

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xiliarx 50 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiinia.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 47,82 mg laktoosia (vedetön).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai vaalean kellertävä, pyöreä (halkaisija 8 mm), litteäpintainen, viistoreunainen tabletti. Toisella puolella on merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”FB”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vildagliptiini on tarkoitettu tyypin 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 Xiliarx-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 Xiliarx-annos on 50 mg kerran vuorokaudessa (ks. myös kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Xiliarxia 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

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

Antotapa

Suun kautta

Xiliarx 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

Xiliarx ei korvaa insuliinia tarvitsevien potilaiden insuliinihoitoa. Xiliarxia ei tulisi käyttää tyyppin 1 diabetesta sairastavien potilaiden eikä diabeettisen ketoasidoosin hoidossa.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Xiliarxia 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 Xiliarx-hoidon aloittamista tulee ottaa maksan toimintakokeet potilaan maksan toiminnan selvittämiseksi. Maksan toimintaa tulee seurata Xiliarx-hoidon aikana kolmen kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä ajoittain sen jälkeen. Jos potilaan transaminaasiarvot suurenevät, 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 ylärajaan nähden tai suuremmaksi, suositellaan Xiliarx-hoidon lopettamista.

Potilaiden, joille kehittyy keltaisuutta tai muita maksan toiminnan häiriöön viittaavia merkkejä, tulee keskeyttää Xiliarxin käyttö.

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

Sydämen vajaatoiminta

Vildagliptiinihoitoon ei liittynyt vasemman kammion toiminnan muutoksia tai sydämen kongestiivisen vajaatoiminnan pahenemista plaseboon 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 vildagliptiiniä 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, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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 -entsyymin 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 entsyymin 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, Xiliarxia ei pitäisi käyttää raskauden aikana.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Xiliarxilla 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 vildagliptiiniä 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 yhdistelmän 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 yhdistelmän angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjän (ACE:n estäjän) kanssa. Suurin osa tapauksista oli vaikeusasteeltaan lieviä ja ne hävisivät, kun vildagliptiinihoitoa jatkettiin.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Xiliarxia 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 haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Yhdistettynä metformiiniin

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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
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 vildagliptiini 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 %). Vildagliptiiniyryhmissä 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 plasebo).

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 Xiliarxia yhdistettynä sulfonyyliureaan (N=170)

Infektiot	
Hyvin harvinainen	Nasofaryngiitti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
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 selvittävissä kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutusten vuoksi tapahtuneiden keskeyttämisten kokonaisesiintyvyys oli 0,6 % vildagliptiinin 50 mg:n annoksen ja sulfonyyliurean yhdistelmäryhmässä ja 0 %:ia 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 plasebo).

Yhdistettynä tiatsolidiinidioniin

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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
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 selvittävissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu haittavaikutusten vuoksi tapahtuneita keskeyttämisiä vildagliptiinin 100 mg:n vuorokausiannosten ja tiatsolidiinidionin yhdistelmää eikä lumelääkkeen ja tiatsolidiinidionin yhdistelmää saaneissa ryhmissä.

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 Xiliarx 100 mg:n vuorokausiannoksen yhteydessä 2,7 kg.

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

Monoterapia

Taulukko 4 Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat 100 mg:n vuorokausiannoksen Xiliarxia monoterapiana (N=1 855)

Infektiot	
Hyvin harvinainen	Ylähengitystieinfektio
Hyvin harvinainen	Nasofaryngiitti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
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 haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Lisäksi vildagliptiinilla tehdyissä kontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa tutkimuksesta vetäytyminen haittavaikutusten 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 vuorokausiannoksena saaneista potilaista verrattuna 0,2 %:iin (2/1 082) vertailuvalmistetta tai lumelääkehoitoa saaneiden ryhmien potilaista. Vakavia tai vaikeita haittavaikutuksia ei ilmoitettu.

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

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

Käyttö yhdessä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa

Taulukko 5 Ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat Xiliarxia 50 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (N=157)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Hypoglykemia
Hermosto	
Yleinen	Heitehuimaus, vapina
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen	Voimakas hikoilu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Voimattomuus

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Haittavaikutusten vuoksi tapahtuneita keskeyttämisistä 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). Vildagliptiiniyryhmässä raportoitiin yksi vaikea hypoglykemia tapaus.

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

Käyttö yhdessä insuliinin kanssa

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

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

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

Hypoglykemian ilmaantuvuus oli samaa luokkaa molemmissa hoitoryhmissä (14,0 % vildagliptiiniyryhmässä ja 16,4 % lumeryhmässä). Vaikeita hypoglykemia tapauksia raportoitiin vildagliptiiniyryhmässä kahdella potilaalla ja lumeryhmässä 6 potilaalla.

Tutkimuksen lopussa vaikutus painokeskiarvoon oli neutraali (vildagliptiiniyryhmässä +0,6 kg muutos lähtötilanteesta, lumeryhmässä ei muutosta).

Taulukko 7 Markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset

Ruoansulatuselimistö	
Tuntematon	Haimatulehdus
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Hepatiitti (joka on ollut palautuvaa lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen) Poikkeavia maksan toimintakokeiden tuloksia (jotka ovat olleet palautuvia lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon	Lihassärky
Iho ja ihonalainen kudος	
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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tiedot vildagliptiiniyliannostuksesta ovat vähäiset.

Oireet

Tiedot yliannostuksen todennäköisistä oireista on saatu terveille koehenkilöille tehdystä, annoksen suurentamista selvittäneestä siedettävyystutkimuksesta, joissa koehenkilöille annettiin Xiliarxia 10 vuorokauden ajan. 400 mg annoksella kolmelle koehenkilölle ilmaantui lihaskipua ja yksittäisissä tapauksissa lieviä ja ohimeneviä tuntoharhoja, kuumetta, turvotusta sekä ohimenevää veren lipaasiarvojen suurenemista. 600 mg 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 antaminen johtaa DPP-4:n toiminnan nopeaan ja täydelliseen estymiseen, mikä johtaa inkretiinihormonien GLP-1 (glukagonin kaltainen peptidi 1) ja GIP (glukoosiriippuvainen insulinoatrooppinen 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 pienentämiseen.

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 ≥ 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 pienentymisenä hoitoa edeltävään tilanteeseen nähden (ks. Taulukko 8).

Kliinisissä tutkimuksissa vildagliptiinihoidolla saadun HbA_{1c}-arvon pienentymisen 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 lähtötilanteesta -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 gliklatsidiin (ad 320 mg/vrk). Kahden vuoden kuluttua keskimääräinen HbA_{1c}-arvon lasku lähtötason keskimääräisestä HbA_{1c}-arvosta 8,6 % oli vildagliptiinilla -0,5 % ja -0,6 % gliklatsidilla. Tilastollista samanarvoisuutta (non-inferiority) ei saavutettu. Vildagliptiiniiryhmässä esiintyi vähemmän hypoglykemioita (0,7 %) kuin gliklatsidiryhmässä (1,7 %).

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, jotka eivät olleet saavuttaneet riittävää hoitovastetta metformiinilla (keskimääräinen vuorokausiannos: 2020 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 pioglitatsonia metformiinin lisäksi saaneilla -1,0 %. Pioglitatsonia 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: 1894 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 vildagliptiiniiryhmässä -0,2 kg ja glimepiridiryhmässä +1,6 kg. Hypoglykemian esiintyvyys oli merkitsevästi alhaisempi vildagliptiiniiryhmässä (1,7 %) kuin glimepiridiryhmässä (16,2 %). Tutkimuksen päättyessä (2 vuotta) HbA_{1c}-arvo oli lähtötason mukainen molemmassa hoitoryhmässä 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 1928 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). Vildagliptiiniiryhmässä 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 lääkehoitoa, 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 1000 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 1000 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 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 (≥ 1500 mg/vrk) ja glimepiridin (≥ 4 mg/vrk) yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 318 potilaalla 24 viikon pituisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 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, lumekontrolloituun tutkimukseen osallistui 449 potilasta. Tutkimuksessa arvioitiin vildagliptiinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa) ja vakaa-annoksisen 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 % lumehoitoon verrattuna. Hypoglykemian ilmaantuvuus koko populaatiossa oli vildagliptiiniiryhmässä 8,4 % ja lumeryhmässä 7,2 %. Vildagliptiiniä 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 lumelääkkeeseen ja insuliinin yhdistelmää käytettäessä (0,2 %). Hypoglykemian ilmaantuvuus oli vähäisempää vildagliptiiniiryhmässä (22,9 %) kuin lumeryhmässä (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). Vildagliptiinihoitoon 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 vildagliptiinihoitoa saaneilla NYHA-luokan III potilailla verrattuna plaseboon. Lähtötilanteessa oli kuitenkin hieman epätasapainoa sydän- ja verisuonitautiriskien osalta plasebon eduksi, ja koska tapahtumien lukumäärä oli pieni, vankkoja johtopäätöksiä ei voi tehdä. Vildagliptiini laski merkittävästi HbA_{1c}-arvoa verrattuna plaseboon viikolla 16 (erotus 0,6 %) keskimääräisen lähtötason arvon ollessa 7,8 %. NYHA-luokan III alaryhmässä HbA_{1c}-arvon lasku oli vähäisempää plaseboryhmään verrattuna (ero 0,3 %), mutta johtopäätöstä rajoittaa potilaiden pieni lukumäärä (n=44). Hypoglykemian esiintyvyys tutkimuksen koko aineistossa oli 4,7 % vildagliptiiniiryhmässä ja 5,6 % plaseboryhmässä.

Sydän- ja verisuonitapahtumien riski

Meta-analysissä, 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 kombinaatioterapiaa (keskimääräinen altistuminen vildagliptiinille oli 50 viikkoa ja verrokivalmisteille 49 viikkoa), vildagliptiinihoitoon ei liittynyt suurentunutta sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä verrattuna vertailuhoitoihin. Yhdistetty päätetapahtuma, todennetut merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat (MACE, major adverse

cardiovascular events) mukaanlukien akuutti sydäninfarkti, aivohalvaus tai kardiovaskulaarinen kuolema, oli samanlainen vildagliptiinillä ja yhdistetyillä aktiivi- ja plaseboverrokeilla [Mantel–Haenszel riskisuhde (M-H RR) 0,82 (95% luottamusväli 0,61-1,11)]. Merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumia ilmeni 83 potilaalla 9 599:stä vildagliptiinillä hoidetusta potilaasta (0,86 %) ja 85 potilaalla 7 102:sta (1,20 %) verrokkilääkkeellä hoidetusta potilaasta. Arvioitaessa kutakin MACE-osatekijää erikseen ei havaittu yhdelläkään niistä lisääntyneitä riskiä (samanlainen M-H RR). Vahvistettuja sydämen vajaatoimintatapauksia, mukaan luettuna sairaanhoitoa vaativat sydämen vajaatoimintatapahtumat ja uudet sydämen vajaatoimintatapaukset, raportoitiin 41:llä (0,43 %) vildagliptiinillä 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 monoterapiatutkimukset	HbA_{1c}-arvon keskimääräinen lähtöarvo	HbA_{1c}-arvon keskimääräinen muutos lähtöarvosta (%) viikolla 24	HbA_{1c}-arvon lumelääkekorjattu keskimääräinen muutos (%) viikolla 24 hoitoa (luottamusväli 95 %)
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 + pioglitatsoni (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 pediatrien potilasryhmien hoidossa tyyppin 2 diabetes mellituksessa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Vildagliptiini sitoutuu plasman proteiineihin heikosti (9,3 %) ja jakautuu tasaisesti plasmaan ja veren punasoluihin. Laskimoon annetun vildagliptiinin keskimääräinen jakautumistilavuus on vakaassa tilassa (V_{ss}) 71 litraa, mikä viittaa ekstravaskulaariseen 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 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 metaboloidu 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, [^{14}C]-leimatusta vildagliptiinistä 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 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 aikaan saamaan DPP-4:n estymiseen.

Iäkkäät henkilöt

Terveiden, iäkkäiden koehenkilöiden (≥ 70 -vuotiaita) altistus vildagliptiinille (100 mg kerran vuorokaudessa) oli 32 % suurempi kuin nuorten, ja plasman huippupitoisuus suureni 18 % verrattuna nuoriin, terveisiin koehenkilöihin (18–40-vuotiaisiin). Näiden muutosten ei kuitenkaan katsota olevan kliinisesti merkityksellisiä. Ikä ei vaikuta vildagliptiinin aikaan saamaan 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) vildagliptiinialtistuksessa oli ~30 %, jonka ei katsota olevan kliinisesti merkittävää. Maksasairauden vaikeusasteen ja vildagliptiinialtistuksen 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 vildagliptiinialtistus on 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 vaikutuksettomannoksen ollessa 15 mg/kg (7-kertainen ihmisen altistukseen nähden C_{max} :n perusteella).

Hiirillä ja rotilla havaittiin alveolaaristen vaahromaisten 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 kaniineilla. Rotilla havaittiin aaltomaisten kylkiluumuutosten esiintyvyyden lisääntyneen emon ruumiinpainoparametrien pienenemisen yhteydessä vaikutuksettoman annoksen ollessa 75 mg/kg (10-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Kaniineilla 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 annoksia suun kautta (noin 200 kertaa ihmiselle suurimmilla 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 koska 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 ihmisen altistukseen 100 mg:n annoksilla). Hännän nekroottisia leesioita havaittiin annoksella ≥ 80 mg/kg/vrk. Annoksella 160 mg/kg/vrk hoidettujen apinoiden iholeesiot eivät korjautuneet 4 viikon lääkkeettömän jakson aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosi, vedetön
Selluloosa, mikrokiteinen
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/Alumiini (PA/Al/PVC//Al) läpipainopakkaus

Pakkaukset sisältävät 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 tai 336 tablettia ja monipakkaukset sisältävät 336 tablettia (kolme 112 tabletin pakkausta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/486/001-011

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. marraskuuta 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärien (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107c (7) ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Päivitetty riskinhallintasuunnitelma tulee toimittaa kolmen vuoden välein.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKÖPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xiliarx 50 mg tabletit
vildagliptiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia (ks. tarkemmat tiedot pakkausselosteesta).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

7 tablettia
14 tablettia
28 tablettia
30 tablettia
56 tablettia
60 tablettia
90 tablettia
112 tablettia
180 tablettia
336 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/486/001	7 tablettia
EU/1/08/486/002	14 tablettia
EU/1/08/486/003	28 tablettia
EU/1/08/486/004	30 tablettia
EU/1/08/486/005	56 tablettia
EU/1/08/486/006	60 tablettia
EU/1/08/486/007	90 tablettia
EU/1/08/486/008	112 tablettia
EU/1/08/486/009	180 tablettia
EU/1/08/486/010	336 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Xiliarx 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-
TEKSTIN)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xiliarx 50 mg tabletit
vildagliptiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia (ks. tarkemmat tiedot pakkausselosteesta).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

Monipakkaus: 336 tablettia (kolme 112 tabletin pakkausta).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/486/011 336 tablettia (kolme 112 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Xiliarx 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xiliarx 50 mg tabletit
vildagliptiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia (ks. tarkemmat tiedot pakkausselosteesta).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

112 tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myytäväksi erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/486/011 336 tablettia (kolme 112 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Xiliarx 50 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xiliarx 50 mg tabletit
vildagliptiini

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle
Xiliarx 50 mg tabletit
vildagliptiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xiliarx on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xiliarxia
3. Miten Xiliarxia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xiliarxin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xiliarx on ja mihin sitä käytetään

Xiliarxin sisältämä vaikuttava aine, vildagliptiini, kuuluu suun kautta otettaviksi diabeteslääkkeiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään.

Xiliarxia käytetään tyypin 2 diabetesta sairastavien aikuisten potilaiden hoitoon. Sitä käytetään, kun diabetesta ei saada hallintaan pelkän ruokavalion ja liikunnan avulla. Se auttaa veren sokeripitoisuuden säätelmissä. Lääkärisi määrää Xiliarxia joko yksinään tai tiettyjen muiden jo käyttämiesi diabeteslääkkeiden kanssa, jos niillä ei ole saatu aikaiseksi riittävää tehoa diabeteksen hallinnassa.

Tyypin 2 diabetes kehittyy, jos elimistö ei tuota riittävästi insuliinia tai jos elimistön tuottama insuliini ei toimi asianmukaisella tavalla. Se voi kehittyä myös, jos elimistö tuottaa liikaa glukagonia.

Insuliini on aine, joka auttaa pienentämään veren sokeripitoisuutta, etenkin ruokailun jälkeen. Glukagoni on aine, joka käynnistää sokerin tuotannon maksassa ja aiheuttaa siten veren sokeripitoisuuden suurenemista. Haima tuottaa kumpaakin näistä aineista.

Xiliarxin vaikutustapa

Xiliarxin vaikutuksesta haima tuottaa enemmän insuliinia ja vähemmän glukagonia. Tämä auttaa veren sokeripitoisuuden säätelmissä. Tämän lääkkeen on osoitettu alentavan veren sokeripitoisuutta, mikä saattaa estää diabeteksen aiheuttamia muita sairauksia. Vaikka aloitkin nyt lääkityksen diabeteksen hoitoon, on tärkeää jatkaa ruokavalion ja/tai liikuntaohjelman noudattamista siten kuin sinulle on suositeltu.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xiliarxia

Älä ota Xiliarxia

- jos olet allerginen vildagliptiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen vildagliptiinille tai Xiliarxin jollekin muulle aineelle, älä ota tätä lääkettä, vaan kysy neuvoa lääkäriltä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Xiliarxia,

- jos sinulla on tyyppin 1 diabetes (elimistösi ei tuota insuliinia) tai jos sinulla on diabeettinen ketoasidoosi
- jos käytät diabeteslääkkeenä jotakin sulfonyyliureaivalmistetta (lääkäri saattaa pienentää sulfonyyliurea-annostasi verensokerin liiallisen laskun [hypoglykemian] välttämiseksi, jos käytät sulfonyyliureaa yhdessä Xiliarxin kanssa)
- jos sinulla on keskivaikkea tai vaikea munuaissairaus (sinun tulee ottaa alhaisempi Xiliarx-annos)
- jos saat dialyysihoitoa
- jos sinulla on maksasairaus
- jos kärsit sydämen vajaatoiminnasta
- jos sinulla on tai on ollut haimasairaus.

Jos olet käyttänyt vildagliptiinia aikaisemmin, mutta sinun piti lopettaa sen käyttö maksasairauden takia, sinun ei tule käyttää tätä lääkettä.

Diabetekseen liittyy yleisenä komplikaationa diabeettisia ihovaurioita. Noudata lääkärin tai hoitajan antamia ohjeita ihon ja jalkojen hoidosta. Sinua kehoitetaan kiinnittämään huomiota Xiliarx-hoidon aikana ilmaantuviin rakkuloihin tai haavaumiin. Jos tällaisia ilmaantuu, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Maksasi toiminta tutkitaan erillisellä testillä ennen Xiliarx-hoidon aloittamista, kolmen kuukauden välein ensimmäisen vuoden aikana ja sen jälkeen ajoittain, jotta mahdolliset maksaentsyymiarvojen suurenemiset voidaan havaita mahdollisimman aikaisessa vaiheessa.

Lapset ja nuoret

Xiliarxin käyttöä alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Xiliarx

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Lääkärisi saattaa katsoa tarpeelliseksi muuttaa Xiliarx-annostasi jos käytät muita lääkkeitä kuten:

- tiatsideja tai muita diureetteja (kutsutaan myös nesteenpoistolääkkeiksi)
- kortikosteroideja (käytetään tavallisesti tietynlaisten tulehdusten hoitamiseen)
- kilpirauhaslääkkeitä
- tiettyjä hermostoon vaikuttavia lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Sinun ei tule käyttää Xiliarxia raskauden aikana. Ei tiedetä, erittyykö Xiliarx äidinmaitoon. Sinun ei tule käyttää Xiliarxia, jos imetät tai aiot imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinua huimaa Xiliarxin käytön aikana, älä aja äläkä käytä koneita.

Xiliarx sisältää laktoosiaXiliarx sisältää laktoosia (maitosokeri). Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Xiliarxia otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon ja milloin Xiliarxia otetaan

Otettavien Xiliarx-tablettien määrä riippuu kunkin potilaan tilasta. Lääkärisi kertoo sinulle otettavien Xiliarx-tablettien tarkan määrän. Enimmäisvuorokausiannos on 100 mg.

Tavanomainen Xiliarx-annos on joko

- 50 mg vuorokaudessa aamuisin yhtenä annoksena, jos käytät Xiliarxia yhdessä sulfonyyliurea-nimisen lääkkeen kanssa.
- 100 mg vuorokaudessa jaettuna 50 mg:n annokseen aamuisin ja 50 mg:n annokseen iltaisin, jos käytät Xiliarxia yksinään, yhdessä metformiini -nimisen lääkkeen tai glitasonin kanssa, yhdessä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa tai yhdessä insuliinin kanssa.
- 50 mg vuorokaudessa aamuisin, jos sinulla on keskivaikea tai vaikea munuaissairaus tai saat dialyysihoitoa.

Miten Xiliarxia otetaan

- Niele tabletit kokonaisina veden kanssa.

Miten pitkään Xiliarxia otetaan

- Ota Xiliarxia päivittäin niin kauan kuin lääkärisi on määrännyt. Voit joutua käyttämään tätä lääkitystä pitkään.
- Lääkärisi seuraa tilaasi säännöllisesti tarkistaakseen, että hoito vaikuttaa halutulla tavalla.

Jos otat enemmän Xiliarxia kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta Xiliarx-tablettia tai jos joku muu on ottanut lääkkettäsi, **ota heti yhteyttä lääkäriisi**. Saatat tarvita lääkärinhoitoa. Jos sinun on mentävä lääkäriin tai sairaalaan, ota lääkepakkaus mukaasi.

Jos unohtat ottaa Xiliarxia

Jos unohtat ottaa lääkeannoksen, ota se heti, kun muistat. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos on melkein aika ottaa seuraava annos, jätä unohtamasi annos ottamatta. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Xiliarxin käytön

Älä keskeytä Xiliarxin ottamista ellei lääkärisi niin määrää. Jos sinulla on kysyttävää tämän lääkityksen kestosta, käänny lääkärisi puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Osa oireista saattaa vaatia välitöntä lääkärinhoitoa:

Lopeta Xiliarxin käyttö ja mene heti lääkärin vastaanotolle, jos sinulle ilmaantuu seuraavia haittavaikutuksia:

- Angioedeema (harvinainen: voi esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1000:sta): Oireisiin kuuluu kasvojen, kielen tai kurkun turpoamista, nielemisvaikeuksia, hengitysvaikeuksia, äkillisesti ilmaantunutta ihottumaa tai nokkosihottumaa, jotka ovat ”angioedeema”-nimiseen reaktioon mahdollisesti liittyviä oireita.
- Maksasairaus (hepatiitti) (harvinainen). Oireisiin kuuluu ihon ja silmien keltaisuutta, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta tai virtsan tummumista, jotka ovat maksasairauteen (hepatiitti) mahdollisesti liittyviä oireita.
- Haimatulehdus (pankreatiitti) (yleisyyttä ei tunneta): Oireisiin kuuluu voimakas ja keskeytymätön kipu vatsassa, joka voi säteillä selkään ja lisäksi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua.

Muita haittavaikutuksia

Osalla Xiliarxin ja metformiinin yhdistelmää käyttäneistä potilaista on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia:

- Yleiset (voivat esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä): Vapina, päänsärky, huimaus, pahoinvointi, alhainen verensokeri
- Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta): Väsymys

Osalla Xiliarxin ja sulfonyyliurean yhdistelmää käyttäneistä potilaista on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia:

- Yleiset: Vapina, päänsärky, huimaus, heikotus, alhainen verensokeri
- Melko harvinaiset: Ummetus
- Hyvin harvinaiset (voivat esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10 000:sta): Kurkkukipu, nenän vuotaminen

Osalla Xiliarxin ja glitasonin yhdistelmää käyttäneistä potilaista on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia:

- Yleiset: Painon nousu, käsien, nilkkojen tai jalkojen turvotus (edeema)
- Melko harvinaiset: Päänsärky, voimattomuus, alhainen verensokeri

Joillain pelkkää Xiliarxia käyttäneillä potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia:

- Yleiset: Huimaus
- Melko harvinaiset: Päänsärky, ummetus; käsien, nilkkojen tai jalkojen turvotus (edeema), nivelkipu, alhainen verensokeri
- Hyvin harvinaiset: Kurkkukipu, nenän vuotaminen, kuume

Joillakin potilailla on esiintynyt Xiliarxin, metformiinin ja sulfonyyliurean käytön aikana seuraavia haittavaikutuksia:

- Yleiset: Huimaus, vapina, heikotus, verensokerin lasku, voimakas hikoilu

Joillakin potilailla on esiintynyt Xiliarxin ja insuliinin käytön aikana (metformiinin kanssa tai ilman) seuraavia haittavaikutuksia:

- Yleiset: Päänsärky, vilunväristykset, pahoinvointi, verensokerin lasku, närästys
- Melko harvinaiset: Ripuli, ilmavaivat.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu myös seuraavia haittavaikutuksia:

- Esiintyvyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):
Kutiava ihottuma, haimatulehdus, paikallinen ihon tai rakkuloiden kuoriutumisen, lihassärky

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xiliarxin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
- Älä käytä sellaista Xiliarx-pakkausta, joka on vaurioitunut tai jos siinä on merkkejä peukaloinnista.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xiliarx sisältää

- Vaikuttava aine on vildagliptiini.
Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiinia.
- Muut aineet ovat vedetön laktoosi, mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A) ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Xiliarx 50 mg -tabletit ovat pyöreitä, valkoisia tai vaalean kellertäviä ja litteitä, ja niissä on toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”FB”.

Xiliarx 50 mg on saatavilla 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 tai 336 tabletin pakkauksissa ja kolmesta 112 tablettia sisältävästä kotelosta koostuvissa monipakkauksissa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 93 378 64 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Merck, S.A.
Tel. +351 21 3613 500

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.

Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

<http://www.ema.europa.eu>