I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xiliarx 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 lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele glükeemilise kontrolli parandamiseks 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutel:

- üksikravina patsientidel, kellele metformiin on vastunäidustuste või talumatuse tõttu sobimatu;
- kombinatsioonis teiste suhkurtõveravimitega, kaasa arvatud insuliiniga, kui nendega ei ole saavutatud piisavat kontrolli (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1 olemasolevaid andmeid eri kombinatsioonravide kohta).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud
Kui Xiliarxi 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 Xiliarxi kasutatakse kaksikravina kombinatsioonis sulfonüüluureaga, on soovitatav vildagliptiini annus 50 mg üks kord ööpäevas hommikul. Nendel patsientidel ei olnud vildagliptiini 100 mg annus efektiivsem kui 50 mg ööpäevas.

Kui kasutada Xiliarxi koos sulfonüüluureaga, siis tuleb kaaluda sulfonüüluurea väiksemat annust, et vähendada hüpoglükeemia riski.

Üle 100 mg annuste kasutamine ei ole soovitatav.

Kui Xiliarxi annus jääb vahele, siis tuleb seda 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 Xiliarxi soovitatav annus 50 mg üks kord ööpäevas (vt ka lõigud 4.4, 5.1 ja 5.2).

Maksakahjustus
Xiliarxi ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel, kaasa arvatud patsientidel, kel ravieelne alaniinaminotransferaasi (ALAT) või aspartaataminotransferaasi (ASAT) väärtus on > 3x üle normivahemiku ülempiiri (ULN) (vt ka lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed
Xiliarxi ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel (< 18 aasta). Xiliarxi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel (< 18 aasta) ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt ka lõik 5.1).

Manustamisviis

Suukaudne
Xiliarxi võib manustada koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Xiliarx ei asenda insuliini insuliinravi vajavatel patsientidel. Xiliarxi ei tohi kasutada I tüüpi suhkurtõvega patsientidel või diabeetilise ketoatsidoosi raviks.

Neerukahjustus

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

Maksakahjutus

Xiliarxi 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 Xiliarxiga ravi alustamist peavad tehtud olema maksafunktsiooni testid, et oleks teada patsiendi testide lähteväärtused. Xiliarxiga ravi ajal tuleb jälgida maksafunktsiooni esimese aasta jooksul kolmekuuliste intervallidena ning seejärel perioodiliselt. Patsientidele, kellel tekib transaminaaside tõus, tuleb leiu kinnitamiseks jälgida maksafunktsiooni teistkordset hindamist ning seejärel teha sageli maksafunktsiooni teste kuni kõrvalekallete normaliseerumiseni. Kui püsib ASAT või ALAT aktiivsuse suurenemine kolm või enam korda üle ULN-i, on soovitatav ravi Xiliarxiga lõpetada.

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

Pärast ravi lõpetamist Xiliarxiga ja maksa funktsionaalsete testide normaliseerumist ei tohi ravi Xiliarxiga jätkata.

Südamepuudulikkus

Vildagliptiini kliinilises uuringus NYHA (New York Heart Association) I...III funktsionaalse klassi patsientidel ei ilmnenud vildagliptiini raviga seoses vasaku vatsakse funktsiooni muutusi ega eelneva südame paispuudulikkuse halvenemise 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 patsientidel ning seetõttu ei soovitata seda nimetatud patsientidel kasutada.

Nahakahjustused

Mittekliinilistest toksikoloogilistest uuringutest on teatatud uuringutes osalenud ahvide jäsemetel esinenud nahakahjustustest, nagu villid ja haavandid (vt lõik 5.3). Kuigi nahakahjustuste sageduse tõusu ei täheldatud kliinilistes uuringutes, puuduvad piisavad kogemused diabeetiliste nahakahjustustega patsientidega. Lisaks on turuletulekujärgselt teatatud villilistest ja eksfoliatiivsetest nahakahjustustest. Seetõttu on rutiinse ravi raames soovitatav jälgida diabeediga patsiente nahakahjustuste, nagu villide ja haavandite suhtes.

Äge pankreatiit

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

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

Hüpoglükeemia

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

Abiained

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vildagliptiinil on koosmanustatavate ravimitega väike koostoimete tõenäosus. Kuna vildagliptiin ei ole tsütokroom P (CYP) 450 ensüümide substraat ning ei inhibeeri ega indutseeri CYP 450 ensüüme, siis see ei avalda tõenäoliselt koostoimeid toimeainetega, mis on nende ensüümide substraadid, inhibiitorid või indutseerijad.

Kombinatsioon pioglitasooni, 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 viidi läbi 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 hüpoglükeemilist 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 Xiliarxi kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas vildagliptiin eritub rinnapiima. Loomkatsetes eritus vildagliptiin loomade piima. Xiliarxi ei tohi rinnaga toitmise ajal kasutada.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ohutusandmed saadi kokku 5451-lt patsiendilt, kes said vähemalt 12-nädalase kestusega randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringutes vildagliptiini ööpäevases annuses 100 mg (50 mg kaks korda ööpäevas). Nendest patsientidest 4622 patsienti said vildagliptiini monoteraapiana ja 829 patsienti said platseebot.

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. Hüpoglükeemia esinemisest on teatatud patsientidel, kes said vildagliptiini koos sulfonüüluurea ja insuliiniga. Vildagliptiini kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekkeriskiga (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabeli kujul

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

Tabel 1 Kontrolliga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed patsientidel, kes said vildagliptiini monoteraapiana või täiendava ravina

Organsüsteemi klass - kõrvaltoimed	**Esinemissagedus**
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Nasofarüngiit	Väga sage
Ülemiste hingamisteede infektsioon	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Hüpoglükeemia	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	
Pearinglus	Sage
Peavalu	Sage
Treemor	Sage
Silma kahjustused	
Hägune nägemine	Sage
Seedetrakti häired	
Kõhukinnisus	Sage
Iiveldus	Sage
Gastroösofageaalne reflukshaigus	Sage
Kõhulahtisus	Sage
Kõhuvalu, sealhulgas ülakõhus	Sage
Oksendamine	Sage
Kõhupuhitus	Aeg-ajalt
Pankreatiit	Harv
Maksa ja sapiteede häired	
Hepatiit	Teadmata*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Liighigistamine	Sage
Lööve	Sage
Sügelus	Sage
Dermatiit	Sage
Urtikaaria	Aeg-ajalt
Eksfoliatiivsed ja villilised nahakahjustused, sealhulgas villiline pemfigoid	Teadmata*
Naha vaskuliit	Teadmata*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Artralgia	Sage
Müalgia	Sage
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Erektiilne düsfunktsioon	Aeg-ajalt

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Asteenia	Sage
Perifeerne turse	Sage
Väsimus	Aeg-ajalt
Külmavärinad	Aeg-ajalt
Uuringud	
Ebanormaalsed maksafunktsiooni testide tulemused	Aeg-ajalt
Kehakaalu tõus	Aeg-ajalt
* Vastavalt turuletulekujärgsele kogemusele.	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

Hüpoglükeemia
Võrdlevates kontrolliga monoteraapia uuringutes, kus vildagliptiini (0,4%) kasutati monoteraapiana koos aktiivse võrdlusravimi või platseeboga (0,2%), täheldati hüpoglükeemia juhtusid aeg-ajalt. Tõsiseid hüpoglükeemia episoode ei kirjeldatud. Koos metformiiniga kasutamisel esines hüpoglükeemiat 1%-l vildagliptiiniga ravitud patsientidel ning 0,4%-l platseebot saanud patsientidel. Pioglitasooni lisamisel esines hüpoglükeemiat 0,6%-l vildagliptiiniga ravitud patsientidel ning 1,9%-l platseebot saanud patsientidel. Sulfonüüluurea lisamisel esines hüpoglükeemiat 1,2%-l vildagliptiiniga ravitud patsientidel ning 0,6%-l platseebot saanud patsientidel. Sulfonüüluurea ja metformiini lisamisel esines hüpoglükeemiat 5,1%-l vildagliptiiniga ravitud patsientidel ning 1,9%-l platseebot saanud patsientidel. Patsientidel, kes kasutasid vildagliptiini kombinatsioonis insuliiniga, oli hüpoglükeemia tekkesagedus 14% vildagliptiinirühmas ning 16% platseeborühmas.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Andmed vildagliptiiniga üleannustamise kohta on piiratud.

Sümptomid

Andmed tõenäoliste üleannustamise sümptomite kohta saadi suureneva annuse talutavuse uuringust tervetel isikutel, kellele 10 päeva vältel manustati Xiliarxi. 400 mg kasutamisel täheldati kolme lihasvalu juhtu ning üksikjuhtudel kerget ja mööduvat paresteesiat, palavikku, turseid ja lipaasisisalduse mööduvat suurenemist. 600 mg kasutamisel tekkis ühel isikul käte ja jalgade turse

ning kreatiinfosfokinaasi (KFK), aspartaataminotransferaasi (ASAT), C-reaktiivse valgu (CRV) ja müoglobiini taseme tõus. Kolmel isikul tekkis jalgade turse, millega kahel juhul kaasnes paresteesia. Kõik sümptomid ja laboratoorsed kõrvalekalded taandusid ilma ravita pärast uuringuravimi ärajätmist.

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 insulinotroopne polüpeptiid) endogeense sisalduse suurenemiseni tühja kõhuga ja söömisjärgselt.

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 märkimisväärselt beetarakkude funktsiooni näitajaid, sealhulgas HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), proinsuliini ja insuliini suhe ning beetarakkude tundlikkuse näitajad sagedase proovivõtuga toidutaluvuse testi põhjal. Mittediabeetikutel (normaalse veresuhkru tasemega isikutel) ei stimuleeri vildagliptiin insuliini sekretsiooni ega vähenda glükoosisisaldust.

Suurendades endogeense GLP-1 taset, 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.

Vildagliptiiniga ravi puhul ei ole täheldatud GLP-1 taseme tõusu teadaolevat mao tühjendamist aeglustavat toimet.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rohkem kui 15 000 2. tüüpi diabeediga patsienti osales topeltpimedates platseebo- või aktiivse võrdlusravimi kontrolliga kliinilistes uuringutes kuni üle 2-aastase ravi kestusega. Nendes uuringutes manustati vildagliptiini enam kui 9000 patsiendile ööpäevases annuses 50 mg üks kord ööpäevas, 50 mg kaks korda ööpäevas või 100 mg üks kord ööpäevas. Rohkem kui 5000 mees- ja üle 4000 naispatsienti said vildagliptiini 50 mg üks kord ööpäevas või 100 mg ööpäevas. Enam kui 1900 patsienti, kes said vildagliptiini 50 mg üks kord ööpäevas või 100 mg ööpäevas, olid ≥ 65-aasta vanused. Nendes uuringutes manustati vildagliptiini monoteraapiana varem ravimata 2. tüüpi diabeediga patsientidele või kombinatsioonravina patsientidele, kellel ei saavutatud teiste diabeediravimitega piisavat kontrolli.

Üldiselt paranes vildagliptiini toimel glükeemia kontroll, kui seda kasutati monoteraapiana või kombinatsioonis metformiini, sulfonüüluurea ja tiasolidiindiooniga, mida näitas HbA_{1c} kliiniliselt oluline vähenemine algväärtusest uuringu lõppedes (vt tabel 2).

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 mittehalvemust saavutamata. Vildagliptiiniga ravitud patsiendid teatasid oluliselt vähem seedetrakti kõrvaltoimete esinemissagedusest kui metformiiniga ravitud patsiendid.

24-nädalases topeltpimedas kontrollitud uuringus võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) rosiglitasooniga (8 mg üks kord ööpäevas). HbA_{1c} keskmine vähenemine oli -1,20% vildagliptiini ja -1,48% rosiglitasooni puhul patsientidel, kelle keskmine HbA_{1c} algväärtus oli 8,7%. Rosiglitasooni saanud patsientidel suurenes kehakaal (+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 rosiglitasooni saanud patsientidel (vastavalt 2,1% ja 4,1%).

2 aastat kestnud uuringus võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) gliklasiidiga (kuni 320 mg/ööpäevas). Teise aasta lõpuks oli HbA_{1c} langus keskmiselt -0,5% vildagliptiiniga ning 0,6% gliklasiidiga, võrreldes HBA_{1c} keskmise algväärtusega 8,6%. Statistilist mittehalvemust ei saavutatud. Vildagliptiiniga kaasnes vähem hüpoglükeemilisi episoode (0,7%) kui gliklasiidiga (1,7%).

24-nädalases uuringus võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) pioglitasooniga (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 pioglitasooni korral -1,0%. Keskmist kaalu suurenemist täheldati metformiini koos pioglitazooniga saanutel (+1,9 kg), võrreldes nendega, kes said metformiini koos vildagliptiiniga (+0,3 kg).

2 aastat kestnud kliinilises uuringus võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) glimepiriidiga (kuni 6 mg ööpäevas – keskmine annus 2-aastal: 4,6 mg) patsientidel, keda raviti metformiiniga (keskmine ööpäevane annus 1894 mg). Ühe aasta pärast vähenes HbA_{1c} keskmine väärtus vildagliptiini lisamisel metformiinile HbA_{1c} -0,4% ning glimepiriidi lisamisel metformiinile -0,5%, võrreldes keskmise HbA_{1c}-st algväärtusega 7,3%. Vildagliptiini korral oli kehakaalu muutus -0,2 kg *vs* +1,6 kg glimepiriidiga. Hüpoglükeemia 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 hüpoglükeemia esinemissageduse erinevused säilisid.

52-nädalases uuringus võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) gliklasiidiga (keskmine ööpäevane annus: 229,5 mg) patsientidel, kellel metformiiniga puudus adekvaatne glükeemiline kontroll (metformiini annuse algannus 1928 mg/ööpäevas). Ühe aasta möödudes oli keskmine HbA_{1c} väärtuse vähenemine 0,81%, kui metformiinile lisati juurde vildagliptiin (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 ≥10,0%, oli alanemine suurem.

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

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

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

Teises 24-nädalases uuringus kaugelearenenud II tüüpi diabeediga patsientidel, kellel ei olnud insuliiniga (lühi- 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%). Hüpoglükeemia 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 vatsakse väljutusfraktsiooni muutusega ega eelneva südame paispuudulikkuse halvenemisega. Hinnatud kardiovaskulaarsed toimed olid üldiselt tasakaalustatud. Võrreldes platseeboga esines vildagliptiini rühmas NYHA III funktsionaalse klassi südamepuudulikkusega patsientidel rohkem 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 märkimisväärselt 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). Hüpoglükeemia esinemissagedus üldpopulatsioonis oli vildagliptiini ja platseeborühmas vastavalt 4,7% ja 5,6%.

Viieaastane mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime uuring (VERIFY) viidi läbi 2. tüüpi diabeediga patsientidel hindamaks vildagliptiini ja metformiini varajase kombinatsioonravi (N=998) toimet võrreldes konventsionaalse esmase metformiini monoraviga, millele järgneb kombinatsioonravi vildagliptiiniga (tsüklilise ravi rühm) (N=1003) vastdiagnoositud II tüüpi diabeediga patsientidel. Kaks korda ööpäevas võetava 50 mg vildagliptiini ja metformiini kombinatsioonravil täheldati „aeg esmase ravi ebaõnnestumiseni“-tüübi riski statistilist ja kliiniliselt olulist suhtelist vähenemist (HbA_{1c} väärtus ≥7%) võrreldes metformiini monoraviga ravi varem mittesaanud 2. tüüpi diabeediga patsientidel viie uuringuaasta jooksul (HR [95%CI]: 0,51 [0,45; 0,58]; p<0,001). Esmane ravi

ebaõnnestus (HbA1c väärtus ≥7%) 429-l (43,6%) patsiendil kombinatsioonravi rühmas ja 614-l patsiendil (62,1%) tsüklilise ravi rühmas.

Kardiovaskulaarne risk
Viidi läbi sõltumatult ja prospektiivselt hinnatud kardiovaskulaarsete sündmuste riski metaanalüüs, mis hõlmas 37 III ja IV faasi monoteraapia ja kombinatsioonravi kliinilist uuringut kestusega kuni üle 2 aasta (ravimiga kokkupuute keskmine aeg vildagliptiini puhul 50 nädalat ja võrdlusravimi puhul 49 nädalat) ja analüüs näitas, et vildagliptiin ei suurenda kardiovaskulaarset riski võrdlusraviga võrreldes. 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 2 Vildagliptiini põhilised efektiivsuse tulemused platseebokontrollitud monoteraapia uuringutes ja täiendava kombinatsioonravi uuringutes (esmase efektiivsuse ITT populatsioon)

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

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama vildagliptiiniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta 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 märkimisväärne, mistõttu Xiliarxi 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 intravenoosset manustamist tasakaalukontsentratsiooni faasis on vildagliptiini keskmine jaotusruumala (V_{ss}) 71 liitrit, mis näitab ekstravaskulaarset jaotumist.

Biotransformatsioon

Ainevahetus on põhiline vildagliptiini eliminatsiooni tee inimestel (69% annusest). Põhimetaboliit (LAY 151) on farmakoloogiliselt inaktiivne ja tekib tsüanorühma hüdrolüüsil, moodustades 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 [^{14}C]-vildagliptiini suukaudset manustamist eritus ligikaudu 85% annusest uriiniga ja 15% väljaheitega. Pärast suukaudset manustamist eritus neerude kaudu muutumatul kujul 23% vildagliptiini annusest. Pärast intravenoosset manustamist tervetele isikutele on vildagliptiini kogu plasma- ja neerukliirens vastavalt 41 ja 13 l/t. Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast intravenoosset 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 märkimisväärseteks. 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
Mitmeannuseline, avatud uuring viidi läbi hindamaks vildagliptiini väikese raviannuse farmakokineetikat (50 mg üks kord ööpäevas) erineva raskusastmega kroonilise neerukahjustusega patsientidel, mida hinnati kreatiniini kliirensi alusel (kerge: 50 kuni < 80 ml/min, mõõdukas: 30 kuni < 50 ml/min ja raske: < 30 ml/min) võrreldes normaalsete tervete kontrollisikutega.

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. Piiratud andmed lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta viitavad, et vildagliptiini mõju on sarnane nagu raske neerukahjustusega patsientidel. LAY151 kontsentratsioonid olid ligikaudu 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 rassil ei ole olulist mõju vildagliptiini farmakokineetikale.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Südamesisese impulsi juhtivuse viivitusi 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 tavapärastes genotoksilisuse *in vitro* ja *in vivo* testides.

Fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus rottidel ei ilmnenud vildagliptiinist tingitud viljakuse langust, reproduktiivsuse või varajase embrüonaalse arengu häireid. Rottidel ja küülikutel uuriti embrüo/loote toksilisust. Rottidel täheldati laineliste ribide esinemissageduse suurenemist seoses emaslooma kehamassi parameetrite langusega, kui toimeta annus oli 75 mg/kg (10-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon). Küülikutel täheldati arengupeetusele viitavat loote madalat kehakaalu ja skeleti muutusi ainult emaslooma tõsise mürgistuse korral emasloomadel 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 ajutine 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. Kahjustuskolded paiknesid väljaulatuvatel kehaosadel (kätel, jalgadel, kõrvadel ja sabal). Annuse 5 mg/kg/päevas manustamisel (ligikaudu samaväärne inimesel saavutatava AUC ekspositsiooniga 100 mg annuse kasutamisel) täheldati ainult villide teket. Need olid pöörduvad hoolimata ravi jätkumisest ning ei olnud seotud patohistoloogiliste muutustega. Naha ketendust, irdumist, koorikuid ja haavandeid sabal koos vastavate patohistoloogiliste muutustega täheldati annuste ≥ 20 mg/kg/päevas puhul (ligikaudu 3 korda suurem inimesel saavutatavast AUC ekspositsioonist 100 mg annuse kasutamisel). Nekrootilisi koldeid sabal täheldati annuste ≥ 80 mg/kg/päevas kasutamisel. Nahakahjustused ei olnud pöörduvad ahvidel, kes said 160 mg/kg/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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/486/001-011

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. november 2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28. november 2013

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

Lek d.d.
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1526
Sloveenia

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Hispaania

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1000
Sloveenia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodilitei 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 Ravimiameti 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.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Xiliarx 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND ÜKSIKPAKENDILE („BLUE BOX“ IGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xiliarx 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 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/1/08/486/011 336 tablets (3 karpi, mis sisaldavad 112)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Xiliarx 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, 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

Xiliarx 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/1/08/486/011 336 tablets (3 karpi, mis sisaldavad 112)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Xiliarx 50 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xiliarx 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

Xiliarx 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 Xiliarx ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xiliarxi võtmist
3. Kuidas Xiliarxi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xiliarxi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xiliarx ja milleks seda kasutatakse

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

Xiliarxi 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 Xiliarxi 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 käivitab suhkru tootmise maksas, mille tulemusena tõuseb veresuhkru tase. Mõlemat ainet toodab kõhunääre.

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

2. Mida on vaja teada enne Xiliarxi võtmist

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne Xiliarxi 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 sulfonüüluureaks (kui te võtate seda koos Xiliarxiga, võib teie arst pidada vajalikuks sulfonüüluurea annuse vähendamist, et vältida madalat veresuhkru taset [hüpoglükeemia]).
- kui teil on keskmine kuni raske neeruhaigus (te peate võtma Xiliarxi 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 Xiliarxi kasutamise ajal tekkivatele villidele või haavanditele. Villide või haavandite tekkimisel peaksite pöörduma koheselt oma arsti poole.

Maksafunktsiooni test tehakse enne Xiliarxiga 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
Xiliarxi ei soovitata kasutada lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel.

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

Teie arst võib Xiliarxi 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.

Xiliarxi ei tohi kasutada raseduse ajal. Ei ole teada kas Xiliarx satub rinnapiima. Xiliarxi ei tohi võtta last rinnaga toitmise ajal või rinnaga toitmise planeerimisel.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Kui teil tekib Xiliarxi võtmise ajal peapööritus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

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

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

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

Xiliarxi tavaline annus on:
- 50 mg ööpäevas ühe annusena hommikul, kui võtate Xiliarxi samaaegselt koos teise ravimiga, mida kutsutakse sulfonüüluureaks.

- 100 mg ööpäevas, 50 mg hommikul ja 50 mg õhtul kui võtate Xiliarxi 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 Xiliarxi võtta
- Neelake tabletid tervelt koos veega.

Kui kaua Xiliarxi võtta
- Võtke Xiliarxi 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 Xiliarxi rohkem, kui ette nähtud
Kui te võtate liiga palju Xiliarxi 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 Xiliarxi 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 Xiliarxi võtmise
Ärge lõpetage Xiliarxi 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 vajavad kohest arstiabi:
Te peaksite lõpetama Xiliarxi võtmise ja pöörduma koheselt arsti poole kui märkate järgmisi kõrvaltoimeid:
- Angioödeem (harv: võib esineda kuni 1-l inimesel 1000-st): Sümptomiteks on tursunud nägu, keel või kurk, neelamisraskused, hingamisraskused, järsku tekkiv nahalööve või sügelus, mis võivad viidata „angioödeemi“ tekkele
- Maksahaigus (hepatiit) (esinemissagedus teadmata). Sümptomiteks on kollane nahk ja silmad, iiveldus, isutus või värvuselt tumenenud uriin, mis võivad viidata maksahaigusele (hepatiit)
- Kõhunäärmepõletik (pankreatiit) (harv: võib esineda kuni 1-l inimesel 1000-st): sümptomitena tugev ja kestev kõhuvalu (mao piirkonnas), mis võib kiirguda selga, samuti iiveldus ja oksendamine.

Muud kõrvaltoimed
Mõnedel patsientidel on Xiliarxi võtmisel tekkinud järgmised kõrvaltoimed:
- Väga sage (võib esineda enam kui 1-l inimesel 10-st): kurguvalu, vesine eritis ninast, palavik;

- Sage (võib esineda kuni 1-l inimesel 10-st): sügelev lööve, värisemine, peavalu, pearinglus, lihasevalu, liigesevalu, kõhukinnisus, käte, pahkluupiirkonna või jalalabade turse (ödeem), liigne higistamine, oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus, kõrvetised, iiveldus, hägune nägemine;
- Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1-l inimesel 100-st): kehakaalu tõus, kümavärinad, nõrkus, seksuaalse võimekuse langus, madal vere glükoosisisaldus, kõhupuhitus;
- Harv (võib esineda kuni 1-l inimesel 1000-st): kõhunäärmepõletik.

Alates ravimi turustamisest on kirjeldatud järgnevaid kõrvaltoimeid:
- Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): lokaliseerunud naha koorumine või villid, veresoonte põletik (vaskuliit), mis võib põhjustada nahalöövet või teravaid, lamedaid, punaseid ümaraid laike naha all või verevalumeid.

Kõrvaltoimetest teatamine
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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xiliarxi 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 Xiliarxi, mille pakend on rikutud või avamise jälgedega.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

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

Kuidas Xiliarx välja näeb ja pakendi sisu
Xiliarx 50 mg on ümmargused, valged kuni helekollased lamedad tabletid, mille ühel küljel on kiri „NVR” ja teisel „FB”.

Xiliarx 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
Lek d.d.
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1526
Sloveenia

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Hispaania

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1000
Sloveenia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 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 Bulgaria EOOD
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
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

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

España
Laboratorios Gebro Pharma, S.A.
Tel: +34 93 205 86 86

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

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

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal
Laboratório Normal – Produtos Farmacêuticos Lda.
Tel. +351 21 000 8600

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Infoleht on viimati uuendatud

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