# I. MELLÉKLET

# ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Xiliarx 50 mg tabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg vildagliptint tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 47,82 mg laktóz (vízmentes) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér-halványsárga, kerek (8 mm átmérőjű), lapos felszínű, metszett élű tabletta, az egyik oldalon „NVR”, a másik oldalon „FB” mélynyomású jelzéssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A vildagliptin 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő felnőttek glykaemiás kontrolljának javítására javallott a diéta és a testmozgás kiegészítéseként:

- monoterápiaként olyan betegeknél, akiknél a metformin-kezelés az ellenjavallatok vagy az intolerancia miatt nem alkalmazható.
- más gyógyszerekkel, köztük inzulinnal kombinálva a cukorbetegség kezelésére abban az esetben, ha ezek az egyéb gyógyszerek nem biztosítanak megfelelő glykaemiás kontrollt (a különböző kombinációkkal rendelkezésre álló adatokat lásd a 4.4, 4.5 és 5.1 pontban).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

*Felnőttek*
Monoterápiaként, metforminnal kombinációban, tiazolidindionnal kombinációban, metforminnal és egy szulfonilureával kombinációban, vagy inzulinnal kombinációban (metforminnal vagy anélkül) alkalmazva a vildagliptin ajánlott napi dózisa 100 mg, egy 50 mg-os dózis reggel és egy 50 mg-os dózis este adva.

Ha egy szulfonilureával kettős kombinációban alkalmazzák, a vildagliptin javasolt dózisa 50 mg, naponta egyszer, reggel adva. Ebben a betegcsoportban a napi egyszeri 100 mg vildagliptin nem volt hatékonyabb, mint a napi egyszeri 50 mg vildagliptin.

Ha szulfonilureával kombinációban alkalmazzák, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében a szulfonilurea kisebb dózisban történő adását kell mérlegelni.

100 mg-ot meghaladó dózisok alkalmazása nem javasolt.

Amennyiben a Xiliarx egy dózisa kimarad, akkor azt, amint a beteg eszébe jut, be kell venni. Nem szabad ugyanazon a napon kétszeres dózist bevenni.

A vildagliptin biztonságosságát és hatásosságát metformint és egy tiazolidindiont is tartalmazó hármas, orális kombinációban nem igazolták.

*Különleges betegcsoportokra vonatkozó további információk*
*Idősek (≥ 65 év)*
Időseknél nem szükséges módosítani a dózist (lásd még 5.1 és 5.2 pont).

*Vesekárosodás*
Enyhe fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance ≥ 50 ml/perc) nem szükséges módosítani a dózist. A közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegeknél a Xiliarx javasolt dózisa naponta egyszer 50 mg (lásd még 4.4, 5.1 és 5.2 pont).

*Májkárosodás*
A Xiliarx-ot nem szabad alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegek esetén, beleértve azokat a betegeket is, akiknél a kezelés előtt a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT [ALAT]) vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT [ASAT]) szintje meghaladja a normálérték felső határának 3-szorosát (lásd még 4.4 és 5.2 pont).

*Gyermekek és serdülők*
A Xiliarx nem javasolt gyermekek és serdülők számára (< 18 év). A Jalra biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők (< 18 év) esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd még 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazás
A Xiliarx étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd még 5.2 pont).

## 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

## 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

A Xiliarx nem helyettesíti az inzulint az inzulin-kezelésre szoruló betegeknél. A Xiliarx nem használható 1-es típusú diabeteses betegeknél, illetve diabeteses ketoacidózis kezelésére.

Vesekárosodás

Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, hemodializált betegek esetén korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Ezért a Xiliarx-ot ezeknél a betegeknél elővigyázatossággal kell alkalmazni (lásd még 4.2, 5.1 és 5.2 pont).

Májkárosodás

A Xiliarx-t nem szabad alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegek esetén, beleértve azokat a betegeket is, akiknél a kezelés előtt az GPT vagy az GOT szintje meghaladja a normálérték felső határának 3-szorosát (lásd még 4.2 és 5.2 pont).

Májenzimek ellenőrzése

Májműködési zavar (beleértve a hepatitist is) ritka eseteiről számoltak be. Ezek az esetek nem jártak klinikai következménnyel, a betegek rendszerint tünetmentesek voltak, és a májfunkciós vizsgálatok eredményei a kezelés felfüggesztését követően visszatértek a normálértékre. A beteg kiindulási enzimértékeinek ismerete érdekében a Xiliarx-kezelés megkezdése előtt májfunkciós vizsgálatokat kell végezni. A májfunkciót a Xiliarx-kezelés első évében háromhavonta, majd azt követően időszakosan ellenőrizni kell. Emelkedett transzamináz-szintű betegeknél egy második májfunkciós vizsgálattal ellenőrizni kell az első vizsgálat eredményét, majd a továbbiakban gyakori májfunkciós vizsgálatokat kell végezni a rendellenesség(ek) rendeződéséig. Amennyiben az GOT vagy GPT értéke tartósan meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát, a Xiliarx-kezelés megszakítása javasolt.

Azoknál a betegeknél, akiknél sárgaság vagy májműködési zavarra utaló egyéb tünet alakul ki, a Xiliarx adását abba kell hagyni.

A Xiliarx-kezelés abbahagyását és a májfunkciós vizsgálatok eredményeinek normalizálódását követően a Xiliarx-kezelést nem szabad újra elkezdeni.

Szívelégtelenség

A vildagliptinnel a New York Heart Association (NYHA) I-III-as funkcionális stádiumába tartozó betegeken végzett klinikai vizsgálat azt mutatta, hogy a placebóhoz képest a vildagliptin-kezelés nem járt a bal kamra funkcióban bekövetkező változással vagy a már meglévő pangásos szívelégtelenség súlyosbodásával. A NYHA III-as funkcionális stádiumú, vildagliptinnel kezelt betegekkel szerzett klinikai tapasztalat még mindig korlátozott, és az eredmények nem egyértelműek (lásd még 5.1 pont).

Nincs klinikai vizsgálati tapasztalat a NYHA IV-es funkcionális stádiumú betegek vildagliptin-kezeléséről, így alkalmazása ezen betegeknél nem ajánlott.

Bőrbetegségek

A preklinikai toxikológiai vizsgálatok során majmoknál bőrléziókról, köztük a végtagokon kialakuló hólyagképződésről és kifekélyesedésről számoltak be (lásd 5.3 pont). Noha a klinikai vizsgálatokban nem észlelték a bőrléziók magasabb incidenciáját, a diabeteses betegek bőrlézióival a tapasztalat korlátozott volt. Továbbá a forgalomba hozatalt követően beszámoltak hólyagos és hámló bőrelváltozásokról. Ezért, a cukorbetegek rutinszerű gondozása mellett a bőrbetegségek, mint például a hólyag- vagy fekélyképződés ellenőrzése javasolt.

Akut pancreatitis

A vildagliptin alkalmazását az akut pancreatitis kialakulásának kockázatával hozták összefüggésbe. A betegekkel ismertetni kell az akut pancreatitis jellemző tünetét.

Pancreatitis gyanúja esetén a vildagliptin szedését abba kell hagyni. Ha az akut pancreatitis bizonyított, a vildagliptint nem szabad újrakezdeni. Elővigyázatosság szükséges az olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében akut pancreatitis szerepel.

Hypoglykaemia

Ismert, hogy a szulfonilureák hypoglykaemiát okoznak. Szulfonilureát vildagliptinnel kombinációban kapó betegeknél hypoglykaemia kockázata állhat fenn. Ezért a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében a szulfonilurea kisebb dózisban történő adása mérlegelhető.

Segédanyagok

Ez a készítmény laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A vildagliptin esetében alacsony a kölcsönhatások valószínűsége az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel. Mivel a citokróm P (CYP) 450 enzimnek a vildagliptin nem szubsztrátja, és nem gátolja, illetve nem indukálja a CYP 450 enzimeket, valószínűleg nem lép interakcióba azokkal a hatóanyagokkal, amelyek ezen enzimek szubsztrátjai, inhibitorai vagy induktorai.

Kombináció pioglitazonnal, metforminnal és glibenklamiddal

Az ezen orális antidiabetikumokkal végzett vizsgálatok eredményei nem mutattak klinikailag releváns farmakokinetikai interakciókat.

Digoxin (P-glikoprotein szubsztrát), warfarin (CYP2C9 szubsztrát)

Az egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatok nem mutattak klinikailag releváns farmakokinetikai interakciókat. A gyógyszer célpopulációjában azonban ezt eddig nem állapították meg.

Kombináció amlodipinnel, ramiprillel, valzartánnal vagy szimvasztatinnal

Egészséges önkéntesekekl végeztek interakciós vizsgálatokat amlodipinnel, ramiprillel, valzartánnal és szimvasztatinnal. Ezekben a vizsgálatokban a vildagliptinnel történő egyidejű alkalmazást követően nem észleltek klinikailag releváns farmakokinetikai interakciókat.

Kombináció ACE-gátlókkal

Az egyidejűleg ACE-gátlót szedő betegeknél az angiooedema kockázata megnövekedhet (lásd 4.8 pont).

Más orális antidiabetikumokhoz hasonlóan, a vildagliptin vércukorszint-csökkentő hatását csökkenthetik bizonyos hatóanyagok, így pl. tiazidok, kortikoszteroidok, a pajzsmirigyre ható gyógyszerek és szimpatomimetikumok.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Xiliarx terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő információ. Állatkísérletek során magas dózisok mellett reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Emberre nézve a potenciális kockázat nem ismert. A humán adatok hiányában a Xiliarx a terhesség ideje alatt nem alkalmazható.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a vildagliptin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek kimutatták, hogy a vildagliptin kiválasztódik a tejbe. A Xiliarx alkalmazása nem javasolt a szoptatás alatt.

Termékenység

Nem végeztek a Xiliarx-szal a humán termékenységre gyakorolt hatásokra vonatkozó vizsgálatokat (lásd 5.3 pont).

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A mellékhatásként szédülést tapasztaló betegeknek kerülniük kell a gépjárművek vezetését, illetve a gépek üzemeltetését.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Biztonságossági adatokat összesen 5451 olyan betegről gyűjtöttek, akik 100 mg-os napi dózisban (naponta kétszer 50 mg) kaptak vildagliptint legalább 12 hétig tartó randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatokban. Közülük 4622 beteg kapott vildagliptint monoterápiában, 829 beteg pedig placebót.

Ezen vizsgálatokban a nemkívánatos események többsége enyhe és átmeneti volt, és nem igényelték a kezelés felfüggesztését. Nem találtak összefüggést a nemkívánatos események, valamint az életkor, etnikai hovatartozás, az expozíció időtartama, illetve a napi dózis között. Beszámoltak hypoglykaemiáról olyan betegeknél, akik vildagliptint kaptak szulfonilureával és inzulinnal egyidejűleg, valamint akut pancreatitis kockázatáról vildagliptin alkalmazásakor (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbiakban szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra minden indikációban azok a mellékhatások, amelyekről a kettős vak vizsgálatokban monoterápiában, illetve kiegészítő kezelésként Xiliarx-ot kapó betegeknél számoltak be. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori (≥1/10), gyakori (≥1/100 - <1/10), nem gyakori (≥1/1000 - <1/100), ritka (≥1/10 000 - <1/1000), nagyon ritka (<1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

*Kombináció metforminnal*

**1. táblázat Kontrollos klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások vildagliptint monoterápiában vagy kiegészítő kezelés formájában kapó betegeknél**

| **Szervrendszer – mellékhatás** | **Gyakoriság** |
|---|---|
| **Fertőző betegségek és parazitafertőzések** | |
| Nasopharyngitis | Nagyon gyakori |
| Felső légúti fertőzés | Gyakori |
| **Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek** | |
| Hypoglykaemia | Nem gyakori |
| **Idegrendszeri betegségek és tünetek** | |
| Szédülés | Gyakori |
| Fejfájás | Gyakori |
| Remegés | Gyakori |
| **Szembetegségek és szemészeti tünetek** | |
| Homályos látás | Gyakori |
| **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek** | |
| Székrekedés | Gyakori |
| Hányinger | Gyakori |
| Gastrooesophagealis refluxbetegség | Gyakori |
| Hasmenés | Gyakori |
| Hasfájás, beleértve a has felső részén fellépő fájdalmat is | Gyakori |
| Hányás | Gyakori |
| Flatulencia | Nem gyakori |
| Pancreatitis | Ritka |
| **Máj- és epebetegségek, illetve tünetek** | |
| Hepatitis | Nem ismert* |
| **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei** | |
| Hyperhidrosis | Gyakori |
| Kiütés | Gyakori |
| Pruritus | Gyakori |
| Dermatitis | Gyakori |
| Urticaria | Nem gyakori |
| Exfoliativ és bullosus bőrelváltozások, a bullosus pemphigoidot is beleértve | Nem ismert* |
| Cutan vasculitis | Nem ismert* |
| **A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei** | |
| Arthralgia | Gyakori |
| Myalgia | Gyakori |
| **A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek** | |
| Erectilis dysfunctio | Nem gyakori |
| **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók** | |
| Asthenia | Gyakori |
| Perifériás oedema | Gyakori |
| Kimerültség | Nem gyakori |
| Hidegrázás | Nem gyakori |
| **Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei** | |
| Rendellenes májfunkciós vizsgálati eredmények | Nem gyakori |
| Testtömeg-növekedés | Nem gyakori |
| * A forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján. | |

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

*Májkárosodás*
Májműködési zavar (beleértve a hepatitist is) ritka eseteiről számoltak be. Ezek az esetek nem jártak klinikai következménnyel, a betegek rendszerint tünetmentesek voltak, és a májfunkciós vizsgálatok eredményei a kezelés felfüggesztését követően visszatértek a normálértékre. 24 hétig tartó monoterápiával és kiegészítő kezeléssel folytatott kontrollos vizsgálatok adatai alapján a normálérték 3-szorosát elérő vagy meghaladó GPT- vagy GOT-szint-emelkedés (ami a meghatározása szerint legalább két, egymást követő méréskor vagy a kezelés alatti utolsó ellenőrzéskor fennállt) incidenciája napi egyszer 50 mg vildagliptin esetén 0,2%, napi kétszer 50 mg vildagliptin esetén 0,3% és az összes komparátor esetén 0,2% volt. A transzamináz-szintek ezen emelkedései általában tünetmentesek voltak, nem progrediáltak, és nem jártak cholestasissal vagy sárgasággal.

*Angiooedema*
Ritka esetekben beszámoltak angiooedemáról vildagliptin alkalmazásakor, a kontrollokhoz hasonló arányban. Nagyobb arányban jelentettek ilyen eseteket, amikor a vildagliptint angiotenzin konvertáló enzim gátlóval (ACE-gátlóval) kombinációban alkalmazták. Az események többsége enyhe volt és a vildagliptin-kezelés folytatása során elmúlt.

*Hypoglykaemia*
A hypoglykaemia előfordulása nem gyakori volt, amikor a vildagliptint (0,4%) monoterápiában alkalmazták aktív komparátorral vagy placebóval (0,2%) összehasonlító, kontrollos monoterápiás vizsgálatokban. Nem számoltak be hypoglykaemia súlyos vagy komoly eseteiről. Metformin kiegészítéseként alkalmazva a vildagliptinnel kezelt betegek 1%-ánál és a placebóval kezelt betegek 0,4%-ánál fordult elő hypoglykaemia. Pioglitazon hozzáadása esetén a vildagliptinnel kezelt betegek 0,6%-ánál és a placebóval kezelt betegek 1,9%-ánál fordult elő hypoglykaemia. Szulfonilurea hozzáadása esetén a vildagliptinnel kezelt betegek 1,2%-ánál és a placebóval kezelt betegek 0,6%-ánál fordult elő hypoglykaemia. Szulfonilurea és metformin hozzáadása esetén a vildagliptinnel kezelt betegek 5,1%-ánál és a placebóval kezelt betegek 1,9%-ánál fordult elő hypoglykaemia. Vildagliptint inzulinnal kombinációban alkalmazó betegeknél a hypoglykaemia előfordulási gyakorisága 14% volt vildagliptin és 16% placebo esetében.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túladagolás

A vildagliptin túladagolására vonatkozó információk korlátozottak.

Tünetek

A túladagolás valószínű tüneteivel kapcsolatos információk egészséges önkéntesekkel végzett, dózisnövelő tolerabilitási vizsgálatból származnak, melyben az alanyok 10 napon keresztül kaptak Xiliarx-ot. 400 mg-os dózis mellett három esetben lépett fel izomfájdalom, és egyedi esetekben előfordult enyhe és átmeneti paresztézia, láz, ödéma, illetve átmeneti lipázszint-emelkedés. 600 mg-os dózis mellett egy betegnél lépett fel kéz- és lábödéma, valamint a kreatin foszfokináz (CK), glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT), C-reaktív protein (CRP) és a mioglobin szintjének emelkedése. Három további betegnél lépett fel lábödéma, melyet két esetben paresztézia kísért. A vizsgálati gyógyszer adagolásának felfüggesztését követően minden tünet és laboratóriumi eltérés kezelés nélkül rendeződött.

Kezelés

Túladagolás esetén szupportív kezelés javasolt. A vildagliptin nem távolítható el hemodialízissel. Ugyanakkor az elsődleges hidrolizációs metabolit (LAY 151) eltávolítható hemodialízissel.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vércukorszint-csökkentő gyógyszerek: dipeptidil peptidáz 4 (DPP-4) inhibitorok, ATC kód: A10BH02

A vildagliptin, a szigetsejt-serkentők osztályába tartozó vegyület potens és szelektív DPP-4 inhibitor.

Hatásmechanizmus

A vildagliptin alkalmazása a DPP-4 aktivitás gyors és teljes gátlását eredményezi, ami a GLP-1 (glükagon-szerű fehérje) és GIP (glükózdependens inzulinotrop polipeptid) inkretin hormonok éhomi és posztprandiális endogén szintjének növekedését okozza.

Farmakodinámiás hatások

Ezen inkretin hormonok endogén szintjeinek növelése révén a vildagliptin javítja a szigetsejtek érzékenységét a glükózzal szemben, ami jobb glükózdependens inzulinszekréciót eredményez. A napi 50-100 mg vildagliptinnel végzett kezelés a 2-es típusú cukorbetegeknél lényegesen javította a béta-sejt működés markereit, köztük a HOMA-β-t (Homeostasis Model Assessment–β), a proinzulin–inzulin arányt, valamint a gyakori mintavétellel végzett étkezési tolerancia teszttel mért béta-sejt válaszkészség mértékét. Nem diabeteses (normoglykaemiás) egyénekben a vildagliptin nem serkenti az inzulinszekréciót, és nem csökkenti a vércukorszinteket.

Az endogén GLP-1-szintek növelése révén a vildagliptin fokozza még az alfa-sejtek glükózérzékenységét, ami javítja glükózszintnek megfelelő mértékű glükagonelválasztást.

Az inkretin hormon magasabb szintjeinek hatására fokozódik az inzulin/glükagon arány hyperglykaemia során történő növekedésének mértéke, melynek folytán csökken az éhomi és posztprandiális hepatikus glükóztermelés, ami csökkent vércukorszintet eredményez.

A magasabb GLP-1-szint gyomorürülést késleltető, ismert hatását vildagliptin-kezelés kapcsán nem észlelték.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Több mint 15 000, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg vett részt kettős vak, placebo- vagy aktívkontrollos, több mint 2 évig tartó kezelési időtartamú klinikai vizsgálatban. Ezekben a vizsgálatokban több mint 9000 beteg napi egyszer 50 mg vagy napi kétszer 50 mg vagy napi egyszer 100 mg vildagliptint kapott. Több mint 5000 férfi és több mint 4000 nőbeteg kapott napi 50 mg vagy 100 mg vildagliptint. A napi egyszer 50 mg vagy napi 100 mg vildagliptint kapó betegek közül több mint 1900 beteg volt 65 éves vagy idősebb. Ezekben a vizsgálatokban a vildagliptint monoterápiaként alkalmazták 2-es típusú diabeteses betegeknél, akik korábban még nem kaptak gyógyszeres kezelést a betegségükre, illetve kombinációban alkalmazták olyan betegeknél, akiknél más antidiabetikus gyógyszerrel nem lehetett megfelelően beállítani a vércukorszintet.

Összességében a vildagliptin mind monoterápiában, mind metforminnal, szulfonilureával és tiazolidindionnal kombinációban adva, a $HbA_{1c}$-szintben a vizsgálat megkezdése és a vizsgálat befejezése közt bekövetkezett, klinikailag releváns csökkenésével mérve, javította a vércukorszint-beállítást (lásd 2. táblázat).

A klinikai vizsgálatokban a $HbA_{1c}$-csökkenés nagysága vildagliptin mellett nagyobb volt azoknál a betegeknél, akiknek magasabb volt a kiindulási $HbA_{1c}$-értékük.

Egy 52 hetes kettős vak, kontrollos vizsgálatban a vildagliptin (naponta kétszer 50 mg) -1%-kal csökkentette a kiindulási $HbA_{1c}$-értéket, míg a metforminnal (melynek dózisát 2 g/nap értékig emelték) -1,6%-os csökkenést tapasztaltak, statisztikai non-inferioritást nem értek el. A vildagliptinnel kezelt betegeknél a metforminnal kezeltekhez viszonyítva lényegesen alacsonyabb volt a gastrointesztinális mellékhatások incidenciája.

Egy 24 hetes kettős vak, kontrollos vizsgálatban a vildagliptint (naponta kétszer 50 mg) a roziglitazonnal (napi egyszer 8 mg) hasonlították össze. Az átlagosan 8,7%-os kiindulási $HbA_{1c}$-szintű betegeknél az átlagos csökkenés a vildagliptin mellett -1,20%, a roziglitazon mellett -1,48% volt. A roziglitazont kapó betegeknél az átlagos testtömeg növekedett (+1,6 ttkg), míg a vildagliptint kapó betegeknél nem tapasztalták a testtömeg növekedését (-0,3 ttkg). A perifériás ödéma incidenciája alacsonyabb volt a vildagliptin-, mint a roziglitazon-csoportban (sorrendben 2,1% vs. 4,1%).

Egy két évig tartó hosszú távú vizsgálatban a vildagliptint (naponta kétszer 50 mg) gliklaziddal (legfeljebb naponta 320 mg) hasonlították össze. A 8,6%-os átlagos kiindulási $HbA_{1c}$-szintről két év után a $HbA_{1c}$ átlagos csökkenése -0,5% volt a vildagliptin és -0,6% a gliklazid esetén. Statisztikai non-inferioritást nem értek el. A vildagliptinhez kevesebb hypoglykaemiás esemény (0,7%) társult, mint a gliklazidhoz (1,7%).

Egy 24-hetes vizsgálatban a vildagliptint (naponta kétszer 50 mg) a pioglitazonnal (napi egyszer 30 mg) hasonlították össze, metforminnal (átlagos napi dózis: 2020 mg) nem megfelelően kontrollált betegek esetén. A 8,4%-os kiindulási $HbA_{1c}$-szint átlagos csökkenése -0,9% volt, ha a metformin mellé vildagliptint, és -1,0% volt, ha a metformin mellé pioglitazont adtak. Azoknál a betegeknél, akik metformin mellé pioglitazont kaptak,+1,9 ttkg-os átlagos testtömeg-növekedést figyeltek meg, míg a metformin mellé vildagliptint kapóknál +0,3 ttkg-os volt a testtömeg-növekedés.

Egy 2 évig tartó klinikai vizsgálatban a vildagliptint (naponta kétszer 50 mg) glimepiriddel (legfeljebb naponta 6 mg- átlagos dózis a két év alatt: 4,6 mg) hasonlították össze, metforminnal (átlagos napi dózis: 1894 mg) kezelt betegeknél. A 7,3%-os átlagos kiindulási $HbA_{1c}$-szintről 1 év után a $HbA_{1c}$ átlagos csökkenése -0,4% volt a metformin mellé adott vildagliptin és -0,5% volt a metformin mellé adott glimepirid esetén. A testtömegváltozás a vildagliptin mellett -0,2 ttkg, míg a glimepirid mellett +1,6 ttkg volt. A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága szignifikánsan alacsonyabb volt a vildagliptin-csoportban (1,7%), mint a glimepirid-csoportban (16,2%). A vizsgálati végpontnál (2 év) a $HbA_{1c}$ mindkét terápiás csoportban a kiindulási értékhez volt hasonló, és a testtömegváltozás és a hypoglykaemia közti különbségek is fennmaradtak.

Egy 52 hetes vizsgálatban a (naponta kétszer 50 mg) vildagliptint gliklaziddal (átlagos napi dózis: 229,5 mg) hasonlították össze a metforminnal (a metformin kiindulási dózisa 1928 mg/nap) nem megfelelően kontrollált betegeknél. Egy év után a $HbA_{1c}$ átlagos csökkenése -0,81% volt a metforminhoz adott vildagliptin (a kiindulási átlagos $HbA_{1c}$ 8,4%) és -0,85% volt a metforminhoz adott gliklazid esetén (az átlagos kiindulási $HbA_{1c}$ 8,5%). A statisztikai „non-inferioritás” („nem rosszabb, mint”) igazolódott (95%-os CI -0,11 – 0,20). A vildagliptin mellett a testtömegváltozás +0,1 ttkg, míg a gliklazid melletti testtömeg-növekedés +1,4 ttkg volt.

Egy 24 hetes vizsgálatban a fix dózisú vildagliptin és metformin kombináció (melynek dózisát fokozatosan emelték naponta kétszer 50 mg/500 mg-ra vagy naponta kétszer 50 mg/1000 mg-ra), mint kezdeti kezelés hatásosságát értékelték a gyógyszert korábban még nem kapó betegeknél. A 8,6%-os átlagos kiindulási $HbA_{1c}$-szintet a naponta kétszer 50 mg/1000 mg dózisban alkalmazott vildagliptin/metformin -1,82%-kal, a naponta kétszer 50 mg/500 mg dózisban adott vildagliptin/metformin -1,61%-kal, a naponta kétszer 1000 mg metformin -1,36%-kal és a naponta kétszer 50 mg vildagliptin -1,09%-kal csökkentette. Azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási $HbA_{1c}$-szint $\geq$10,0% volt, nagyobb csökkenést észleltek.

Egy 24 hetes, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot végeztek a napi egyszeri 50 mg vildagliptin-kezelés placebóhoz viszonyított hatásának értékelésére, 515, 2-es típusú diabetesben szenvedő, és közepesen súlyos (n=294) vagy súlyos (n=221) vesekárosodásban szenvedő betegnél. A vizsgálat megkezdésekor a közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek sorrendben 68,8%-át, illetve 80,5%-át kezelték inzulinnal (az átlagos napi dózis sorrendben 56 egység és 51,6 egység volt). A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a vildagliptin az átlagosan 7,9%-os kiindulási szintről, a placebóhoz képest jelentősen csökkentette a $HbA_{1c}$-t (a különbség -0,53% volt). A súlyosan vesekárosodásban szenvedő betegeknél a vildagliptin az átlagosan 7,7%-os kiindulási szintről, a placebóhoz képest jelentősen csökkentette a $HbA_{1c}$-t (a különbség -0,56% volt).

Egy 24 hetes randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot végeztek 318 beteggel, hogy értékeljék a metforminnal (naponta ≥1500 mg) és glimepiriddel (naponta ≥4 mg) kombinációban adott vildagliptin (naponta kétszer 50 mg) hatásosságát és biztonságosságát. A metforminnal és glimepiriddel kombinációban adott vildagliptin a placebóhoz képest jelentősen csökkentette a $HbA_{1c}$-szintet. Az átlagos 8,8%-os kiindulási $HbA_{1c}$-szintről történt, placebóra korrigált átlagos csökkenés -0,76% volt.

Egy 24 hetes randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot végeztek 449 beteggel, hogy értékeljék a metforminnal együtt (n=276) vagy metformin nélkül adott (n=173) stabil dózisú bazális vagy premix inzulinnal (átlagos napi dózis 41 egység) kombinációban alkalmazott vildagliptin (naponta kétszer 50 mg) hatásosságát és biztonságosságát. Az inzulinnal kombinációban adott vildagliptin a placebóhoz képest jelentősen csökkentette a $HbA_{1c}$-szintet. A teljes populációban az átlagos 8,8%-os kiindulási $HbA_{1c}$-szintről történt, placebóra korrigált átlagos csökkenés -0,72% volt. Az egyidejűleg metforminnal adott vagy metformin nélküli inzulinnal kezelt alcsoportokban a $HbA_{1c}$ placebóra korrigált átlagos csökkenése sorrendben -0,63% és -0,84% volt. A teljes populációban a hypoglykaemia előfordulási gyakorisága a vildagliptin-csoportban 8,4% és a placebocsoportban 7,2% volt. A vildagliptint kapó betegeknél nem észleltek testtömeg-növekedést (+0,2 ttkg), míg a placebót kapóknál testtömegcsökkenést tapasztaltak (-0,7 ttkg).

Egy másik 24 hetes vizsgálatban, amit olyan betegekkel végeztek, akiknek előrehaladottabb 2-es típusú cukorbetegsége volt, és nem voltak megfelelően kontrollálva inzulinnal (rövid- és hosszú hatású, átlagos inzulin dózis 80 NE/nap), a $HbA_{1c}$-szint átlagos csökkenése statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt, amikor vildagliptint (naponta kétszer 50 mg) adtak az inzulinhoz, mint a placebo plusz inzulin esetén (0,5% vs. 0,2%). A hypoglykaemia előfordulási gyakorisága alacsonyabb volt a vildagliptin-csoportban, mint a placebocsoportban (22,9% vs. 29,6%).

Egy 52 hetes, multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatot végeztek 2-es típusú diabetesben és pangásos szívelégtelenségben (NYHA I-III-as funkcionális stádium) szenvedő betegekkel, hogy a naponta kétszer 50 mg vildagliptinnek (n=128) a bal kamrai ejekciós frakcióra (left-ventricular ejection fraction; LVEF) gyakorolt, placebóhoz viszonyított (n=126) hatását értékeljék. A vildagliptin nem járt a balkamra-funkció változásával vagy a már meglévő pangásos szívelégtelenség súlyosbodásával. Az igazolt cardiovascularis események összességében egyensúlyban voltak. Több cardialis esemény volt a vildagliptinnel kezelt, NYHA III-as stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, mint a placebót kapóknál. Ugyanakkor nem volt egyensúly a kiindulási cardiovascularis kockázatban, ami a placebónak kedvezett, és az események száma alacsony volt, ami eleve kizárja a határozott következtetések levonását. A vildagliptin a placebóhoz képest az átlagosan 7,8%-os kiindulási szintről jelentősen csökkentette a $HbA_{1c}$-t (a különbség 0,6%) a 16. héten. Az NYHA III-as stádiumába tartozó betegek alcsoportjában a $HbA_{1c}$-csökkenés a placebóhoz képest alacsonyabb volt (0,3% a különbség), azonban a betegek kis száma miatt (n=44) korlátozott mértékben vonható le következtetés. A teljes populációban a hypoglykaemia előfordulási gyakorisága a vildagliptin-csoportban 4,7% és a placebocsoportban 5,6% volt.

A VERIFY egy öt éves, multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálat, melyet 2-es típusú cukorbetegek részvételével végeztek. A vizsgálat során a vildagliptin és metformin alkotta korai kombinációs terápia (N=998) hatását tanulmányozták, a standard ellátást jelentő, metformin-monoterápiával induló, majd vildagliptinnel kombinált (lépcsőzetes felépítésű terápiás csoport, N=1003) kezelés hatásával szemben, újonnan diagnosztizált 2-es típusú cukorbetegeknél. A vizsgálat 5 éves időtartama alatt igazolódott, hogy a napi kétszer 50 mg vildagliptin és metformin alkotta kombinációs kezelési protokoll statisztikailag és klinikailag szignifikánsan csökkentette az „igazolt kezdeti terápiás kudarcig eltelt idővel" ($HbA_{1c}$-érték ≥7%) kapcsolatos relatív kockázatot a metformin-monoterápiához képest, a kezelést korábban még nem kapó 2-es típusú cukorbetegek körében (HR [95%-os CI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p<0,001). A kezdeti terápiás kudarc ($HbA_{1c}$-érték ≥7%) incidenciája 43,6% (429 beteg) volt a kombinációs, illetve 62,1% (614 beteg) a lépcsőzetes felépítésű terápiás csoportban.

*Cardiovascularis kockázat*
Harminchét, akár 2 évnél is hosszabb (vildaglipin esetében átlag 50 hetes, a komparátorok esetében átlag 49 hetes) időtartamú, III. fázisú és IV. fázisú, monoterápiával és kombinált terápiával végzett klinikai vizsgálatból származó, függetlenül és prospektíven igazolt cardiovascularis események meta-analízisét végezték el, ami azt mutatta, hogy a vildagliptin-kezelés nem járt a cardiovascularis kockázat komparátorokhoz viszonyított emelkedésével. Az igazolt major cardiovascularis nemkívánatos események (major adverse cardiovascular events; MACE) – beleértve az akut myocardiális infarctust, a stroke-ot vagy a cardiovascularis halálozást is – összetett végpontja hasonló volt a vildagliptin, illetve az aktív és placebo komparátorok esetén (Mantel–Haenszel-féle kockázati arány; [ M-H RR) ] 0,82 [ 95%-os CI 0,61-1,11] ). A vildagliptin-csoport 9599 betege közül 83-nál (0,86%) , míg a komparátorcsoport 7102 betege közül 85-nél (1,20%) számoltak be major cardiovascularis nemkívánatos eseményről. A MACE komponensek mindegyikének egyenkénti értékelése nem mutatott megnövekedett kockázatot (hasonló M-H RR). Bizonyított szívelégtelenség eseményeket, vagyis a definíciója szerint hospitalizációt igénylő szívelégtelenséget, vagy újonnan fellépő szívelégtelenséget 41, a vildagliptin-csoportba tartozó betegnél (0,43%), illetve 32, a komparátorcsoportba tartozó betegnél (0,45%) jelentettek – M-H RR 1,08 (95%-os CI 0,68-1,70).

**2. táblázat A vildagliptin kulcsfontosságú hatásossági eredményei placebokontrollos monoterápiás vizsgálatokban, illetve kiegészítő terápiás vizsgálatokban (az elsődleges hatásossági mutató a beválasztás szerinti populációban)**

| **Monoterápiás placebokontrollos vizsgálatok** | **Átlagos kiindulási $HbA_{1c}$ (%)** | **A $HbA_{1c}$ átlagos változása a 24. héten, a kiindulási értékhez viszonyítva** | **A $HbA_{1c}$ placebóra korrigált átlagos változása (%) a 24. héten (95%-os CI)** |
|---|---|---|---|
| 2301. vizsgálat: napi kétszer 50 mg vildagliptin (n=90) | 8,6 | -0,8 | -0,5* (-0,8, -0,1) |
| 2384. vizsgálat: napi kétszer 50 mg vildagliptin (n=79) | 8,4 | -0,7 | -0,7* (-1,1, -0,4) |
| | | * p< 0,05 a placebóhoz viszonyítva | |
| **Kiegészítő / kombinációs terápiás vizsgálatok** | | | |
| Vildagliptin napi kétszer 50 mg + metformin (n=143) | 8,4 | -0,9 | -1,1* (-1,4, -0,8) |
| Vildagliptin napi 50 mg + glimepirid (n=132) | 8,5 | -0,6 | -0,6* (-0,9, -0,4) |
| Vildagliptin napi kétszer 50 mg + pioglitazon (n=136) | 8,7 | -1,0 | -0,7* (-0,9, -0,4) |
| Vildagliptin napi kétszer 50 mg + metformin + glimepirid (n=152) | 8,8 | -1,0 | -0,8* (-1,0, -0,5) |
| | | * p< 0,05 a placebóhoz + komparátorhoz viszonyítva | |

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a vildagliptin vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől 2-es típusú diabetesben (lásd 4.2 pont, gyermekek és serdülőkre vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Éhomra történő orális adagolást követően a vildagliptin gyorsan felszívódik, és a plazma csúcskoncentráció 1,7 óra elteltével mérhető. Az ételek kismértékben, 2,5 órára nyújtják a plazma csúcskoncentráció kialakulásáig eltelt időt, de nem változtatják meg a teljes expozíciót (AUC). A vildagliptin étkezés közben történő beadásakor csökkent a $C_{max}$-értéke (19%). A változás nagyságrendje azonban klinikailag nem jelentős, így a Xiliarx étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető. Az abszolút biohasznosulás 85%.

Eloszlás

A vildagliptin kis mértékben kötődik plazmafehérjékhez (9,3%) és egyenlő mértékben oszlik meg a plazma és a vörösvértestek között. A vildagliptin átlagos megoszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban intravénás alkalmazást követően ($V_{ss}$) 71 liter, ami extravaszkuláris megoszlásra utal.

Biotranszformáció

Emberek esetében a vildagliptin elsődleges eliminációs útvonala a metabolizáció, ami a bevitt dózis 69%-át érinti. A legfontosabb metabolit (LAY 151) farmakológiailag inaktív, a ciano-rész hidrolízisének terméke, amely a bevitt dózis 57%-ából jön létre, amit a glükuronid (BQS867) és az amid-hidrolízis termékei követnek (a bevitt dózis 4%-a). Emberi vese mikroszómákon nyert i*n vitro* adatok arra utalnak, hogy a vese lehet az egyik fontosabb szerv, amelyik részt vesz a vildagliptinnek a hidrolízisében, melynek során egyik fő, inaktív metabolitja, a LAY151 keletkezik. Egy, DPP-4 hiányos patkányokon végzett *in vivo* vizsgálat alapján a DPP-4 részlegesen hozzájárul a vildagliptin hidrolíziséhez. A vildaglitpin metabolizációjában mérhető módon nem vesznek részt a CYP 450 enzimek. Ennek megfelelően a vildagliptin metabolikus clearance-ét várhatóan nem befolyásolják az egyidejűleg adott CYP 450 inhibitor és/vagy induktor gyógyszerek. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy a vildagliptin nem gátol, illetve nem indukál CYP 450 enzimeket. Ebből adódóan a vildagliptin várhatóan nem befolyásolja a CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 vagy CYP 3A4/5 által metabolizált, egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket.

Elimináció

$^{14}$C-pal jelölt vildagliptin orális alkalmazását követően a bevitt dózis megközelítőleg 85%-a ürült a vizeletben és 15%-a volt visszanyerhető a székletből. A szájon át bevitt dózis 23%-a változatlan formában ürült a vesén keresztül. Egészséges önkéntesekben intravénás bevitelt követően a vildagliptin össz plazma- és renalis clearance-értéke rendre 41, illetve 13 l/óra. Intravénás bevitelt követően az átlagos eliminációs felezési idő megközelítőleg 2 óra. Orális alkalmazást követően az eliminációs felezési idő megközelítőleg 3 óra.

Linearitás / nem-linearitás

A vildagliptin $C_{max}$-értéke, valamint a plazmaconcentráció/idő függvény görbe alatti területe (AUC) megközelítőleg dózisarányos módon növekedett a terápiás dózistartományban.

Speciális betegcsoportok

*Nem*
Széles életkor- és BMI (testtömegindex) tartományba tartozó egészséges férfi és női önkéntesek között nem figyeltek meg klinikailag lényeges különbségeket a vildagliptin farmakokinetikájában. A vildagliptin DPP-4 gátlását a nem befolyásolja a beteg neme.

*Idősek*
Egészséges idős egyéneknél (≥ 70 év), a teljes vildagliptin-expozíció (napi egyszer 100 mg dózis mellett) 32%-kal nőtt, míg a plazma csúcskoncentráció a fiatal (18-40 év) egészséges egyénekkel összehasonlítva 18%-kal nőtt. Ezeket a változásokat ugyanakkor nem tekintik klinikailag lényegesnek. A vildagliptin DPP-4 gátlását a nem befolyásolja a beteg kora.

*Májkárosodás*
A májkárosodás vildagliptin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait a Child-Pugh pontszám szerint enyhe, közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (6 ponttól [közepes] 12 pontig [súlyos] terjedő tartomány) vizsgálták, egészséges önkéntesekhez viszonyítva. Egyetlen dózis vildagliptin bevitelét követően enyhe, illetve közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az expozíció mértéke sorrendben 20%-kal, illetve 8%-kal csökkent, míg súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén az expozíció 22%-kal nőtt. A vildagliptin-expozíció maximális változása (növekedés vagy csökkenés) ~30%, amit nem tekintenek klinikailag lényegesnek. Nem volt korreláció a májbetegség súlyossága és a vildagliptin-expozíció változásai között.

*Vesekárosodás*
Egy ismételt adagolású, nyílt elrendezésű vizsgálatot végeztek a kisebb terápiás dózisú vildagliptin (naponta egyszer 50 mg) farmakokinetikájának értékelésére, a kreatinin-clearance-szel definiált, különböző fokú krónikus vesekárosodásban (enyhe: 50-< 80 ml/perc, közepesen súlyos: 30-< 50 ml/perc és súlyos: < 30 ml/perc) betegeknél, amit normál veseműködésű, egészséges kontroll alanyokéval hasonlítottak össze.

A normál veseműködésű, egészséges alanyokéhoz képest a vildagliptin AUC-je az enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél sorrendben az 1,4-szeresére, 1,7-szeresére és 2-szeresére emelkedett. A LAY151 és a BQS867 metabolitok AUC-je az enyhe, közepesen súlyos és súlyosan vesekárosodásban szenvedő betegeknél átlagosan sorrendben az 1,5-szeresére, 3-szorosára és 7-szeresére emelkedett. A végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegektől származó, korlátozott mennyiségű adat azt mutatja, hogy a vildagliptin expozíciója a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél észlelthez hasonló. A LAY151-koncentrációk megközelítőleg 2-3-szor magasabbak voltak, mint a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

A vildagliptint a hemodialízis csak korlátozott mértékben távolította el (az adagolás után 4 órával kezdett művesekezelés 3-4 óra alatt 3%-ot).

*Etnikum*
Korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a rassznak nincs jelentős befolyása a vildagliptin farmakokinetikájára.

## 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Kutyáknál az intrakardiális ingerületvezetés lassulását figyelték meg, a „hatást nem okozó” dózis15 mg/ttkg volt (a $C_{max}$ alapján a humán expozíció 7-szerese).

Patkányoknál és egereknél habos alveoláris makrofágok akkumulációját figyelték meg a tüdőkben. A „hatást nem okozó” dózis patkányoknál 25 mg/ttkg (az AUC alapján a humán expozíció 5-szöröse), míg egerekben 750 mg/ttkg volt (a humán expozíció 142-szerese).

Kutyáknál emésztőrendszeri tüneteket figyeltek meg, elsősorban laza székletet, nyákos székletet, hasmenést és magasabb dózisok mellett véres székletet. A „hatást nem okozó” dózist nem határozták meg.

A hagyományos *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatokban a vildagliptin nem volt mutagén.

Egy pakányokkal végzett, a fertilitást és a korai embrionális fejlődést tanulmányozó vizsgálat nem utalt arra, hogy a vildagliptin károsan hatna a fertilitásra, a reprodukciós teljesítményre vagy a korai embrionális fejlődésre. Az embriofoetalis toxicitást patkányoknál és nyulaknál vizsgálták. Patkányoknál a lengőbordák incidenciájának növekedését észlelték, ami az anyai testsúlyparaméterek csökkenéséhez társult, és a „hatást nem okozó” dózis 75 mg/ttkg volt (a humán expozíció 10-szerese). Nyulaknál a magzat súlycsökkenését és a fejlődés késésére utaló csontvázeltéréseket kizárólag súlyos anyai toxicitás jelenlétében figyeltek meg, a „hatást nem okozó” dózis 50 mg/ttkg volt (a humán expozíció 9-szerese). Egy pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatot patkányokkal végeztek. Elváltozásokat csak anyai toxicitás mellett, ≥ 150 mg/ttkg-nál figyeltek meg az F1 generációban, köztük a testsúly átmeneti csökkenését és a motoros aktivitás csökkenését.

Egy kétéves karcinogenitási vizsgálatot végeztek patkányokkal, 900 mg/ttkg-ig terjedő orális dózisokkal (a maximális ajánlott dózisok melletti humán expozíció megközelítőleg 200-szorosa). Nem észlelték a tumorok incidenciájának vildagliptinnek tulajdonítható növekedését. Egy másik kétéves karcinogenitási vizsgálatban egerek kaptak 1000 mg/ttkg-ig terjedő orális dózisokat. Az emlő adenokarcinómák és a hemangioszarkómák incidenciájának növekedését figyelték meg, az adenokarcinómák esetén 500 mg/ttkg (a humán expozíció 59-szerese), a hemangioszarkómák esetén 100 mg/ttkg (a humán expozíció 59-szerese) „hatást nem okozó” dózis mellett. Ezen tumorok incidenciájának egereknél észlelt növekedése nem jelent jelentős kockázatot emberek számára, mivel a vildagliptin és az elsődleges metabolitja nem genotoxikus, a tumorok csak egyetlen fajban fordultak elő, és a tumorok csak nagyon magas szisztémás expozíció mellett alakultak ki.

Egy 13 hetes toxikológiai vizsgálatban makákóknál bőrléziókat írtak le ≥ 5 mg/ttkg/nap dózis mellett. Ezek következetesen az akrális részeken (kezek, lábak, fülek és farok) helyezkedtek el. 5 mg/ttkg/nap dózis mellett (ami megközelítőleg megfelel a 100 mg-os dózis melletti humán AUC-expozíciónak) csak hólyagokat figyeltek meg. Ezek a kezelés folytatása ellenére reverzibilisek voltak, és nem jártak kórszövettani eltérésekkel. Leírtak pikkelyes, illetve lemezes hámlást, pörkképződést és farokfekélyeket, a megfelelő kórszövettani elváltozásokkal, ≥ 20 mg/ttkg/nap dózis mellett (a 100 mg-os humán dózis melletti AUC-expozíció megközelítőleg 3-szorosa). A farok nekrotikus lézióit figyelték meg ≥ 80 mg/ttkg dózis mellett. 160 mg/ttkg/nap dózissal kezelt majmoknál egy négyhetes gyógyulási időszak alatt a bőrléziók irreverzibilisnek bizonyultak.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

Vízmentes laktóz;
mikrokristályos cellulóz;
„A” típusú nátrium-keményítő-glikolát;
magnézium-sztearát.

### 6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

### 6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium/Alumínium (PA/Al/PVC//Al) buborékcsomagolás.
7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 vagy 336 tablettát tartalmazó csomagolásokban és 336 (3 darab 112 tablettás csomagolás) tablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

## 8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/486/001-011

## 9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. november 19.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. november 28.

## 10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu/) található.

# II. MELLÉKLET

**A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

**B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

**D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Lek d.d.
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1526
Szlovénia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Németország

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1000
Szlovénia

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

# III. MELLÉKLET

# CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

# A. CÍMKESZÖVEG

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Xiliarx 50 mg tabletta
vildagliptin

## 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg vildagliptint tartalmaz tablettánként.

## 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz (további információkért lásd a betegtájékoztatót).

## 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

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

## 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

## 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

## 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

## 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

## 14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Xiliarx 50 mg

## 17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZ A (BELEÉRTVE A BLUE BOX-OT IS)**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Xiliarx 50 mg tabletta
vildagliptin

## 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg vildagliptint tartalmaz tablettánként.

## 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz (további információkért lásd a betegtájékoztatót).

## 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

Gyűjtőcsomagolás: 336 tabletta (3 darab 112 tablettás csomagolás).

## 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

## 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

## 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

## 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/486/011 336 tabletta (3 darab 112 tablettás csomagolás)

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

## 14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Xiliarx 50 mg

## 17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBÜLSŐ KARTONDOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Xiliarx 50 mg tabletta
vildagliptin

## 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg vildagliptint tartalmaz tablettánként.

## 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz (további információkért lásd a betegtájékoztatót).

## 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

112 tabletta. A gyűjtőcsomagolás része. Külön nem árusítható.

## 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

## 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

## 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

## 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/486/011 336 tabletta (3 darab 112 tablettás csomagolás)

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

## 14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Xiliarx 50 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Xiliarx 50 mg tabletta
vildagliptin

## 2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

## 3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

## 4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

## 5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

# B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

**Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára**

**Xiliarx 50 mg tabletta**
Vildagliptin

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

## A betegtájékoztató tartalma


1. Milyen típusú gyógyszer a Xiliarx és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xiliarx szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Xiliarx-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xiliarx-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk


## 1. Milyen típusú gyógyszer a Xiliarx és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Xiliarx hatóanyaga a vildagliptin, ami az „orális antidiabetikumok” (szájon át alkalmazandó cukorbetegség-elleni gyógyszerek) csoportjába tartozik.

A Xiliarx 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő felnőttek kezelésére szolgál. Akkor alkalmazzák, ha a cukorbetegséget nem lehet kizárólag diétával és testmozgással kontrollálni. A Xiliarx segíti szabályozni a betegek vércukorszintjét. Kezelőorvosa a Xiliarx-ot önmagában vagy olyan, bizonyos más antidiabetikus gyógyszerekkel együtt fogja Önnek rendelni, amelyeket már szed, ha ezek nem bizonyultak kellően hatásosnak a cukorbetegség (diabétesz) kezelésében.

A 2-es típusú cukorbetegség akkor alakul ki, ha a szervezet nem termel elég inzulint, vagy ha a szervezet által termelt inzulin nem fejt ki kellő hatást. Akkor is kialakulhat, ha a szervezet túl sok glükagont termel.

Az inzulin nevű vegyület csökkenti a cukor szintjét a vérben, elsősorban étkezéseket követően. A glükagon a cukor termelődését serkenti a májban, ami a vércukorszint emelkedését eredményezi. Mindkét vegyületet a hasnyálmirigy termeli.

**Hogyan hat a Xiliarx?**
A Xiliarx a hasnyálmirigyre hatva fejti ki a hatását, ahol így több inzulin és kevesebb glükagon termelődik. Ez segít a vércukorszint szabályozásában. Ez a gyógyszer bizonyítottan csökkenti a vércukorszintet, ami segíthet a cukorbetegség szövődményeinek megelőzésében. Annak ellenére, hogy Ön most kezd meg egy, a diabétesz elleni gyógyszeres kezelést, fontos, hogy továbbra is kövesse az Önnek rendelt étrendet és/vagy testmozgást.

## 2. Tudnivalók a Xiliarx szedése előtt

**Ne szedje a Xiliarx-ot:**

- ha allergiás a vildagliptinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet a vildagliptinre vagy a Xiliarx egyéb összetevőjére, ne vegyen be ebből a gyógyszerből, és forduljon kezelőorvosához tanácsért.

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**
**A Xiliarx szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel**

- ha 1-es típusú diabéteszben (azaz a szervezete nem termel inzulint) vagy diabéteszes ketoacidózisnak nevezett állapotban szenved;
- ha egy szulfonilureának nevezett, cukorbetegség-elleni gyógyszert szed (az alacsony vércukorszint [hipoglikémia] elkerülése érdekében lehet, hogy kezelőorvosa csökkenteni akarja az Ön szulfonilurea adagját, ha azt Xiliarx-szal együtt szedi);
- ha közepesen súlyos vagy súlyos vesebetegségben szenved (kisebb Xiliarx adagot kell majd szednie);
- ha művesekezelés alatt áll;
- ha májbetegségben szenved;
- ha szívelégtelenségben szenved;
- ha hasnyálmirigy betegsége van, vagy valaha volt.

Ha Ön korábban vildagliptint szedett, de a szedését májbetegség miatt abba kellett hagyni, akkor nem szedheti ezt a gyógyszert.

A diabéteszes bőrelváltozások gyakori szövődményei a cukorbetegségnek. Helyes, ha az orvos vagy a nővér által adott bőrápolási és lábápolási tanácsokat betartja. Az is helyes, ha a Xiliarx szedése alatt különös figyelmet fordít az újonnan megjelenő hólyagokra és fekélyekre. Ha ilyenek alakulnak ki, azonnal orvoshoz kell fordulnia.

A Xiliarx-kezelés megkezdése előtt egy, a máj működését értékelő vizsgálatot végeznek, melyet a kezelés első évében háromhavonta, majd azt követően rendszeresen fognak végezni Önnél. Erre azért van szükség, hogy a májenzimek szintjének emelkedését mielőbb kimutathassák.

**Gyermekek és serdülők**
A Xiliarx alkalmazása nem javasolt gyermekek és 18 éves kor alatti serdülők számára.

**Egyéb gyógyszerek és a Xiliarx**
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Kezelőorvosa arra kérheti, hogy változtassa meg a Xiliarx adagját, ha Ön más gyógyszereket is szed, például:

- tiazidok vagy egyéb vízhajtók (diuretikumoknak is nevezik);
- kortikoszteroidok (általában gyulladás kezelésére alkalmazzák);
- pajzsmirigyre ható gyógyszerek;
- idegrendszerre ható bizonyos gyógyszerek.

**Terhesség és szoptatás**
Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség alatt nem alkalmazhatja a Xiliarx-ot. Nem ismert, hogy a Xiliarx bejut-e az anyatejbe. Nem alkalmazhatja a Xiliarx-ot, ha szoptat vagy azt tervezi, hogy szoptatni fog.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**
Ha a Xiliarx-kezelés ideje alatt szédülést tapasztal, ne vezessen gépjárművet, és ne üzemeltessen gépeket.

**A Xiliarx laktózt tartalmaz**
A Xiliarx laktózt (tejcukor) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

**A Xiliarx nátriumot tartalmaz**
A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes".

## 3. Hogyan kell szedni a Xiliarx-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

**Mennyi Xiliarx-ot kell bevenni és mikor?**
A Xiliarx adagja a beteg állapotától függ. A kezelőorvos megmondja Önnek, hogy pontosan hány tabletta Xiliarx-ot kell bevennie. A maximális napi adag 100 mg.

A Xiliarx szokásos adagja:
- 50 mg naponta, melyet reggel, egy adagban kell bevenni, ha a Xiliarx-ot egy másik, szulfonilureának nevezett gyógyszerrel együtt szedi.

- 100 mg naponta, 50 mg-ot reggel és 50 mg-ot este bevéve, ha a Xiliarx-ot önmagában, metformin vagy glitazon tartalmú egyéb gyógyszerrel, illetve metforminnal és egy szulfonilureával vagy inzulinnal együtt szedi.

- naponta 50 mg reggel, ha közepesen súlyos vagy súlyos vesebetegsége van, vagy ha művesekezelést kap.

**Hogyan kell bevenni a Xiliarx-ot?**
- A tablettát egészben, egy kevés vízzel nyelje le.

**Mennyi ideig kell szedni a Xiliarx-ot?**
- Minden nap vegye be a Xiliarx-ot, amíg az orvosa ezt javasolja. Lehet, hogy a kezelést hosszú időn keresztül kell folytatnia.
- Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrzi az állapotát, hogy meggyőződjön arról, hogy a kezelés a kívánt hatást fejti-e ki.

**Ha az előírtnál több Xiliarx-ot vett be**
Ha az előírtnál több Xiliarx tablettát vett be, vagy ha valaki más vette be az Ön gyógyszerét, **haladéktalanul beszéljen a kezelőorvosával.** Orvosi megfigyelésre lehet szüksége. Amennyiben orvoshoz vagy egy kórházba kell, hogy menjen, vigye magával a gyógyszer dobozát.

**Ha elfelejtette bevenni a Xiliarx-ot**
Ha elfelejt bevenni egy adag Xiliarx-ot, pótolja, amint eszébe jut, majd a szokásos időben vegye be a következő adagot. Ha már majdnem itt az ideje a következő adag bevételének, akkor hagyja ki az elfelejtett adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletta pótlására.

**Ha idő előtt abbahagyja a Xiliarx szedését**
Kizárólag a kezelőorvos javaslatára hagyja abba a Xiliarx szedését. Ha kérdései vannak azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig kell szedni ezt a gyógyszert, beszéljen a kezelőorvosával.

## 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Néhány tünet, ami azonnali orvosi felügyeletet igényel**
Azonnal abba kell hagynia a Xiliarx szedését, és azonnal fel kell keresnie kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatásokat észleli:

- Angioödéma (ritka: 1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): Tünetei az arc, a nyelv vagy a torok feldagadása, nyelési nehézség, nehézlégzés, csalánkiütések vagy bőrkiütések hirtelen megjelenése, amelyek az „angioödémának" nevezett reakcióra utalhatnak.
- Májbetegség (májgyulladás) (gyakorisága nem ismert): Tünetei a bőr és a szemek sárgás elszíneződése, hányinger, étvágytalanság vagy sötét színű vizelet, amelyek májbetegségre (májgyulladás) utalhatnak.
- Hasnyálmirigy-gyulladás (pankreátitisz) (ritka: 1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): a tünetek közé tartozik az erős és tartós hasi (gyomortáji) fájdalom, ami a hátába sugározhat, valamint a hányinger és a hányás.

**Egyéb mellékhatások**
Egyes betegeknél az alábbi mellékhatások jelentkeztek, amikor csak Xiliarx-ot szedtek:

- Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet): torokfájás, orrfolyás, láz.
- Gyakori:(10 betegből legfeljebb 1-et érinthet): viszkető kiütés, remegés, fejfájás, szédülés, izomfájdalom, ízületi fájdalom, székrekedés, a kéz, a boka vagy a lábfej duzzanata (ödéma), fokozott izzadás, hányás, fájdalom a gyomorban és annak környékén (hasi fájdalom), hasmenés, gyomorégés, hányinger (émelygés), homályos látás.
- Nem gyakori: (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet): testtömeg-növekedés, hidegrázás, gyengeség, a nemi működés zavara, alacsony vércukorszint, puffadás.
- Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): a hasnyálmirigy gyulladása.

Amióta ez a készítmény forgalomba került, a következő mellékhatásokról számoltak be még:

- Előfordulási gyakorisága nem ismert (a gyakoriság rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): a test egyes területein kialakuló bőrhámlás vagy hólyagok, érgyulladás (vaszkulitisz), amely bőrkiütéshez vagy a bőrfelszín alatt jelentkező pontszerű, lapos, vörös, kerek foltok megjelenéséhez, illetve véraláfutáshoz vezethet.

**Mellékhatások bejelentése**
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a Xiliarx-ot tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A buborékcsomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő „EXP" után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- Ne használjon fel olyan Xiliarx-ot, melynek csomagolása sérült vagy látszik, hogy megbontották.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**Mit tartalmaz a Xiliarx?**

- A készítmény hatóanyaga a vildagliptin.
  50 mg vildagliptint tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők: vízmentes laktóz, mikrokristályos cellulóz, A típusú nátrium-keményítő-glikolát és magnézium-sztearát.

**Milyen a Xiliarx külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**
A Xiliarx 50 mg tabletta kerek, fehér-halványsárga színű és lapos felszínű, az egyik oldalon „NVR”, a másik oldalon „FB” mélynyomású jelzéssel

A Xiliarx 50 mg tabletta 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 vagy 336 tablettát tartalmazó csomagolásban és 3 darab 112 tablettát tartalmazó csomagolásból álló gyűjtőcsomagolásban kapható.

Az Ön országában nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írország

**Gyártó**
Lek d.d.
Verovskova ulica 57.
Ljubljana 1526
Szlovénia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Németország

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1000
Szlovénia

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

**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

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

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

**Ireland**
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

**Lietuva**
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

**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

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

**Latvija**
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található