

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jalra 50 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini (*Vildagliptinum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine: Üks tablett sisaldab 47,82 mg laktoosi (veevaba).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge kuni helekollane, ümmargune (läbimõõduga 8 mm), lameda pinna ja kaldservadega tablett. Ühel küljel on kiri „NVR” ja teisel „FB”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vildagliptiin on näidustatud II tüüpi suhkurtõve raviks täiskasvanutel.

Üksikravina

- patsientidel, kellel ainult dieedi ja füüsilise koormusega ei ole haigus kontrolli all või kellele metformiin on vastunäidustuste või talumatuse tõttu sobimatu.

Suukaudse kaksikravina kombinatsioonis

- metformiiniga patsientidel, kellel metformiini monoteeraapia maksimaalse talutava annusega ei ole saavutatud veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist;
- sulfonüüluurea derivaadiga patsientidel, kellel sulfonüüluurea maksimaalse talutava annusega ei ole saavutatud veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist ning kellele metformiin ei sobi vastunäidustuste või talumatuse tõttu;
- tiasolidiindiooniga patsientidel, kellel ei ole saavutatud veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist ning kellele tiasolidiindioon sobib.

Suukaudse kolmikravina kombinatsioonis

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Kui Jalra't kasutatakse üksikravina, kombinatsioonis metformiiniga, kombinatsioonis tiasolidiindiooniga, kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga või kombinatsioonis insuliiniga (metformiiniga või ilma) on vildagliptiini soovitatav ööpäevane annus 100 mg, mida manustatakse ühe doosina 50 mg hommikul ja ühe doosina 50 mg õhtul.

Kui Jalra't kasutatakse kaksikravina kombinatsioonis sulfonüüluurea derivaadiga, on soovitatav vildagliptiini annus 50 mg üks kord ööpäevas hommikul. Nendel patsientidel ei olnud vildagliptiini 100 mg annus efektiivsem 50 mg ööpäevasest annusest.

Sulfonüüluureaga kooskasutamisel tuleks kaaluda sulfonüüluurea väiksemat annust, et vähendada hüperglükeemia riski.

Üle 100 mg annuste kasutamine ei ole soovitatav.

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

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

Lisainformatsioon erirühma patsientide kohta

Eakad patsiendid (vanus ≥ 65 aastat)

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Jalra't ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel, kaasa arvatud patsientidel, kel ravieelnealaniinaminotransferaasi (ALAT) või aspartaataminotransferaasi (ASAT) väärtus on $> 3x$ üle normivahemiku ülempiiri (ULN) (vt ka lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

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

Manustamisviis

Suukaudne

Jalra't võib manustada koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abianete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

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

Neerukahjustus

Hemodialüüsi saavate lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide ravikogemus on vähene. Seetõttu tuleb Jalra't nendel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt ka lõigud 4.2, 5.1 ja 5.2).

Maksakahjutus

Jalra't ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel, kaasa arvatud patsientidel, kel ravieelne ALAT või ASAT on > 3x üle ULN-i (vt ka lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksaensüümide jälgimine

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

Patsiendid, kellel on kollatõbi või teised nähud, mis viitavad maksa väärtalitlusele, peaksid lõpetama Jalra-ravi.

Pärast Jalra-ravi lõpetamist ja maksa funktsionaalsete testide normaliseerumist ei tohiks Jalra-ravi jätkata.

Südamepuudulikkus

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

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

Nahakahjustused

Mittekliinilistest toksikoloogilistest uuringutest on teada uuringutes osalenud ahvide jäsemel esinenud nahakahjustustest, nagu villide teke ja haavandumine (vt lõik 5.3). Kuigi nahakahjustuste sageduse tõusu ei täheldatud kliinilistes uuringutes, puuduvad piisavad kogemused diabeetiliste nahakahjustustega patsientidega. Lisaks on teatatud villilistest ja eksfoliativsetest nahakahjustustest. Seetõttu peaks diabeediga patsiente jälgima nahakahjustuste, nagu villide tekke ja haavandumise suhtes.

Äge pankreatiit

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

Pankreatiidi kahtluse korral tuleb vildagliptiini kasutamine lõpetada; kui kinnitatakse ägeda pankreatiidi diagnoos, ei tohi vildagliptiin-ravi uuesti alustada. Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kellel on varem olnud äge pankreatiit.

Hü poglükeemia

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

Abiained

Tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasidefitsiidiga või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Kombinatsioon pioglitasoni, metformiini ja gliburiidiga

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

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

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

Kombinatsioon amlodipiini, ramipriili, valsartaani või simvastatiiniga

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

Kombinatsioon AKE inhibiitoritega

Patsientidel, kes samaaegselt kasutavad AKE inhibiitoreid, võib esineda suurem angioödeemi risk (vt lõik 4.8).

Nagu ka teiste suukaudsete diabeediravimite puhul, võivad vildagliptiini hü poglükeemilist toimet vähendada teatud toimeained, sealhulgas tiasiidid, kortikosteroidid, kilpnäärmeravimid ja sümpatomimeetikumid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Vildagliptiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud suurte annuste kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Kuna puuduvad inimestelt saadud andmed, ei tohi Jalra't kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas vildagliptiin eritub rinnapiima. Loomkatsetes eritus vildagliptiin loomade piima. Jalra't ei tohi rinnaga toitmise ajal kasutada.

Fertiilsus

Uuringuid Jalra toime kohta inimese fertiilsusele ei ole läbi viidud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ohutusandmed saadi kokku 3784 patsiendilt, kes said vähemalt 12-nädalase kestusega kontrollitud uuringutes vildagliptiini ööpäevases annuses 50 mg (üks kord ööpäevas) või 100 mg (50 mg kaks korda ööpäevas või 100 mg üks kord ööpäevas). Nendest patsientidest 2264 patsienti said vildagliptiini monoterapiaga ja 1520 patsienti kombinatsioonis teise ravimiga. 2682 patsienti said ravi vildagliptiiniga annuses 100 mg ööpäevas (50 mg kaks korda ööpäevas või 100 mg üks kord ööpäevas) ja 1102 patsienti annuses 50 mg üks kord ööpäevas.

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

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

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

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabeli kujul

Järgnevalt on loetletud iga manustamisviisi kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi, mida kirjeldati patsientidel, kes said topeltpimeuuringutes Jalra't monoterapiana ja täiendava ravina. Esinemissagedus on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kombinatsioon metformiiniga

Tabel 1 Kõrvaltoimed, mida kirjeldati topeltpimeuuringutes Jalra't 100 mg üks kord päevas kombineeritult metformiiniga saanud patsientidel (N=208)

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

Kliinilistes uuringutes ei muutunud kehakaal algsega vildagliptiini annuse 100 mg päevas lisamisel metformiinile (vastavalt +0,2 kg ja -1,0 kg vildagliptiini ja platseebo jaoks).

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

Kombinatsioon sulfonüüluureaga

Tabel 2 Kõrvaltoimed, mida kirjeldati topeltpimeuuringutes patsientidel, kes said Jalra't 50 mg kombinatsioonis sulfonüüluureaga (N=208)

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

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

Kombinatsioon tiasolidinediooniga

Tabel 3 Kõrvaltoimed, mida kirjeldati topeltpimeuuringutes patsientidel, kes said Jalra't 100 mg ööpäevas kombinatsioonis tiasolidinediooniga (N=158)

Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Kehakaalu tõus
Aeg-ajalt	Hüpoglükeemia
Närvisüsteemi häired	
Aeg-ajalt	Peavalu
Aeg-ajalt	Asteenia
Vaskulaarsed häired	
Sage	Perifeerne turse

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kontrollitud kliinilistes uuringutes kombinatsiooniga vildagliptiin 100 mg üks kord päevas + tiasolidinedioon, ei esinenud ravi katkestamist kõrvaltoimete tõttu 100 mg vildagliptiini üks kord ööpäevas + tiasolidinediooni ega platseebot + tiasolidinediooni saanud gruppides.

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

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

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

Monoteraapia

Tabel 4 Kõrvaltoimed, mida kirjeldati topeltpimeuuringutes patsientidel, kes said Jalra't 100 mg ööpäevas monoteraapiana (N=1855)

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga harv	Ülemiste hingamisteede infektsioonid
Väga harv	Nasofarüingiit
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Aeg-ajalt	Hüpopglükeemia
Närvisüsteemi häired	
Sage	Pearinglus
Aeg-ajalt	Peavalu
Vaskulaarsed häired	
Aeg-ajalt	Perifeerne turse
Seedetrakti häired	
Aeg-ajalt	Kõhukinnisus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Aeg-ajalt	Artralgia

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

Võrdlevates kontrollitud monoteraapia uuringutes esines aeg-ajalt hüpopglükeemiat, sellest teatati 0,4% patsientidel (7 patsiendil 1855-st), keda raviti vildagliptiiniga annuses 100 mg päevas, patsientidel, keda raviti aktiivse võrdlusravimi või platseeboga oli see näitaja 0,2% (2 patsiendil 1082-st), ei teatatud tõsisest ega rasketest juhtumitest.

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

Kuni 2 aastat kestvates kliinilistes uuringutes ei ilmnenud vildagliptiini monoteraapia korral täiendavaid ohutussignaale ega ettenägematuid riske.

Kombinatsioon metformiini ja sulfonüüluureaga

Tabel 5 Kõrvaltoimed, mida kirjeldati patsientidel, kes said Jalra't 50 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluurega (N=157)

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

Hüpopglükeemia esinemine oli mõlemas ravirühmas sage (5,1% vildagliptiin + metformiin + glimepiriid rühmas vs 1,9% platseebo + metformiin + glimepiriid rühmas). Vildagliptiini rühmas teatati ühest tõsisest hüpopglükeemia juhtumist.

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

Kombinatsioon insuliiniga

Tabel 6 Kõrvaltoimed, mida kirjeldati patsientidel, kes said topeltpimedates uuringutes Jalra't 100 mg ööpäevas kombinatsioonis insuliiniga (metformiiniga või ilma) (N=371)

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

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

Turuletulekujärgne kogemus

Tabel 7 Turuletulekujärgsed kõrvaltoimed

Seedetrakti häired	
Teadmata	Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	
Teadmata	Hepatiit (pöörduv pärast ravi katkestamist) Ebanormaalsed maksafunktsiooni testide tulemused (pöörduvad pärast ravi katkestamist)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Teadmata	Müalgia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Teadmata	Urtikaaria Eksfoliatiivsed ja villilised nahakahjustused, sealhulgas villiline pemfigoid

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Andmed vildagliptiiniga üleannustamise kohta on piiratud.

Sümptomid

Andmed üleannustamise tõenäoliste sümptomite kohta saadi suureneva annuse talutavuse uuringust 10 päeva vältel Jalra't saanud tervetel isikutel. 400 mg kasutamisel täheldati kolme lihasvalu juhtu ning üksikjuhtudel kerget ja mööduvat paresteasiat, palavikku, turseid ja lipaasisalduse mööduvat suurenemist. 600 mg kasutamisel tekkis ühel isikul käte ja jalgade turse ning kreatiinfosfokinaasi (KFK), aspartaataminotransferaasi (ASAT), C-reaktiivse valgu (CRV) ja müoglobiini sisalduse suurenemine. Kolmel isikul tekkis jalgade turse, millega kahel juhul kaasnes paresteesia. Kõik sümptomid ja laboratoorsed kõrvalekalded taandusid ilma ravita pärast uuringuravimi äräjätmist.

Ravi

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Diabeediravimid, dipeptidüülpeptidaas 4 (DPP-4) inhibiitorid, ATC-kood: A10BH02

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

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

Suurendades nende inkretiinhormoonide endogeenset sisaldust, suurendab vildagliptiin beetarakkude tundlikkust glükoosi suhtes, mille tulemusena paraneb glükoosist sõltuv insuliini sekretsioon. Vildagliptiiniga ravi 50-100 mg ööpäevas II tüüpi diabeediga patsientidel parandas märgatavalt beetarakkude funktsiooni näitajaid nagu näiteks HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), proinsuliini/insuliini suhe ja beetarakkude vastus toidutaluvuse testile. Mittediabeetikutel (normaalse veresuhkru tasemega isikutel) ei stimuleeri vildagliptiin insuliini sekretsiooni ega vähenda glükoosisisaldust.

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

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rohkem kui 2-aastase kestusega topeltpimedas platseebo- või aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud kliinilises uuringus osales enam kui 15000 II tüüpi suhkurtõvega patsienti. Nendes uuringutes manustati vildagliptiini enam kui 9000 patsiendile ööpäevas annuses 50 mg üks kord ööpäevas, 50 mg kaks korda ööpäevas või 100 mg üks kord ööpäevas. Enam kui 5000 mees- ja enam kui 4000 naispatsienti said vildagliptiini 50 mg üks kord ööpäevas või 100 mg ööpäevas. Enam kui 1900 vildagliptiini 50 mg üks kord ööpäevas või 100 mg ööpäevas saanud patsiente oli ≥ 65 -aasta vanused. Nendes uuringutes manustati vildagliptiini monoterapiiana varem ravi mittesaanud II tüüpi suhkurtõvega patsientidele või kombinatsioonravina patsientidele, kellel ei saavutatud teiste diabeediravimitega veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist.

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

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

52-nädalases topeltpimedas kontrollitud uuringus vähenes vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) toimel HbA_{1c} algväärtus -1% võrreldes -1,6% langusega metformiini (2 g ööpäevas) kasutamisel ilma statistilist samaväärsust saavutamata. Vildagliptiiniga ravitud patsientidel oli oluliselt väiksem seedetrakti kõrvaltoimete esinemissagedus kui metformiiniga ravitud patsientidel.

24-nädalases topeltpimedas kontrollitud uuringus oli vildagliptiin (50 mg kaks korda ööpäevas) võrreldav rosiglitasoniga (8 mg üks kord ööpäevas). HbA_{1c} keskmine vähenemine oli -1,20% vildagliptiini ja -1,48% rosiglitasoni puhul patsientidel, kelle keskmine HbA_{1c} algväärtus oli 8,7%. Rosiglitasoni saanud patsientidel kehakaal suurenes (+1,6 kg), samal ajal kui vildagliptiini saanud patsientidel ei esinenud kehakaalu suurenemist (-0,3 kg). Perifeersete tursete sagedus oli vildagliptiini saanud patsientide hulgas madalam, kui rosiglitasoni saanud patsientide hulgas (vastavalt 2,1% ja 4,1%).

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

24-nädalases uuringus võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) pioglitasoniga (30 mg üks kord ööpäevas) patsientidel, kelle glükeemiline kontroll ainult metformiiniga oli ebapiisav (keskmine ööpäevane annus: 2020 mg). Metformiinile lisatuna vähenes HbA_{1c}, mille algväärtus oli 8,4%, vildagliptiini korral keskmiselt -0,9% ning pioglitasoni korral -1,0%. Keskmist kaalu suurenemist (+1,9 kg) täheldati metformiini koos pioglitazoniga saanutel, võrreldes nendega, kes said metformiini koos vildagliptiiniga (+0,3 kg).

2 aastat kestvas kliinilises uuringus võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) glimepiriidiga (kuni 6 mg ööpäevas – keskmine annus 2-aastal: 4,6 mg) patsientidel, keda raviti metformiiniga (keskmine ööpäevane annus 1894 mg). 1 aasta pärast oli vildagliptiini lisamisel metformiinile HbA_{1c} langus keskmiselt -0,4% ning glimepiriidi lisamisel metformiinile -0,5%, keskmisest HbA_{1c}-st algväärtusega 7,3%. Vildagliptiini korral oli kehakaalu muutus -0,2 kg vs +1,6 kg glimepiriidi korral. Hüpopglükeemia esinemissagedus vildagliptiini grupis oli märkimisväärselt madalam (1,7%) kui glimepiriidi grupis (16,2%). Uuringu tulemusnäitajani jõudes (2 aasta lõpul) olid mõlemas ravigrupis HbA_{1c} väärtused sarnased algväärtustega ning kehakaalu muutused ja hüpopglükeemia esinemissageduse erinevused jäid samaks.

52 nädala pikkusel uuringuperioodil võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) gliklasiidiga (keskmine ööpäevane annus: 229,5 mg) patsientidel, kellel metformiiniga puudus adekvaatne glükeemiline kontroll (metformiini annuse algväärtus 1928 mg/ööpäevas). Ühe aasta möödudes oli keskmine HbA_{1c} (glükeeritud hemoglobiini) väärtuse vähenemine uuringugrupis, kus metformiinile lisati juurde vildagliptiini, -0,81% (keskmine HbA_{1c} algväärtus oli 8,4%) ning uuringugrupis, kus metformiinile lisati juurde gliklasiid, -0,85% (keskmine HbA_{1c} algväärtus oli 8,5%); saavutati statistiliselt samaväärne tulemus (95% CI -0,11 – 0,20). Kehakaalu muutus vildagliptiiniga oli +0,1 kg võrreldes +1,4 kg kaalutõusuga gliklasiidi puhul.

24-nädalases uuringus hinnati varem ravi mittesaanud patsientidel algravina kasutamisel vildagliptiini ja metformiini (raviannust suurendati järk-järgult 50 mg/500 mg-ni või 50 mg/1000 mg-ni kaks korda ööpäevas) fikseeritud annustega kombineeritud ravi efektiivsust. Vildagliptiin/metformiin 50 mg/1000 mg kaks korda ööpäevas alandas HbA_{1c} väärtust -1,82% võrra, vildagliptiin/metformiin 50 mg/500 mg kaks korda ööpäevas -1,61% võrra, metformiin 1000 mg kaks korda ööpäevas -1,36% võrra ja vildagliptiin 50 mg kaks korda ööpäevas -1,09% võrra HbA_{1c} keskmisest algväärtusest 8,6%. Uuringus osalejatel, kelle HbA_{1c} algväärtus oli $\geq 10,0\%$, oli alanemine suurem.

24-nädalane, mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring viidi läbi hindamiseks vildagliptiini raviefekti 50 mg üks kord päevas võrrelduna platseeboga 515 II tüüpi diabeediga patsiendil, kellel oli mõõdukas (N=294) või raske neerukahjustus (N=221). 68,8% ja 80,5% vastavalt mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidest said insuliinravi (keskmine päevane annus vastavalt 56 ja 51,6 ühikut). Mõõduka neerukahjustusega patsientidel alandas vildagliptiin märkimisväärselt HbA_{1c} väärtust võrreldes platseeboga (erinevus -0,53%) keskmisest algväärtusest 7,9%. Raske neerukahjustusega patsientidel alandas vildagliptiin märkimisväärselt HbA_{1c} väärtust võrreldes platseeboga (erinevus -0,56%) keskmisest algväärtusest 7,7%.

24-nädalane randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring viidi läbi 318 patsiendil hindamiseks vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis metformiini (≥ 1500 mg ööpäevas) ja glimepiriidiga (≥ 4 mg ööpäevas). Vildagliptiin kombinatsioonis metformiini ja glimepiriidiga alandas platseeboga võrreldes märgatavalt HbA_{1c} taset. Keskmine platseebokohandatud HbA_{1c} taseme alanemine võrreldes keskmise algväärtusega 8,8% oli -0,76%.

24-nädalane randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring viidi läbi 449 patsiendil hindamiseks vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis stabiilses annuses basaal- või seguinsuliiniga (keskmine päevane annus 41 toimeühikut) koos samaaegse metformiini kasutamisega (N=276) või ilma (N=173). Vildagliptiin kombinatsioonis insuliiniga alandas võrreldes platseeboga märgatavalt HbA_{1c} taset. Kogupopulatsioonis oli keskmine platseebokohandatud HbA_{1c} alanemine võrreldes keskmise algväärtusega 8,8% -0,72%. Alarühmades, keda raviti insuliiniga koos samaaegse metformiini manustamisega või ilma, oli keskmine platseebokohandatud HbA_{1c} taseme alanemine vastavalt -0,63% ja -0,84%. Hüpopglükeemia esinemine kogupopulatsioonis oli vildagliptiini- ja platseeborühmades vastavalt 8,4% ja 7,2%. Patsientidel, kes said vildagliptiini, ei esinenud kehakaalu tõusu (+0,2 kg) samal ajal kui platseebot saanud patsientidel esines kehakaalu langus (-0,7 kg).

Teises 24-nädalases uuringus kauglearenenud II tüüpi diabeediga patsientidel, kellel ei olnud insuliiniga (lüh- ja pikatoimeline, keskmine insuliini annus 80 IU/ööpäevas) saavutatud adekvaatset kontrolli, oli vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) lisamisel insuliinile keskmine HbA_{1c} taseme alanemine statistiliselt oluliselt suurem kui platseebo lisamisel insuliinile (0,5% vs 0,2%). Hüpopglükeemia esinemine oli vildagliptiini rühmas väiksem kui platseeborühmas (22,9% vs 29,6%).

52-nädalane mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime uuring viidi läbi hindamaks vildagliptiini 50 mg kaks korda päevas toimet vasaku vatsakese väljutusfraktsioonile (LVEF) II tüüpi diabeedi ja südame paispuudulikkusega patsientidel (NYHA I–III funktsionaalne klass) (N=128) võrreldes platseeboga (N=126). Vildagliptiini ei seostatud vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni muutusega ega eelneva südame paispuudulikkuse halvenemisega. Hinnatud kardiovaskulaarsed toimed olid üldiselt tasakaalustatud. Võrreldes platseeboga esines vildagliptiini rühmas NYHA III funktsionaalse klassi südamepuudulikkusega patsientidel enam kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid. Samas esines rühmade vahel erinevus kardiovaskulaarse riski algtasemes, soosides platseeborühma, ning ka kardiovaskulaarsete sündmuste väike arv ei luba teha kindlaid järeldusi. Vildagliptiin vähendas 16. nädalal oluliselt HbA_{1c} taset võrreldes platseeboga (erinevus 0,6%) keskmisest algväärtusest 7,8%. NYHA III funktsionaalses klassis oli HbA_{1c} taseme langus võrreldes platseeboga väiksem (erinevus 0,3%), kuigi järelduse tegemiseks oli see patsientide rühm liiga väike (N=44). Hüpopglükeemia esinemissagedus üldpopulatsioonis oli vildagliptiini ja platseeborühmas vastavalt 4,7% ja 5,6%.

Kardiovaskulaarne risk

Viidi läbi sõltumatult ja prospektiivselt hinnatud kardiovaskulaarsete sündmuste riski metaanalüüs, mis hõlmas 37 III ja IV faasi monoterapia ja kombinatsioonravi kliinilist uuringut kestusega kuni 2 aastat (ravimiga kokkupuute keskmine aeg vildagliptiini puhul 50 nädalat ja võrdlusravimi puhul 49 nädalat) ja analüüs näitas, et vildagliptiin vs võrdlusravi ei tõsta kardiovaskulaarset riski. Olulise kardiovaskulaarse sündmuse, sealhulgas äge müokardi infarkt, insult või kardiovaskulaarne surm, liit-tulemusnäitaja oli vildagliptiinil sarnane võrreldes kombineeritud aktiivse võrdlusravimi ja platseeboga [Mantel–Haenszel (M-H) riski suhe 0,82 (95% CI 0,61...1,11)]. Oluline kardiovaskulaarne sündmus esines 83 patsiendil 9599-st (0,86%), keda raviti vildagliptiiniga, ning 85 patsiendil 7102-st (1,20%), kes said võrdlusravi. Olulise kardiovaskulaarse sündmuse üksikute komponentide hindamisel ei täheldatud riski suurenemist (sarnane M-H riski suhe). Südamepuudulikkuse kinnitatud juhtudest ehk haiglaravi vajanud või esmastest südamepuudulikkuse juhtudest teatati 41 (0,43%) vildagliptiiniga ravitud patsiendil ning 32 (0,45%) võrdlusravi saanud patsiendil, M-H riski suhe 1,08 (95% CI 0,68...1,70).

Tabel 8 Vildagliptiini põhilised efektiivsuse tulemused platseebokontrollitud monoterapia uuringutes ja täiendava kombinatsioonravi uuringutes (esmise efektiivsuse ITT populatsioon)

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

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama vildagliptiiniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta II tüüpi diabeedi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist tühja kõhuga imendub vildagliptiin kiiresti, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1,7 tunni möödudes. Toit aeglustab vähesel määral maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aega 2,5 tunnini, kuid ei muuda üldist ekspositsiooni (AUC). Vildagliptiini manustamisel koos toiduga vähenes C_{max} (19%). Kuid muutus ei olnud kliiniliselt oluline, mistõttu Jalra't võib manustada koos toiduga või ilma. Absoluutne biosaadavus on 85%.

Jaotumine

Vildagliptiini seonduvus plasmavalkudega on väike (9,3%) ning ravim jaotub võrdselt plasma ja erütrotsüütide vahel. Pärast intravenooset manustamist tasakaalukontsentratsiooni faasis on vildagliptiini keskmine jaotusruumala (V_{ss}) 71 liitrit, mis näitab ekstravaskulaarset jaotumist.

Biotransformatsioon

Metabolism on põhiline vildagliptiini eliminatsiooni tee inimestel (69% annusest). Põhimetaboliit (LAY 151) on farmakoloogiliselt inaktiivne ja tekib tsüanorühma hüdrolüüsil (57% annusest), millele järgnevad glükuroniid (BQS867) ja amiidi hüdrolüüsi produktid (4% annusest). *In vitro* andmed inimese neeru mikrosoomide põhjal näitavad, et neer võib olla üks suurimaid organeid, mis aitab kaasa vildagliptiini hüdrolüüsile selle põhiliseks inaktiivseks metaboliidiks – LAY151. *In vivo* uuringu põhjal, kus kasutati DPP-4 vaegusega rotte, osaleb DPP-4 osaliselt vildagliptiini hüdrolüüsil. Vildagliptiin ei metaboliseeru olulisel määral CYP 450 ensüümide kaudu. Sellest tulenevalt ei mõjuta vildagliptiini metaboolset kliirensit CYP 450 ensüüme inhibeerivate ja/või indutseerivate ravimite samaaegne manustamine. *In vitro* uuringud näitasid, et vildagliptiin ei inhibeeri/indutseeri CYP 450 ensüüme. Seetõttu ei mõjuta vildagliptiin tõenäoliselt CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 või CYP 3A4/5 kaudu metaboliseeruvate samaaegselt manustatud ravimite metaboolset kliirensit.

Eritumine

Pärast [¹⁴C]-vildagliptiini suukaudset manustamist eritus ligikaudu 85% annusest uriiniga ja 15% väljaheitega. Pärast suukaudset manustamist eritus neerude kaudu muutumatul kujul 23% vildagliptiini annusest. Pärast intravenooset manustamist tervetele isikutele on vildagliptiini üldkliirens ja renaalne kliirens vastavalt 41 ja 13 l/t. Keskmise eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast intravenooset manustamist oli ligikaudu 2 tundi. Eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast suukaudset manustamist oli ligikaudu 3 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Vildagliptiini C_{max} ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) suurenesid ligikaudu proportsionaalselt annusega kogu terapeutilise annusevahemiku lõikes.

Patsientide erirühmad

Sugu

Tervete mees- ja naissoost isikute vahel ei täheldatud vildagliptiini farmakokineetika kliiniliselt olulisi erinevusi laias vanuse- ja kehamassi indeksi (KMI) vahemikus. Sugu ei mõjuta DPP-4 inhibeerimist vildagliptiini poolt.

Eakad

Tervetel eakatel isikutel (≥ 70 -aastased) suurenes vildagliptiini (100 mg üks kord ööpäevas) üldine ekspositsioon 32% ning maksimaalne plasmakontsentratsioon 18% noorte tervete isikutega (18...40-aastased) võrreldes. Neid muutusi ei loeta kliiniliselt olulisteks. Vanus ei mõjuta DPP-4 inhibeerimist vildagliptiini poolt.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju vildagliptiini farmakokineetikale uuriti kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh skoor 6 [kerge] kuni 12 [raske]) võrreldes tervete isikutega. Pärast ühekordse annuse manustamist kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidele vildagliptiini ekspositsioon vähenes (vastavalt 20% ja 8%), samal ajal kui raske maksakahjustusega patsientidel vildagliptiini ekspositsioon suurenes 22%. Vildagliptiini ekspositsiooni maksimaalne muutus (suurenemine või vähenemine) on ~30%, mida ei loeta kliiniliselt oluliseks. Puudus korrelatsioon maksahaiguse raskuse ja vildagliptiini ekspositsiooni muutuste vahel.

Neerukahjustus

Vildagliptiini väikese raviannuse (50 mg üks kord päevas) farmakokineetika hindamiseks erineva raskusastmega kroonilise neerukahjustusega patsientidel võrreldes normaalsete tervete kontrollisikutega viidi läbi mitmeannuseline, avatud uuring. Kroonilist neerukahjustust hinnati kreatiini kliirensi alusel (kerge: 50 kuni < 80 ml/min, mõõdukas: 30 kuni < 50 ml/min ja raske: < 30 ml/min).

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

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

Etniline kuuluvus

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Rottidel ja hiirtel täheldati alveolaarmakrofaagide kuhjumist kopsudes. Toimeta annus rottidel oli 25 mg/kg (5-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon AUC põhjal) ja hiirtel 750 mg/kg (142-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon).

Koertel täheldati seedetrakti sümptomeid, eriti pehmet väljaheidet, limast väljaheidet, kõhulahtisust ja suuremate annuste puhul verd väljaheites. Toimeta annust kindlaks ei tehtud.

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

Fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus rottidel ei ilmnunud vildagliptiinist tingitud viljakuse langust, reproduktiivsuse või varajase embrüonaalse arengu häireid. Rottidel ja küülikutel uuriti embrüo/loote toksilisust. Lainjate roiete suuremat esinemissagedust täheldati rottidel seoses emaslooma kehakaalu langusega toimeta annuse 75 mg/kg puhul (10-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon). Küülikutel täheldati arengupeatusele viitavat loote madalat kehakaalu ja skeleti muutusi ainult emaslooma tõsise mürgistuse korral toimeta annuse 50 mg/kg puhul (9-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon). Pre- ja postnataalse arengu uuring viidi läbi rottidega. Leide täheldati ainult seoses emaslooma mürgistusega annuste ≥ 150 mg/kg puhul ning nendeks olid mööduv kaalulangus ja vähenenud motoorne aktiivsus F1 põlvkonnas.

Kaheaastane kartsinogeensuse uuring viidi läbi rottidel suukaudsete annustega kuni 900 mg/kg (ligikaudu 200 korda suurem inimesel saavutatavast ekspositsioonist maksimaalse soovitatava annuse kasutamisel). Vildagliptiinist tingitud kasvajate esinemissageduse suurenemist ei täheldatud. Teine kaheaastane kartsinogeensuse uuring viidi läbi hiirtel suukaudsete annustega kuni 1000 mg/kg. Rinnanäärme adenokartsinoomide ja hemangiosarkoomide esinemissageduse suurenemist täheldati vastavalt toimeta annuse 500 mg/kg (59-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon) ja 100 mg/kg (16-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon) puhul. Nende kasvajate suurem esinemissagedus hiirtel ei kujuta endast märkimisväärset ohtu inimestele, kuna vildagliptiinil ja tema põhimetaboliidil puudub genotoksiline toime, kasvajaid täheldati ainult ühel liigil ja suurte süsteemse ekspositsiooni väärtuste puhul.

13-nädalases toksilisuse uuringus makaakidel on nahakahjustusi täheldatud annuste ≥ 5 mg/kg/päevas kasutamisel. Kahjustuskoldeid paiknesid väljaulatuvatel kehaosadel (kätel, jalgadel, kõrvadel ja sabal). Annuse 5 mg/kg/päevas manustamisel (ligikaudu samaväärne inimesel saavutatava AUC ekspositsiooniga 100 mg annuse kasutamisel) täheldati ainult villide teket. Need olid pöörduvad hoolimata ravi jätkumisest ning ei olnud seotud patohistoloogiliste muutustega. Naha ketendumine, irdumist, koorikuid ja haavandeid sabal koos vastavate patohistoloogiliste muutustega täheldati annuste ≥ 20 mg/kg/päevas puhul (ligikaudu 3 korda suurem inimesel saavutatavast AUC ekspositsioonist 100 mg annuse kasutamisel). Nekrootilisi koldeid sabal täheldati annuste ≥ 80 mg/kg/päevas kasutamisel. Nahakahjustused ei olnud pöörduvad ahvidel, kes said 160 mg/kg/päevas 4-nädalase paranemisperioodi jooksul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba laktoos
Mikrokristalne tselluloos
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/Alumiinium (PA/Al/PVC//Al) blister
Pakendis 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 või 336 tabletti ja mitmikpakendis 336 (3 karpi, mis sisaldavad 112) tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/485/001-011

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. november 2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. juuli 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada iga kolme aasta järel.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jalra 50 mg tabletid
Vildagliptinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi (vt pakendi infolehte).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/485/001	7 tablets
EU/1/08/485/002	14 tablets
EU/1/08/485/003	28 tablets
EU/1/08/485/004	30 tablets
EU/1/08/485/005	56 tablets
EU/1/08/485/006	60 tablets
EU/1/08/485/007	90 tablets
EU/1/08/485/008	112 tablets
EU/1/08/485/009	180 tablets
EU/1/08/485/010	336 tablets

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND**

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jalra 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND ÜSIKPAKENDILE („BLUE BOX“ IGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jalra 50 mg tabletid
Vildagliptinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi (vt pakendi infolehte).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

Mitmikpakend: 336 (3 karpi, mis sisaldavad 112) tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/485/011 336 tablets (3 karpi, mis sisaldavad 112)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jalra 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
SISEPAKEND ÜKSIKPAKENDILE („BLUE-BOX“ ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jalra 50 mg tabletid
Vildagliptinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi (vt pakendi infolehte).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

112 tabletti. Mitmikpakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/485/011 336 tablets (3 karpi, mis sisaldavad 112)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jalra 50 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jalra 50 mg tabletid
Vildagliptinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Jalra 50 mg tabletid Vildagliptiin (*Vildagliptinum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehes sisukord

1. Mis ravim on Jalra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Jalra võtmist
3. Kuidas Jalra't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Jalra't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Jalra ja milleks seda kasutatakse

Jalra toimeaine vildagliptiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse „suukaudseteks diabeediravimiteks”.

Jalra't kasutatakse II tüüpi suhkurtõve raviks täiskasvanutel. Seda kasutatakse juhul, kui ainult dieedi ja füüsilise koormusega ei ole saavutatud veresuhkru kontrolli. See aitab langetada veresuhkru taset. Arst määrab Jalra't kas üksi või koos mõne teise diabeediravimiga, mida te juba võtate, kui need ei ole osutunud piisavalt efektiivseks veresuhkru kontrolli all hoidmiseks.

II tüüpi suhkurtõbi tekib siis, kui organism ei tooda piisavalt insuliini või kui toodetav insuliin ei toimi nii hästi kui vaja. Haigus võib tekkida ka juhul, kui organism toodab liiga palju glükagooni.

Insuliin on aine, mis aitab langetada veresuhkru taset, eriti pärast söömist. Glükagoon on aine, mis vallandab suhkru tootmise maksas, mille tulemusena tõuseb veresuhkru tase. Mõlemat ainet toodab kõhunääre.

Kuidas Jalra toimib

Jalra suurendab insuliini ja vähendab glükagooni tootmist kõhunäärmes. See aitab kontrollida veresuhkru taset. See ravim vähendab veresuhkru taset, mis võib aidata ennetada diabeedist põhjustatud tüsistusi. Isegi kui te alustate diabeediravimi võtmist, on tähtis jätkata teile antud dieedi- ja/või liikumissoovituste järgimist.

2. Mida on vaja teada enne Jalra võtmist

Ärge võtke Jalra't:

- kui olete vildagliptiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et võite olla allergiline vildagliptiini või Jalra mõne koostisosa suhtes, siis ärge seda ravimit võtke ja pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Jalra võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

- kui teil on I tüüpi suhkurtõbi (st, et teie organism ei tooda insuliini) või teil on seisund, mida kutsutakse diabeetiliseks ketoatsidoosiks.
- kui te võtate diabeediravimit, mida nimetatakse sulfoniüluureaks (kui te võtate seda koos Jalra'ga, võib teie arst pidada vajalikuks sulfoniüluurea annuse vähendamist, et vältida madalat veresuhkru taset [hüpoglükeemia]).
- kui teil on keskmine kuni raske neeruhaigus (te peate võtma Jalra't väiksemas annuses).
- kui te saate dialüüsi.
- kui teil on maksahaigus.
- kui teil esineb südamepuudulikkus.
- kui teil on või on olnud kõhunäärme haigus.

Kui te olete varem võtnud vildagliptiini, aga olete pidanud võtmise lõpetama maksahaiguse tõttu, ei soovitata seda ravimit võtta.

Diabeetilised nahakahjustused on diabeedi sagedased komplikatsioonid. Soovitav on järgida arsti või õe nõuandeid, kuidas oma naha ja jalgade eest hoolt kanda. Erilist tähelepanu tuleks pöörata Jalra kasutamise ajal tekkivatele villidele või haavanditele. Villide või haavandite tekkimisel peaksite pöörduma koheselt oma arsti poole.

Maksafunktsiooni test tehakse enne Jalra-ravi alustamist, esimesel aastal kolmekuuliste intervallide tagant ning seejärel perioodiliselt. See on vajalik selleks, et maksaensüümide aktiivsuse suurenemine oleks võimalik avastada nii varakult kui võimalik.

Lapsed ja noorukid

Jalra't ei soovitata kasutada lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Jalra

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teie arst võib Jalra doosi muuta kui tarvitate teisi ravimeid:

- tiasiidid või teised diureetikumid (mida kutsutakse ka vee väljaajamise ravimiteks)
- kortikosteroidid (tavaliselt kasutatakse põletike raviks)
- türeoidravimid
- mõned närvisüsteemi mõjutavad ravimid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Jalra't ei tohi kasutada raseduse ajal. Ei ole teada kas Jalra satub rinnapiima. Jalra't ei tohi võtta last rinnaga toitmise ajal või rinnaga toitmise planeerimisel.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekib Jalra võtmise ajal peapööritus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

Jalra sisaldab laktoosi

Jalra sisaldab laktoosi (piimasuhkur). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Jalra't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ja millal ravimit võtta

Jalra annus sõltub haiguse raskusest. Arst ütleb teile täpselt, kui palju Jalra tablette võtta. Maksimaalne päevane annus on 100 mg.

Jalra tavaline annus on:

- 50 mg ööpäevas ühe annusena hommikul, kui võtate Jalra't samaaegselt koos teise ravimiga, mida kutsutakse sulfonüüluureaks.
- 100 mg ööpäevas, 50 mg hommikul ja 50 mg õhtul kui võtate Jalra't üksinda, samaaegselt koos teise ravimiga, mida kutsutakse metformiiniks või glitasooniks, kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga või koos insuliiniga.
- 50 mg hommikul, kui teil on mõõdukas või raske neeruhaigus või kui te saate dialüüsi.

Kuidas Jalra't võtta

- Neelake tabletid tervelt koos veega.

Kui kaua Jalra't võtta

- Võtke Jalra't iga päev senikaua, kui arst on määranud. See ravi võib olla pikaajaline.
- Arst jälgib regulaarselt teie seisundit kontrollimaks, kas ravi avaldab soovitud toimet.

Kui te võtate Jalra't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju Jalra tablette või keegi teine on võtnud teie ravimit, **pöörduge otsekohe oma arsti poole**. Vajalikuks võib osutuda arstiabi. Võtke ravimi pakend endaga arsti juurde või haiglasse kaasa.

Kui te unustate Jalra't võtta

Kui te unustate ravimi annuse võtmata, võtke see niipea kui meelde tuleb. Järgmine annus võtke tavalisel ajal. Kui on juba peaaegu käes järgmise annuse võtmise aeg, jätke unustatud annus võtmata. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Jalra võtmise

Ärge lõpetage Jalra võtmist enne, kui arst seda soovitab. Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua seda ravimit võtta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned sümptomid võivad vajada kohest arstiabi:

Te peaksite lõpetama Jalra võtmise ja pöörduma kohe arsti poole kui märkate järgmisi kõrvaltoimeid:

- Angioödeem (harv: võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st): Sümptomiteks on tursunud nägu, keel või kurk, neelamisraskused, hingamisraskused, järsku tekkiv nahalööve või sügelus, mis võivad viidata „angioödeemi“ tekkele
- Maksahaigus (hepatiit) (harv). Sümptomiteks on kollane nahk ja silmad, iiveldus, isutus või värvuselt tumenenud uriin, mis võivad viidata maksahaigusele (hepatiit)
- Kõhunäärme põletik (pankreatiit) (sagedus teadmata): sümptomitena tugev ja kestev kõhuvalu (mao piirkonnas), mis võib kiireguda selga, samuti iiveldus ja oksendamine.

Muud kõrvaltoimed

Mõnedel patsientidel on Jalra ja metformiini võtmisel tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

- Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st): värinad, peavalu, pearinglus, iiveldus, madal vere glükoosisisaldus
- Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st): väsimus

Mõnedel patsientidel on Jalra ja sulfonüüluurea võtmisel tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

- Sage: värinad, peavalu, pearinglus, nõrkus, madal vere glükoosisisaldus
- Aeg-ajalt: kõhukinnisus
- Väga harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st): kurguvalu, ninavesisus

Mõnedel patsientidel on Jalra ja glitasooni võtmisel tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

- Sage: kehakaalu tõus, käte, põidade või jalalabade turse (ödeem)
- Aeg-ajalt: peavalu, nõrkus, madal vere glükoosisisaldus

Mõnedel patsientidel on ainult Jalra võtmisel tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

- Sage: pearinglus
- Aeg-ajalt: peavalu, kõhukinnisus, käte, pahklupiirkonna või jalalabade turse (ödeem), liigesvalud, madal vere glükoosisisaldus
- Väga harv: kurguvalu, ninavesisus, palavik

Mõnedel patsientidel on Jalra, metformiini ja sulfonüüluurea võtmise ajal tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

- Sage: peapööritus, värisemine, nõrkus, madal veresuhkru tase, liigne higistamine

Mõnedel patsientidel on Jalra ja insuliini võtmise ajal (metformiiniga või ilma) tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

- Sage: peavalu, külmavärinad, iiveldus (halb enesetunne), madal veresuhkru tase, kõrvetised
- Aeg-ajalt: kõhulahtisus, kõhupuhitus

Alates ravimi turustamisest on kirjeldatud järgnevat kõrvaltoimeid:

- Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): Sügelus, lööve, kõhunäärme põletik, lokaliseerunud naha koorumine või villid, lihasvalu

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Jalra't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisterpakendil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu kuu viimasele päevale.
- Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.
- Ärge kasutage Jalra't, mille pakend on rikutud või avamise jälgedega.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Jalra sisaldab

- Toimeaine on vildagliptiin.
Üks tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini
- Teised koostisosad on veevaba laktoos, mikrokristalne tselluloos, naatriumtärklisglükolaat (tüüp A) ja magneesiumstearaat.

Kuidas Jalra välja näeb ja pakendi sisu

Jalra 50 mg on ümmargused, valged kuni helekollased lamedad tabletid, mille ühel küljel on kiri „NVR” ja teisel „FB”.

Jalra 50 mg tablette on pakendis 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 või 336 tk ja mitmikpakendis, mis koosneb 3-st karbist, millest igaüks sisaldab 112 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Apontis Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 2173 48 4949

Eesti

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

Ελλάδα

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

ή

WIN MEDICA ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ
A.E. Τηλ: +30 210 74 88 821

España

Esteve Pharmaceuticals, S.A.
Tel: +34 93 446 60 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

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

Bialport-Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 22 986 61 00

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>