosin hoidossa.

Munuaisten vajaatoiminta

Loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavien ja hemodialyysipotilaiden hoidosta on vähän kokemusta. Vildagliptin ratiopharmia tulisi käyttää varoen näiden potilaiden hoidossa (ks. myös kohdat 4.2, 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Vildagliptin ratiopharmia ei tulisi käyttää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, mukaan lukien ne potilaat, joiden ALAT- tai ASAT-arvo on ennen hoidon aloittamista 3 kertaa yli viitearvojen ylärajan (ks. myös kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksaentsyymien seuranta

Harvinaisia maksan toiminnan häiriöitä (mukaan lukien hepatiitti) on raportoitu. Näissä tapauksissa potilaat olivat yleensä oireettomia eikä kliinisiä jälkiseurauksia ilmennyt. Maksan toimintakokeiden tulokset palautuivat normaaleiksi hoidon keskeyttämisen jälkeen. Ennen Vildagliptin ratiopharm -hoidon aloittamista tulee ottaa maksan toimintakokeet potilaan maksan toiminnan selvittämiseksi. Maksan toimintaa tulee seurata Vildagliptin ratiopharm -hoidon aikana kolmen kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä ajoittain sen jälkeen. Jos potilaan transaminaasiarvot suurenevat, hänen tilaansa on seurattava toisen maksan toimintakokeen avulla löydöksen varmistamiseksi ja tilaa on sen jälkeen seurattava usein tehtävillä maksan toimintakokeilla siihen saakka, kunnes poikkeavuus(det) palautuu(uvat) normaal(e)iksi. Jos potilaan ASAT- tai ALAT-arvo suurenee kolminkertaiseksi viitearvojen ylärajan nähden tai suuremmaksi, suositellaan Vildagliptin ratiopharm -hoidon lopettamista.

Potilaiden, joille kehitty keltaisuutta tai muita maksan toiminnan häiriöön viittaavia merkkejä, tulee keskeyttää Vildagliptin ratiopharm -hoidon käyttö.

Vildagliptin ratiopharm -hoitoa ei tule aloittaa uudelleen Vildagliptin ratiopharm -hoidon lopettamisen ja maksan toimintakokeiden tulosten normalisoitumisen jälkeen.

Sydämen vajaatoiminta

Vildagliptiinihoidon ei liittynyt vasemman kammion toiminnan muutoksia tai sydämen kongestiivisen vajaatoiminnan pahenemista lumelääkkeeseen verrattuna kliinisessä tutkimuksessa NYHA- luokkien I-III potilailla. Kliininen kokemus vildagliptiinihoidon vaikutuksista NYHA toiminnallisen luokan III potilailla on edelleen rajallista ja tulosten perusteella ei voida tehdä varmoja johtopäätöksiä (ks. kohta 5.1).

Vildagliptiinin käytöstä NYHA-luokan IV potilaille kliinisissä tutkimuksissa ei ole kokemusta eikä valmisteen käyttöä näiden potilaiden hoitoon sen vuoksi suositella.

Ihomuutokset

Ei-kliinisissä toksisuustutkimuksissa ilmoitettiin apinoiden raajoissa esiintyneen ihovaurioita, kuten rakkuloita ja haavaumia (ks. kohta 5.3). Vaikka iholeesioiden esiintyvyyden ei havaittu suurentuvan kliinisissä tutkimuksissa, oli tieto potilaista, joilla oli diabeettisia ihokomplikaatioita, vähäistä. Lisäksi markkinoille tulon jälkeen on raportoitu rakkulaisia ja hilseileviä iholeesioita. Sen vuoksi suositellaan diabetespotilaiden hoitoon liittyvää rutiiniluonteista ihomuutosten, kuten rakkuloiden ja haavaumien

muodostumisen, seuraamista.

Akuutti haimatulehdus

Vildagliptiinihoitoon on yhdistetty akuutin haimatulehduksen riski. Potilaille pitää kertoa akuutin haimatulehduksen tyypillisistä oireista.

Jos haimatulehdusta epäillään, tulee vildagliptiinin käyttö lopettaa. Vildagliptiinihoitoa ei tule aloittaa uudestaan, mikäli epäily akuutista haimatulehduksesta vahvistuu. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on aikaisemmin ollut akuutti haimatulehdus.

Hypoglykemia

Sulfonyyliureoiden tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa. Potilailla, jotka saavat vildagliptiinia yhdessä sulfonyyliurean kanssa, voi olla hypoglykemiariski. Tästä syystä sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä voidaan harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi.

Apuaineet

Tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutusten todennäköisyys samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden kanssa on vildagliptiinihoidossa vähäinen. Koska vildagliptiini ei ole sytokromi P (CYP) 450-entsyymien substraatti eikä se estä eikä indusoi CYP 450-entsyymejä, sillä ei todennäköisesti ole yhteisvaikutuksia sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat näiden entsyymien substraatteja, estäjiä tai indusojia.

Yhdistelmähoito pioglitatsonin, metformiinin ja glyburidin kanssa

Näiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa tehtyjen tutkimusten tulokset eivät ole viitanneet kliinisesti merkittäviin farmakokineettisiin yhteisvaikutuksiin.

Digoksiini (Pgp:n substraatti), varfariini (CYP 2C9-substraatti)

Terveillä koehenkilöillä tehdyt kliiniset tutkimukset eivät ole viitanneet kliinisesti merkittäviin farmakokineettisiin yhteisvaikutuksiin. Tätä ei ole kuitenkaan tutkittu kohderyhmässä.

Yhdistelmähoito amlodipiinin, ramipriilin, valsartaanin tai simvastatiinin kanssa

Lääkkeiden yhteisvaikutuksia terveissä koehenkilöissä on tutkittu amlodipiinin, ramipriilin, valsartaanin ja simvastatiinin kanssa. Näissä tutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia samanaikaisen vildagliptiinin annon yhteydessä.

Yhdistelmähoito angiotensiiniä konvertoivan entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) kanssa

Angioedeeman riski saattaa olla suurentunut potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti ACE:n estäjiä (ks. kohta 4.8).

Tietyt lääkeaineet, kuten tiatsidit, kortikosteroidit, kilpirauhaslääkkeet ja sympatomimeetit, saattavat heikentää vildagliptiinin, kuten muidenkin suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden, hypoglykeemistä

vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vildagliptiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole olemassa riittävästi tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurten annosten yhteydessä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Koska valmisteen käytöstä ihmisillä ei ole tietoja, Vildagliptin ratiopharmia ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö vildagliptiini ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että vildagliptiini erittyy maitoon. Vildagliptin ratiopharmia ei saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Vildagliptiinilla ei ole tehty tutkimuksia lääkkeen vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaiden, joilla ilmenee haittavaikutuksena heitehuimausta, on vältettävä ajamista ja koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Turvallisuustiedot kattavat 3 784 potilasta, jotka saivat vähintään 12 viikkoa kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa vildagliptiinia joko 50 mg:n (kerran vuorokaudessa) tai 100 mg:n (50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 100 mg kerran vuorokaudessa) vuorokausiannoksina. Näistä potilaista 2 264 sai vildagliptiinia monoterapiana ja 1 520 potilasta sai vildagliptiinia yhdistelmänä toisen lääkevalmisteen kanssa. Potilaista 2 682 sai 100 mg vildagliptiinia vuorokaudessa (joko 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 100 mg kerran vuorokaudessa) ja 1 102 potilasta sai 50 mg vildagliptiinia kerran vuorokaudessa.

Suurin osa näissä tutkimuksissa ilmenneistä haittavaikutuksista oli lieviä ja ohimeneviä eivätkä ne vaatineet hoidon keskeyttämistä. Haittavaikutusten ja iän, rodun, altistuksen keston tai vuorokausiannoksen välillä ei havaittu yhteyttä.

Harvinaisia maksan toiminnan häiriöitä (mukaan lukien hepatiitti) on raportoitu. Näissä tapauksissa potilaat olivat yleensä oireettomia eikä kliinisiä jälkiseurauksia ilmennyt. Maksan toiminta palautui normaaliksi hoidon keskeyttämisen jälkeen. ALAT- tai ASAT-arvojen suurenemista vähintään kolme kertaa yli viitearvojen ylärajan (suurentuneet arvot vähintään kahdella peräkkäisellä mittauskerralla tai viimeisellä hoidon aikaisella tutkimuskäynnillä tehdyn määrittelyn yhteydessä) ilmeni enintään 24 viikkoa kestäneissä kontrolloiduissa monoterapia- ja lisälääkitystutkimuksissa 0,2 %:lla vildagliptiinia 50 mg kerran vuorokaudessa saaneista, 0,3 %:lla vildagliptiinia 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 0,2 %:lla vertailuvalmisteita saaneista. Nämä transaminaasiarvojen nousut eivät yleensä aiheuttaneet oireita, eivätkä ne olleet luonteeltaan eteneviä. Niihin ei myöskään liittynyt kolestaasia eikä keltaisuutta.

Angioedeemaa on ilmoitettu vildagliptiinin käytön yhteydessä harvinaisina tapauksina yhtä harvoin kuin verrokeilla. Tapauksia ilmoitettiin useammin, kun vildagliptiinia annettiin yhdistelmänä angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjän (ACE:n estäjän) kanssa. Suurin osa tapauksista oli vaikeusasteeltaan lieviä ja ne hävisivät, kun vildagliptiinihoidoa jatkettiin.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Vildagliptiinia kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa monoterapiana ja yhdistelmähoitoina saaneilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa; jokaiselle käyttöaiheelle elinjärjestelmittäin ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Yhdistettynä metformiiniin

Taulukko 1 Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat 100 mg:n vuorokausiannoksen vildagliptiinia yhdistettynä metformiiniin (n = 208)

Aineenvaihdunta ja ravitseemus	
Yleinen	Hypoglykemia
Hermosto	
Yleinen	Vapina
Yleinen	Päänsärky
Yleinen	Heitehuimaus
Melko harvinainen	Uupumus
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Pahoinvointi

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 100 mg:n vildagliptiiniannostus yhdistettynä metformiiniin ei aiheuttanut haittavaikutusten vuoksi tapahtuneita keskeyttämisä tässä eikä lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Hypoglykemian esiintyvyys oli kliinisissä tutkimuksissa yleistä potilailla, jotka saivat 100 mg vildagliptiinia vuorokaudessa yhdessä metformiinin kanssa (1 %) ja melko harvinaista potilailla, jotka saivat lumelääkettä ja metformiinia (0,4 %). Vildagliptiiniiryhmissä ei ilmoitettu vaikeita hypoglykemia tapauksia.

Kliinisissä tutkimuksissa paino ei muuttunut lähtötilanteesta, kun metformiiniin lisättiin 100 mg vildagliptiinia vuorokaudessa (+0,2 kg vildagliptiini ja -1,0 kg lumelääke).

Pisimmillään yli kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa ei ilmennyt uusia turvallisuussignaaleja tai odottamattomia riskejä, kun vildagliptiini lisättiin metformiinihoitoon.

Yhdistettynä sulfonyyliureaan

Taulukko 2 Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat 50 mg vildagliptiinia yhdistettynä sulfonyyliureaan (n = 170)

Infektiot	
Hyvin harvinainen	Nasofaryngiitti
Aineenvaihdunta ja ravitseemus	
Yleinen	Hypoglykemia
Hermosto	
Yleinen	Vapina
Yleinen	Päänsärky
Yleinen	Heitehuimaus

Yleinen	Voimattomuus
Ruoansulatuselimistö	
Melko harvinainen	Ummetus

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Vildagliptiinin 50 mg:n annoksen ja sulfonyyliurean yhdistelmäkäyttöä selvittäneissä kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutusten vuoksi tapahtuneiden keskeyttämisten kokonaisuıntıvyvyys oli 0,6 % vildagliptiinin 50 mg:n annoksen ja sulfonyyliurean yhdistelmäryhmässä ja 0 % lumelääkkeen ja sulfonyyliurean yhdistelmää saaneissa ryhmässä.

Hypoglykemian esiintyvyys oli kliinisissä tutkimuksissa 1,2 %, kun kerran vuorokaudessa annettava 50 mg:n vildagliptiiniannos lisättiin glimepiridiin, ja 0,6 % lumelääkkeen ja glimepiridin yhdistelmää annettaessa. Vildagliptiinia saaneissa tutkimusryhmissä ei ilmoitettu haittavaikutuksena vaikeaa hypoglykemiaa.

Kliinisissä tutkimuksissa paino ei muuttunut lähtötilanteesta, kun glimepiridiin lisättiin 50 mg vildagliptiinia vuorokaudessa (-0,1 kg vildagliptiini ja -0,4 kg lumelääke).

Yhdistettynä tiatsolidiinidioniin

Taulukko 3 Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat 100 mg:n vuorokausiannoksen vildagliptiinia yhdistettynä tiatsolidiinidioniin (n = 158)

Aineenvaihdunta ja ravitseemus	
Yleinen	Painon nousu
Melko harvinainen	Hypoglykemia
Hermosto	
Melko harvinainen	Päänsärky
Melko harvinainen	Voimattomuus
Verisuonisto	
Yleinen	Perifeerinen turvotus

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Vildagliptiinin 100 mg:n vuorokausiannosten ja tiatsolidiinidionin yhdistelmäkäyttöä selvittämissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu haittavaikutusten vuoksi tapahtuneita keskeyttämisiä vildagliptiinin 100 mg:n vuorokausiannosten ja tiatsolidiinidionin yhdistelmää eikä lumelääkkeen ja tiatsolidiinidionin yhdistelmää saaneissa ryhmässä.

Hypoglykemian esiintyvyys oli kliinisissä tutkimuksissa melko harvinaista (0,6 %), kun potilaat saivat vildagliptiinin ja pioglitatsonin yhdistelmää, mutta yleistä lumelääkkeen ja pioglitatsonin yhdistelmää saaneilla (1,9 %). Vildagliptiinia saaneissa tutkimusryhmissä ei ilmoitettu haittavaikutuksena vaikeaa hypoglykemiaa.

Pioglitatsonin käyttöä lisälääkkeenä selvittäneessä tutkimuksessa absoluuttinen painon nousu oli lumelääkkeen yhteydessä 1,4 kg ja vildagliptiinin 100 mg:n vuorokausiannoksen yhteydessä 2,7 kg.

Kun 100 mg:n vuorokausiannos vildagliptiinia lisättiin potilaan jo ennestään käyttämän pioglitatsonihoidon enimmäisannokseen (45 mg kerran vuorokaudessa), perifeerisen turvotuksen esiintyvyys oli 7,0 % verrattuna 2,5 %:iin, kun potilaan jo ennestään käyttämää pioglitatsonihoitoa jatkettiin yksinään.

Monoterapia

Taulukko 4 Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka

saivat 100 mg:n vuorokausiannoksen vildagliptiinina monoterapiana (n = 1 855)

Infektiot		
Hyvin harvinainen		Ylähengitystieinfektio
Hyvin harvinainen		Nasofaryngiitti
Aineenvaihdunta ja ravitse mus		
Melko harvinainen		Hypoglykemia
Hermosto		
Yleinen		Heitehuimaus
Melko harvinainen		Päänsärky
Verisuonisto		
Melko harvinainen		Perifeerinen turvotus
Ruoansulatuselimistö		
Melko harvinainen		Ummetus
Luusto, lihakset ja sidekudos		
Melko harvinainen		Nivelsärky

Tiettyjen hättävähäikutusten tarkemmat kuvaukset

Lisäksi vildagliptiinilla tehdyissä kontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa tutkimuksesta vetäytyminen hättävähäikutusten vuoksi ei ollut kokonaisuudessaan yleisempää vildagliptiinia 100 mg:n vuorokausiannoksina saaneilla (0,3 %) kuin lumelääkettä (0,6 %) tai vertailuvalmisteita (0,5 %) saaneilla.

Vertailuvalmistekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa hypoglykemia oli melko harvinaista, ja sitä ilmoitettiin esiintyneen 0,4 %:lla (7/1 855) vildagliptiinihoitoa 100 mg:n vuorokausiannoksin saaneista potilaista verrattuna 0,2 %:iin (2/1 082) vertailuvalmistetta tai lumelääkehoitoa saaneiden ryhmien potilaista. Vakavia tai vaikeita hättävähäikutuksia ei ilmoitettu.

Kliinisissä tutkimuksissa potilaiden paino ei muuttunut lähtötilanteesta, kun vildagliptiinia annettiin monoterapiana 100 mg vuorokaudessa (-0,3 kg vildagliptiini ja -1,3 kg lumelääke).

Enintään kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa ei ilmennyt uusia turvallisuussignaaleja tai odottamattomia riskejä vildagliptiinimonoterapialla.

Käyttö yhdessä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa

Taulukko 5 Ilmoitetut hättävähäikutukset potilailla, jotka saivat 50 mg vildagliptiinia kahdesti vuorokaudessa yhdessä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (n = 157)

Aineenvaihdunta ja ravitse mus		
Yleinen		Hypoglykemia
Hermosto		
Yleinen		Heitehuimaus, vapina
Iho ja ihonalainen kud os		
Yleinen		Voimakas hikoilu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häit at		
Yleinen		Voimattomuus

Tiettyjen hättävähäikutusten kuvaus

Hättävähäikutusten vuoksi tapahtuneita keskeyttämis iä ei ilmoitettu vildagliptiinin, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmää saaneessa hoitoryhmässä. Lumelääkkeen, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmää saaneessa hoitoryhmässä luku oli 0,6 %.

Hypoglykemia oli yleistä molemmissa hoitoryhmissä (5,1 % vildagliptiinin, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 1,9 % lumelääkkeen, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmää saaneessa ryhmässä). Vildagliptiini ryhmässä raportoitiin yksi vaikea hypoglykemia tapaus.

Tutkimuksen lopussa vaikutus keskimääräiseen painoon oli neutraali (+0,6 kg vildagliptiiniryhmässä ja -0,1 kg lumelääkeryhmässä).

Käyttö yhdessä insuliinin kanssa

Taulukko 6 Ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat 100 mg vildagliptiinia vuorokaudessa yhdessä insuliinin kanssa (metformiinin kanssa tai ilman) kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa (n = 371)

Aineenvaihdunta ja ravitus	
Yleinen	Verensokeriarvojen lasku
Hermosto	
Yleinen	Päänsärky, vilunväristykset
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Pahoinvointi, ruokatorven refluksitauti
Melko harvinainen	Ripuli, ilmavaivat

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Kun kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa käytettiin vildagliptiinia 50 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä insuliinin kanssa (samanaikaisen metformiinihoidon kanssa tai ilman), tutkimuksesta vetäytyminen haittavaikutusten vuoksi oli vildagliptiinihoitoryhmässä kokonaisuudessaan 0,3 %. Lumelääkeryhmässä ei tapahtunut keskeytyksiä.

Hypoglykemian ilmaantuvuus oli samaa luokkaa molemmissa hoitoryhmissä (14,0 % vildagliptiiniryhmässä ja 16,4 % lumelääkeryhmässä). Vaikeita hypoglykemia tapauksia raportoitiin vildagliptiiniryhmässä kahdella potilaalla ja lumelääkeryhmässä kuudella potilaalla.

Tutkimuksen lopussa vaikutus painokeskiarvoon oli neutraali (vildagliptiiniryhmässä +0,6 kg:n muutos lähtötilanteesta, lumelääkeryhmässä ei muutosta).

Markkinoille tulon jälkeinen kokemus

Taulukko 7 Markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset

Ruoansulatuselimistö	
Yleisyys tuntematon	Haimatulehdus
Maksa ja sappi	
Yleisyys tuntematon	Hepatiitti (joka on ollut palautuva lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen) Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset (jotka ovat olleet palautuvia lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleisyys tuntematon	Lihassärky
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleisyys tuntematon	Nokkosihottuma Hilseilevät ja rakkulaiset ihovauriot, mukaan lukien rakkulainen pemfigoidi

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Tiedot vildagliptiiniyliannostuksesta ovat vähäiset.

Oireet

Tiedot yliannostuksen todennäköisistä oireista on saatu terveille koehenkilöille tehdystä, annoksen suurentamista selvittäneestä siedettävyydetkimuksesta, jossa koehenkilöille annettiin vildagliptiinia 10 vuorokauden ajan. 400 mg:n annoksella kolmelle koehenkilölle ilmaantui lihaskipua ja yksittäisissä tapauksissa lieviä ja ohimeneviä tuntoharhoja, kuumetta, turvotusta sekä ohimenevää veren lipaasiarvojen suurenemista. 600 mg:n annoksella yhdelle potilaalle ilmaantui käsien ja jalkojen turvotusta sekä kreatiinifosfokinaasi- ja aspartaattiaminotransferaasientsyymien (ASAT), C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ja myoglobiiniarvojen suurenemista. Kolmelle muulle potilaalle ilmaantui jalkojen turvotusta, joista kahdessa tapauksessa esiintyi myös tuntoharhoja. Kaikki oireet ja laboratorioarvojen poikkeavuudet hävisivät ilman hoitoa tutkimuslääkityksen lopettamisen jälkeen.

Hoito

Yliannostustapauksessa suositellaan elintoimintoja tukevaa hoitoa. Vildagliptiinia ei voi poistaa verestä hemodialyysillä. Pääasiallinen hydrolyysimetaboliitti (LAY 151) voidaan kuitenkin poistaa hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4) estäjät, ATC- koodi: A10BH02

Vildagliptiini, joka kuuluu saarekesolujen toimintaa tehostavien lääkeaineiden ryhmään, on DPP-4:n voimakas ja selektiivinen estäjä.

Vaikutusmekanismi

Vildagliptiinin anto johtaa DPP-4:n toiminnan nopeaan ja täydelliseen estymiseen, mikä johtaa inkretiinihormonien GLP-1 (glukagonin kaltainen peptidi 1) ja GIP (glukoosiriippuvainen insulintrooppinen polypeptidi) endogeenisten pitoisuuksien suurenemiseen paastotilassa ja ruokailun jälkeen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vildagliptiini parantaa beetasolujen herkkyyttä glukoosille suurentamalla sisäsyntyisten

inkretiinihormonien pitoisuuksia, mikä johtaa glukoosista riippuvaisen insuliinin erityksen paranemiseen. Vuorokausiannoksina 50–100 mg tyyppin 2 diabetesta sairastaville annettu vildagliptiinihoito paransi huomattavasti beetasolujen toimintaa osoittavia markkereita, kuten HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), proinsuliinin ja insuliinin suhdetta sekä lyhyin väliajoin otettuihin näytteisiin perustuvan ateriarasituskokeen beetasolujen reaktioherkkyysmittareita. Vildagliptiini ei stimuloi diabetesta sairastamattomien (normaali sokeritasapaino) insuliinin eritystä eikä pienennä glukoosipitoisuutta.

Vildagliptiini parantaa myös alfasolujen herkkyyttä glukoosille suurentamalla endogeenisen GLP-1:n pitoisuutta, mikä johtaa glukoositason kannalta tarkoituksenmukaisempaan glukagonin eritykseen.

Inkretiinihormonipitoisuuksien suurenemisen aiheuttama insuliini/glukagoni -suhteen kasvun voimistuminen hyperglykemian aikana johtaa maksan glukoosituotannon vähenemiseen paastotilassa ja ruokailun jälkeen, mikä puolestaan johtaa sokeripitoisuuden pienenemiseen.

Suurentuneen GLP-1-pitoisuuden tiedetään hidastavan mahalaukun tyhjenemistä, mutta tällaista ei havaittu vildagliptiinihoidon yhteydessä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Yli 15 000 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta osallistui kaksoissokkoutettuun lume- tai vertailulääkekontrolloituun kliiniseen tutkimukseen, joissa hoitjakson kesto oli pisimmillään yli kaksi vuotta. Vildagliptiinia annettiin näissä tutkimuksissa yli 9 000 potilaalle 50 mg kerran vuorokaudessa, 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 100 mg kerran vuorokaudessa. Yli 5 000 mies- ja yli 4 000 naispotilasta sai vildagliptiinia 50 mg kerran vuorokaudessa tai 100 mg vuorokaudessa. Yli 1 900 vildagliptiinia 50 mg kerran vuorokaudessa tai 100 mg vuorokaudessa saaneista potilaista oli \geq 65-vuotiaita. Vildagliptiinia annettiin näissä tutkimuksissa monoterapiana tyyppin 2 diabetesta sairastaville potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet lääkettä sairauteensa, tai yhdistelmähoitona potilaille, joiden tilaa ei saatu riittävästi hallintaan muilla diabeteslääkkeillä.

Kaiken kaikkiaan vildagliptiini paransi sokeritasapainoa, kun sitä annettiin monoterapiana tai yhdistelmähoitona metformiinin, sulfonyyliurean ja tiatsolidiinidionin kanssa, mikä osoitettiin tutkimuksen lopussa HbA_{1c}-arvon kliinisesti merkittävänä pienenemisenä hoitoa edeltävään tilanteeseen nähden (ks. Taulukko 8).

Kliinisissä tutkimuksissa vildagliptiinihoidolla saadun HbA_{1c}-arvon pienenemisen suurusluokka oli suurempi potilailla, joiden HbA_{1c}-lähtöarvo oli korkeampi.

52 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa tutkimuksessa vildagliptiini (50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) pienensi HbA_{1c}-arvoa lähtötalanteesta -1 % verrattuna -1,6 %:iin metformiinihoidon yhteydessä (titrattu annokseen 2 g/vrk). Tilastollista yhdenvertaisuutta ei saavutettu. Vildagliptiinihoitoa saaneille potilaille tuli huomattavasti vähemmän ruoansulatuselimistöön kohdistuvia haittoja kuin metformiinihoitoa saaneille.

24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa tutkimuksessa vildagliptiinin (50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) tehoa verrattiin rosiglitatsonin (8 mg kerran vuorokaudessa) tehoon. Vildagliptiini laski HbA_{1c}-arvoa keskimäärin -1,20 % ja rosiglitatsoni keskimäärin -1,48 %, jos potilaan lähtötason HbA_{1c}-arvo oli 8,7 %. Rosiglitatsonia saaneiden potilaiden paino nousi keskimäärin (+1,6 kg), kun taas vildagliptiinia saaneiden paino ei noussut (-0,3 kg). Perifeerisen turvotuksen esiintyvyys oli vildagliptiiniiryhmässä vähäisempää (2,1 %) kuin rosiglitatsoniryhmässä (4,1 %).

Kaksi vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa vildagliptiinia (50 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin gliklatsidiiniin (ad 320 mg/vrk). Kahden vuoden kuluttua keskimääräinen HbA_{1c}-arvon lasku lähtötason keskimääräisestä HbA_{1c}-arvosta 8,6 % oli vildagliptiinilla -0,5 % ja gliklatsidilla -0,6 %. Tilastollista samanarvoisuutta (non-inferiority) ei saavutettu. Vildagliptiiniiryhmässä esiintyi vähemmän hypoglykemioita (0,7 %) kuin gliklatsidiiniiryhmässä (1,7 %).

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, jotka eivät olleet saavuttaneet riittävää hoitovastetta metformiinilla (keskimääräinen vuorokausiannos: 2 020 mg), verrattiin vildagliptiinia (50 mg kahdesti vuorokaudessa) pioglitatsoniin (30 mg kerran vuorokaudessa). Keskimääräinen HbA_{1c}-arvon lasku 8,4 %:n lähtötasosta oli vildagliptiinia metformiinin lisäksi saaneilla -0,9 % ja pioglitatonia metformiinin lisäksi saaneilla -1,0 %. Pioglitatonia metformiinin lisäksi saaneiden potilaiden paino nousi keskimäärin 1,9 kg, kun vildagliptiinia metformiinin lisäksi saaneiden potilaiden paino nousi 0,3 kg.

Kaksi vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joka tehtiin metformiinilla hoidetuille potilaille (keskimääräinen vuorokausiannos: 1 894 mg), vildagliptiinia (50 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin glimepiridiin (ad 6 mg/vrk – keskimääräinen annos 2 vuoden kohdalla: 4,6 mg). Yhden vuoden kuluttua keskimääräinen HbA_{1c}-arvon lasku lähtötason keskimääräisestä HbA_{1c}-arvosta 7,3 % oli -0,4 % vildagliptiinia metformiinin lisäksi saaneilla ja -0,5 % glimepiridiä metformiinin lisäksi saaneilla. Muutos painossa oli vildagliptiiniyryhmässä -0,2 kg ja glimepiridiryhmässä +1,6 kg. Hypoglykemian esiintyvyys oli merkitsevästi alhaisempi vildagliptiiniyryhmässä (1,7 %) kuin glimepiridiryhmässä (16,2 %). Tutkimuksen päättyessä (2 vuotta) HbA_{1c}-arvo oli lähtötason mukainen molemmissa hoitoryhmissä ja erot painonmuutoksen sekä hypoglykemioiden suhteen säilyivät.

52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa vildagliptiinia (annoksella 50 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin gliklatsidiin (keskimääräinen vuorokausiannos: 229,5 mg) sellaisten potilaiden hoidossa, jotka eivät olleet saavuttaneet riittävää hoitovastetta metformiinilla (metformiiniannos lähtötasossa 1 928 mg/vrk). Yhden vuoden kuluttua keskimääräinen HbA_{1c}-arvon lasku oli -0,81 % metformiinin lisäksi vildagliptiinia saaneiden potilaiden ryhmässä (keskimääräinen HbA_{1c}-arvo lähtötasossa: 8,4 %) ja -0,85 % metformiinin lisäksi gliklatsidia saaneiden ryhmässä (keskimääräinen HbA_{1c}-arvo lähtötasossa: 8,5 %). Tutkimuksessa saavutettiin tilastollinen samanarvoisuus (non-inferiority) (95 %:n luottamusväli -0,11 – 0,20). Vildagliptiiniyryhmässä painonmuutos oli +0,1 kg verrattuna +1,4 kg:n painon nousuun gliklatsidiryhmässä.

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, jotka eivät aiemmin olleet saaneet lääkettä, arvioitiin vildagliptiinin ja metformiinin kiinteän yhdistelmäannoksen (annos nostettiin asteittain kahdesti vuorokaudessa annosteltavaan annokseen 50 mg/500 mg tai 50 mg/1 000 mg) tehoa aloitushoitona. Yhdistelmäannos vildagliptiini 50 mg / metformiini 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa laski HbA_{1c}-arvoa -1,82 %, yhdistelmäannos vildagliptiini 50 mg / metformiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa laski HbA_{1c}-arvoa -1,61 %, metformiini 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa -1,36 % ja vildagliptiini 50 mg kahdesti vuorokaudessa -1,09 %, kun lähtötason keskimääräinen HbA_{1c}-arvo oli 8,6 %. Potilailla, joiden HbA_{1c}-lähtötasot olivat \geq 10,0 %, HbA_{1c}-arvon laskut olivat vielä suurempia.

24 viikkoa kestänyt, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus tehtiin arvioimaan vildagliptiinihoidon (50 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta lumelääkkeeseen verrattuna 515:llä tyyppin 2 diabetespotilaalla, jotka sairastivat kohtalaista (n = 294) tai vaikeaa (n = 221) munuaisten vajaatoimintaa. Lähtötilanteessa insuliinihoitoa sai 68,8 % kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista (päivittäinen keskimääräinen annos 56 yksikköä) ja vastaavasti 80,5 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista (päivittäinen keskimääräinen annos 51,6 yksikköä). Vildagliptiini laski merkittävästi HbA_{1c}-arvoa kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna (erotus -0,53 %), kun lähtötason keskimääräinen arvo oli 7,9 %. Vildagliptiini laski merkittävästi HbA_{1c}-arvoa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna (erotus -0,56 %), kun lähtötason keskimääräinen arvo oli 7,7 %.

Vildagliptiinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa), metformiinin (\geq 1 500 mg/vrk) ja glimepiridin (\geq 4 mg/vrk) yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 318 potilaalla 24 viikon pituisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Vildagliptiinin, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmä pienensi HbA_{1c}-arvoa merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmään. Lumehoitoon verrattuna HbA_{1c}-arvo pieneni keskimäärin 0,76 % lähtötilanteen HbA_{1c}-keskiarvosta 8,8 %.

24 viikon pituiseen, satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun tutkimukseen

osallistui 449 potilasta. Tutkimuksessa arvioitiin vildagliptiinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa) ja vakaa-annoksen perus- tai sekoiteinsuliinin yhdistelmän (keskimääräinen vuorokausiannos 41 yksikköä) tehoa ja turvallisuutta samanaikaisesti käytettävän metformiinin kanssa (n = 276) tai ilman samanaikaisesti käytettävää metformiinia (n = 173). Vildagliptiinin ja insuliinin yhdistelmä pienensi HbA_{1c}-arvoa merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen. Lumehoitoon verrattuna HbA_{1c}-arvo pieneni koko populaatiossa keskimäärin 0,72 % lähtötilanteen HbA_{1c}-keskiarvosta 8,8 %. Insuliinia ja metformiinia samanaikaisesti saaneessa alaryhmässä HbA_{1c}-arvo pieneni keskimäärin 0,63 % ja pelkkää insuliinia saaneessa alaryhmässä 0,84 % lumelääkehoitoon verrattuna. Hypoglykemian ilmaantuvuus koko populaatiossa oli vildagliptiiniryhmässä 8,4 % ja lumelääkeryhmässä 7,2 %. Vildagliptiinia saaneilla potilailla ei esiintynyt painonnousua (+0,2 kg). Lumelääkettä saaneilla esiintyi painonlaskua (-0,7 kg).

Toiseen 24 viikon pituiseen tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli pidemmälle edennyt tyyppin 2 diabetes ja joiden hoitotasapaino oli riittämätön, kun käytössä oli insuliini (lyhytvaikutteinen ja pidempivaikutteinen, keskimääräinen insuliiniannos 80 ky/vrk). Kun vildagliptiini (50 mg kahdesti vuorokaudessa) lisättiin insuliinihoitoon, HbA_{1c}-arvo pieneni keskimäärin tilastollisesti merkitsevästi enemmän (0,5 %) kuin lumelääkkeen ja insuliinin yhdistelmää käytettäessä (0,2 %). Hypoglykemian ilmaantuvuus oli vähäisempää vildagliptiiniryhmässä (22,9 %) kuin lumelääkeryhmässä (29,6 %).

52 viikkoa kestänyt, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus suoritettiin arvioimaan vildagliptiinihoidon (50 mg 2 kertaa vuorokaudessa) (n = 128) vaikutusta vasemman kammion ejektiofraktioon lumelääkkeeseen (n = 126) verrattuna tyyppin 2 diabetespotilailla, jotka sairastivat sydämen kongestiivista vajaatoimintaa (NYHA-luokka I-III). Vildagliptiinihoidon ei liittynyt vasemman kammion toiminnan muutoksia tai jo olemassa olevan sydämen kongestiivisen vajaatoiminnan pahenemista. Todennetut sydän- ja verisuonitapahtumat olivat kaiken kaikkiaan tasapainossa. Sydäntapahtumia oli enemmän vildagliptiinihoidon saaneilla NYHA-luokan III potilailla verrattuna lumelääkkeeseen. Lähtötilanteessa oli kuitenkin hieman epätasapainoa sydän- ja verisuonitautiriskien osalta lumelääkkeen eduksi, ja koska tapahtumien lukumäärä oli pieni, vankkoja johtopäätöksiä ei voi tehdä. Vildagliptiini laski merkittävästi HbA_{1c}-arvoa verrattuna lumelääkkeeseen viikolla 16 (erotus 0,6 %) keskimääräisen lähtötason arvon ollessa 7,8 %. NYHA-luokan III alaryhmässä HbA_{1c}-arvon lasku oli vähäisempää lumelääkeryhmään verrattuna (ero 0,3 %), mutta johtopäätöstä rajoittaa potilaiden pieni lukumäärä (n = 44). Hypoglykemian esiintyvyys tutkimuksen koko aineistossa oli 4,7 % vildagliptiiniryhmässä ja 5,6 % lumelääkeryhmässä.

Sydän- ja verisuonitapahtumien riski

Meta-analyyseissä, jossa riippumattomasti ja prospektiivisesti todennettuja sydän- ja verisuonitapahtumia tarkasteltiin 37:ssä osin yli 2 vuotta kestäneissä faasi III ja IV kliinisissä tutkimuksissa koskien monoterapiaa ja yhdistelmähoitoa (keskimääräinen altistuminen vildagliptiinille oli 50 viikkoa ja verrokkivalmistelle 49 viikkoa), vildagliptiinihoidon ei liittynyt suurentunutta sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä verrattuna vertailuhoitoihin. Yhdistetty päätetapahtuma, todennetut ja merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat (MACE, major adverse cardiovascular events) mukaanlukien akuutti sydäninfarkti, aivohalvaus tai kardiovaskulaarinen kuolema, oli samanlainen vildagliptiinilla ja yhdistetyillä aktiivi- ja lumelääkeverrokeilla [Mantel-Haenszel riskisuhde (M-H RR) 0,82 (95 % luottamusväli 0,61 - 1,11)]. Merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumia ilmeni 83 potilaalla 9 599:stä vildagliptiinilla hoidetusta potilaasta (0,86 %) ja 85 potilaalla 7 102:sta (1,20 %) verrokkilääkkeellä hoidetusta potilaasta. Arvioitaessa kutakin MACE-osatekijää erikseen ei havaittu yhdelläkään niistä lisääntynyttä riskiä (samanlainen M-H RR). Vahvistettuja sydämen vajaatoimintatapauksia, mukaan luettuna sairaalahoitoa vaatineet sydämen vajaatoimintatapahtumat ja uudet sydämen vajaatoimintatapahtumat, raportoitiin 41:llä (0,43 %) vildagliptiinilla hoidetulla potilaalla ja 32:lla (0,45 %) verrokkilääkkeellä hoidetulla potilaalla, joilla M-H RR oli 1,08 (95 % luottamusväli 0,68 - 1,70).

Taulukko 8 Vildagliptiinin tehoa koskevat keskeiset tulokset lumelääkekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa sekä lisälääkityksenä yhdistelmähoitotutkimuksissa (ensisijainen teho ITT-väestössä)

Lumelääkekontrolloidut	Keskimääräinen	HbA _{1c} -arvon	HbA _{1c} -arvon
------------------------	----------------	--------------------------	--------------------------

monoterapiatutkimukset	HbA_{1c}-arvo lähtötasossa (%)	keskimääräinen muutos (%) lähtötasosta viikolla 24	lumelääkekorjattu keskimääräinen muutos (%) viikolla 24 (95 % luottamusväli)
Tutkimus 2301: Vildagliptiini 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (n = 90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8 - -0,1)
Tutkimus 2384: Vildagliptiini 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (n = 79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1 - -0,4)
*p < 0,05 vs. lumelääke			
Lisälääkitys-/ yhdistelmähoitotutkimukset			
Vildagliptiini 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa + metformiini (n = 143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4 - -0,8)
Vildagliptiini 50 mg vuorokaudessa + glimepiridi (n = 132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9 - -0,4)
Vildagliptiini 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa + pioglitasoni (n = 136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9 - -0,4)
Vildagliptiini 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa + metformiini + glimepiridi (n = 152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0 - -0,5)
*p < 0,05 vs. lumelääke + vertailuvalmiste			

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset vildagliptiinin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa tyyppin 2 diabetes mellituksessa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetikka

Imeytyminen

Paastotilassa suun kautta annettu vildagliptiini imeytyy nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa havaitaan 1,7 tunnin kuluttua. Ruoka viivästyttää huippupitoisuuden saavuttamista hieman 2,5 tuntiin, mutta ei muuta kokonaisaltistusta (AUC). Vildagliptiinin anto ruoan yhteydessä johti huippupitoisuuden (C_{max}) pienenemiseen (19 %). Muutoksen suuruus ei kuitenkaan ole kliinisesti merkittävä, joten vildagliptiinin voi ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Absoluuttinen hyötyosuus on 85 %.

Jakautuminen

Vildagliptiini sitoutuu plasman proteiineihin vain vähän (9,3 %), ja se jakautuu tasaisesti plasmaan ja veren punasoluihin. Laskimoon annetun vildagliptiinin keskimääräinen jakautumistilavuus on vakaassa tilassa (V_{ss}) 71 litraa, mikä viittaa ekstrasvaskulaariseen jakautumiseen.

Biotransformaatio

Metabolia on ihmisessä vildagliptiinin pääasiallinen eliminaatioreitti ja sen osuus eliminaatiosta on 69 % annoksesta. Pääasiallinen metaboliitti (LAY 151, 57 % annoksesta) on farmakologisesti inaktiivinen ja

syano-osan hydrolyysituote. Seuraavat merkittävät metaboliitit ovat glukuronidi (BQS867)- ja amidihydrolyysituotteet (4 % annoksesta). *In vitro* -tiedot ihmisen munuaisten mikrosomitutkimuksista viittaavat siihen, että munuaiset saattavat olla yksi tärkeimmistä elimistä, jotka osallistuvat vildagliptiinin hydrolysoitumiseen pääasialliseksi metaboliitiksi, LAY151:ksi. DPP-4 osallistuu osittain vildagliptiinin hydrolyysiin *in vivo* -tutkimuksen perusteella, jossa käytettiin rottia, joilla oli DPP-4:n puutos. Vildagliptiini ei metaboloitu mitattavissa määrin CYP 450-entsyymien kautta. Sen vuoksi CYP 450-estäjien ja/tai -induktoreiden ei odoteta vaikuttavan vildagliptiinin metaboliseen puhdistumaan. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, ettei vildagliptiini estä/indusoi CYP 450-entsyymejä. Vildagliptiini ei sen vuoksi todennäköisesti vaikuta CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eikä CYP 3A4/5-entsyymien kautta metaboloituvien, samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden metaboliseen puhdistumaan.

Eliminaatio

Niellystä [¹⁴C]-leimatusta vildagliptiinista noin 85 % erittyi virtsaan ja 15 % ulosteisiin. Muuttumattomana virtsaan erittyneen vildagliptiinin osuus oli 23 % niellystä annoksesta. Kun vildagliptiinia annettiin terveille koehenkilöille laskimoon, vildagliptiinin kokonaispuhdistuma plasmasta oli 41 l/h ja munuaispuhdistuma 13 l/h. Laskimoon annetun vildagliptiinin eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika on noin 2 tuntia ja suun kautta annetun noin 3 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Vildagliptiinin huippupitoisuus (C_{max}) ja pitoisuus/aika -kuvaajan alle jäävä pinta-ala (altistus, AUC) suurenevät terapeuttisilla annoksilla suunnilleen samana pysyvässä suhteessa annokseen.

Ominaisuudet tietyissä potilasryhmissä

Sukupuoli

Vildagliptiinin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja terveiden, eri-ikäisten ja erilaisen painoindeksin omaavien mies- ja naiskoehenkilöiden välillä. Sukupuoli ei vaikuta vildagliptiinin aikaansaamaan DPP-4:n estymiseen.

Iäkkäät henkilöt

Terveiden, iäkkäiden koehenkilöiden (≥ 70 -vuotiaita) altistus vildagliptiinille (100 mg kerran vuorokaudessa) oli 32 % suurempi kuin nuorten, ja huippupitoisuus plasmassa suureni 18 % verrattuna nuoriin, terveisiin koehenkilöihin (18–40-vuotiaisiin). Näiden muutosten ei kuitenkaan katsota olevan kliinisesti merkityksellisiä. Ikä ei vaikuta vildagliptiinin aikaansaamaan DPP-4:n estymiseen.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta vildagliptiinin farmakokinetiikkaan tutkittiin Child-Pugh-pisteiden perusteella lievää, keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (lievää vajaatoimintaa sairastavien 6 pisteestä vaikeaa vajaatoimintaa sairastavien 12 pisteeseen) verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien altistus pieneni (lievää vajaatoimintaa sairastavien 20 % ja keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavien 8 %) vildagliptiinikerta-annoksen jälkeen, kun taas vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien altistus suureni 22 %. Suurin muutos (suureneminen tai pieneneminen) vildagliptiinia altistuksessa oli ~30 %, jonka ei katsota olevan kliinisesti merkitsevä. Maksasairauden vaikeusasteen ja vildagliptiinia altistuksen muutosten välillä ei ollut korrelaatiota.

Munuaisten vajaatoiminta

Moniannoksinen, avoin tutkimus tehtiin arvioimaan vildagliptiinin farmakokinetiikkaa alhaisemmalla annoksella (50 mg kerran vuorokaudessa) kreatiniinipuhdistuman mukaan määriteltynä eriasteista kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (lievä: 50 - < 80 ml/min, kohtalainen: 30 - < 50 ml/min, vaikea: < 30 ml/min) verrattuna normaaleihin terveisiin verrokkeihin.

Vildagliptiinin systeeminen altistus (AUC-arvo) nousi normaaleihin terveisiin verrokkeihin verrattuna

keskimäärin 1,4-kertaiseksi niillä potilailla, joilla oli lievä, 1,7-kertaiseksi potilailla, joilla oli kohtalainen ja vastaavasti 2-kertaiseksi potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta. Metaboliittien LAY151 ja BQS867 AUC-arvot nousivat keskimäärin 1,5-kertaiseksi potilailla, joilla oli lievä, 3-kertaiseksi potilailla, joilla oli kohtalainen ja vastaavasti 7-kertaiseksi potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta. Rajoitettu kokemus loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavien potilaiden hoidossa viittaa siihen, että vildagliptiini-altistus olisi samankaltainen näillä potilailla kuin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. LAY151-pitoisuus oli noin 2-3-kertaa korkeampi kuin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Vildagliptiinin poistuma hemodialyysissä oli rajallinen (3 % 3-4 tunnin hemodialyysijakson aikana 4 tuntia annostelun jälkeen).

Etniset ryhmät

Saatavissa olevat vähäiset tiedot viittaavat siihen, että rodulla ei ole merkittävää vaikutusta vildagliptiinin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koirilla havaittiin sydämensisäisten impulssien johtumisen viivästymistä vaikutuksettoman annoksen ollessa 15 mg/kg (7-kertainen ihmisen altistukseen nähden C_{max} :n perusteella).

Hiiressä ja rotilla havaittiin alveolaaristen vaahtomaisten makrofagien kertymistä keuhkoihin. Vaikutukseton annos rotille oli 25 mg/kg (5-kertainen ihmisen annostukseen nähden AUC-arvon perusteella) ja hiirille 750 mg/kg (142-kertainen ihmisen altistukseen nähden).

Koirilla havaittiin ruoansulatuselimistön oireita, etenkin ulosteiden pehmenemistä, limaisia ulosteita, ripulia ja suurempien annosten yhteydessä verta ulosteissa. Vaikutuksetonta annosta ei tutkittu.

Vildagliptiini ei ollut mutageeninen tavanomaisissa genotoksisuutta selvittäneissä *in vitro*- ja *in vivo* - tutkimuksissa.

Hedelmällisyyttä ja alkion varhaisvaiheen kehitystä selvittäneissä rottatutkimuksissa ei tullut esiin näyttöä vildagliptiinin aiheuttamasta hedelmällisyyden, lisääntymiskyvyn tai alkion varhaiskehityksen heikkenemisestä. Alkio- ja sikiötoksisuutta arvioitiin rotilla ja kaneilla. Rotilla havaittiin aaltomaisten kylkiluumuutosten esiintyvyyden lisääntyneen emon ruumiinpainoparametrien pienenemisen yhteydessä vaikutuksettoman annoksen ollessa 75 mg/kg (10-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Kaneilla havaittiin kehitysviiveisiin viittaavia sikiön painon alenemisiä ja luuston muutoksia vain emon vaikean toksisuuden yhteydessä vaikutuksettoman annoksen ollessa 50 mg/kg (9-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Pre- ja postnataalista kehitystä selvittävä tutkimus tehtiin rotilla. Löydöksiä todettiin vain annoksilla ≥ 150 mg/kg esiintyneen emon toksisuuden yhteydessä, ja niitä olivat painon aleneminen ja ensimmäisen sukupolven jälkeläisten motoristen toimintojen heikkeneminen.

Kahden vuoden mittaisessa, rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa käytettiin enintään 900 mg/kg:n annoksia suun kautta (noin 200 kertaa suurempi altistus kuin ihmiselle suositelluilla annoksilla aiheutuva altistus). Vildagliptiinista johtuvaa kasvainten esiintyvyyden lisääntymistä ei havaittu. Toinen kahden vuoden mittainen karsinogeenisuustutkimus tehtiin hiirillä, ja siinä käytettiin suun kautta annettavia annoksia, jotka olivat enintään 1 000 mg/kg. Rintarauhasen adenokarsinooman esiintyvyyden havaittiin lisääntyneen vaikutuksettoman annoksen ollessa 500 mg/kg (59-kertainen ihmisen altistukseen nähden) ja hemangiosarkooman esiintyvyyden havaittiin lisääntyneen vaikutuksettoman annoksen ollessa 100 mg/kg (16-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Näiden kasvainten esiintyvyyden lisääntymisen hiirillä ei katsota muodostavan merkittävää riskiä ihmiselle, koska vildagliptiini ja sen pääasiallinen metaboliitti eivät ole genotoksisia, kasvaimia esiintyi vain yhdellä lajilla ja kasvaimia havaittiin vain suurilla systeemisillä altistussuhteilla.

Cynomolgus-apinoilla tehdyssä 13 viikon mittaisessa toksisuustutkimuksessa todettiin iholeesioita

annoksilla ≥ 5 mg/kg/vrk. Niitä esiintyi johdonmukaisesti ääreisosissa (käsissä, jaloissa, korvissa ja hännässä). Annoksella 5 mg/kg/vrk (vastaa suunnilleen ihmisen altistusta 100 mg:n annoksella) havaittiin vain rakkuloita. Ne korjaantuivat hoidon jatkamisesta huolimatta eikä niihin liittynyt histopatologisia poikkeavuuksia. Ihon hilseilyä ja kuoriutumista, rupia ja hännän haavaumia, jotka korreloivat histopatologisten muutosten kanssa, havaittiin annoksilla ≥ 20 mg/kg/vrk (noin kolminkertainen altistus verrattuna ihmisen altistukseen 100 mg:n annoksella). Hännän nekroottisia leesioita havaittiin annoksella ≥ 80 mg/kg/vrk. Annoksella 160 mg/kg/vrk hoidettujen apinoiden iholeesiot eivät korjautuneet 4 viikon lääkkeettömän toipumisjakson aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosi
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C:ssa, alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

OPA/Alumiini/PVC-Alumiini-läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot:

14, 28, 50, 56, 90, 100 ja 180 tablettia läpipainopakkauksissa.

10 x 1, 30 x 1, 56 x 1 ja 60 x 1 tablettia yksittäin perforoiduissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35259

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.2.2019