I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jalra 50 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg vildagliptino (*vildagliptinum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: kiekvienoje tabletėje yra 47,82 mg laktozės (bevandenės).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Balta arba šviesiai gelsva, apvali (8 mm skersmens), plokščiu paviršiumi, nuožulniais kraštais tabletė. Vienoje pusėje įspausta “NVR”, kitoje - “FB”.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vildagliptinas skirtas 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiesiems gydyti kartu su dieta ir fiziniais pratimais, siekiant geriau kontroliuoti glikemiją:

- monoterapijai pacientams, kurie gydymo metforminu netoleruoja ar jo skirti negalima dėl kontraindikacijų;
- derinyje su kitais vaistiniais preparatais, skirtais diabetui gydyti, įskaitant insuliną, kai šių preparatų vartojimas neužtikrina tinkamos glikemijos kontrolės (turimi duomenys apie skirtingus derinius pateikiami 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose).:

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusiesiems
Rekomenduojama vildagliptino paros dozė yra 100 mg, po 50 mg ryte ir vakare, kai vaistinio preparato vartojama atskirai, ar derinyje su metforminu, ar derinyje su tiazolidindionu, ar derinyje su metforminu ir sulfonilurėja, ar derinyje su insulinu (su ar be metformino).

Rekomenduojama vildagliptino dozė yra 50 mg vieną kartą per parą ryte, kai vaistinio preparato vartojama kartu su sulfonilurėja. Šiai pacientų grupei vildagliptino 100 mg per parą dozė nebuvo veiksmingesnė už 50 mg vildagliptino vieną kartą per parą.

Vartojant kartu su sulfonilurėja, galima svarstyti mažesnės sulfonilurėjos dozės skyrimą, kad būtų sumažinta hipoglikemijos pasireiškimo rizika.

Nerekomenduojama vartoti didesnių kaip 100 mg dozių.

Pamiršus pavartoti Jalra dozę, vaistinį preparatą reikia išgerti iš karto, pacientui prisiminus. Negalima vartoti dvigubos dozės tą pačią dieną.

Trijų geriamųjų preparatų derinyje kartu su metforminu ir tiazolidindionu, vildagliptino saugumas ir efektyvumas nėra nustatytas.

Papildoma informacija specialioms pacientų grupėms
Senyvi pacientai (≥ 65 metų)
Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (taip pat žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Inkstų pažeidimas
Pacientams, kuriems yra nesunkus inkstų pažeidimas (kreatinino klirensas ≥ 50 ml/min), dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų pažeidimas arba kuriems yra galutinė inkstų ligos stadija (GILS), rekomenduojama Jalra dozė yra 50 mg kartą per parą (taip pat žr. 4.4, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Kepenų pažeidimas
Jalra negalima vartoti pacientams, kuriems yra kepenų pažeidimas, taip pat pacientams, kuriems, prieš pradedant gydymą, alaninaminotransferazės (ALT) ar aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas daugiau nei 3 kartus viršija viršutinę normos ribą (VNR) (taip pat žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija
Jalra nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams (< 18 metų). Jalra saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams (< 18 metų) neištirti. Duomenų nėra (taip pat žr. 5.1 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.
Jalra galima vartoti valgio metu ir nevalgius (taip pat žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrosios pastabos

Jalra nėra insulino pakaitalas pacientams, kuriems reikia gydymo insulinu. Jalra negalima vartoti 1 tipo diabetu sergantiems pacientams ar diabetinei ketoacidozei gydyti.

Inkstų pažeidimas

Patirties gydant pacientus, kuriems yra GILS ir atliekama hemodializė, yra nedaug. Todėl šiems pacientams Jalra reikia vartoti atsargiai (taip pat žr. 4.2, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Kepenų pažeidimas

Jalra negalima vartoti pacientams, kuriems yra kepenų pažeidimas, taip pat pacientams, kuriems, prieš pradedant gydymą, ALT ar AST aktyvumas daugiau nei 3 kartus viršija viršutinę normos ribą VNR (taip pat žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Kepenų fermentų koncentracijos stebėjimas

Nustatyta retų kepenų funkcijos sutrikimo (įskaitant hepatitą) atvejų. Minėtais atvejais, pacientams paprastai nepasireiškė simptomų ir nebuvo klinikinių padarinių, o kepenų funkcija normalizavosi nutraukus gydymą. Prieš pradedant gydymą Jalra, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus, kad būtų žinomos pradinės jų vertės. Pirmaisiais gydymo Jalra metais kepenų funkciją reikia tirti kas tris mėnesius ir reguliariai - vėlesniais gydymo metais. Pacientams, kuriems nustatomas padidėjęs transaminazių aktyvumas, tyrimo rezultatui patvirtinti reikia atlikti antrą kepenų funkcijos tyrimą, vėliau šiuos tyrimus kartoti dažnai, kol pakitęs rodiklis (-iai) pasidarys normalus (-ūs). Jeigu AST ar ALT aktyvumas išlieka padidėjęs 3 ar daugiau kartų virš VNR, rekomenduojama nutraukti gydymą Jalra.

Pacientai, kuriems pasireiškia gelta ar kiti kepenų funkcijos sutrikimo simptomai, turi nutraukti Jalra vartojimą.

Po to, kai nutraukus Jalra vartojimą kepenų funkcija tampa normalia, negalima atnaujinti gydymo Jalra.

Širdies nepakankamumas

Klinikinio tyrimo metu vildagliptino skiriant pacientams, kuriems buvo I-III funkcinės klasės širdies nepakankamumas pagal Niujorko širdies asociacijos (angl. *New York Heart Association – NYHA*) klasifikaciją, ir lyginant su placebu nustatyta, kad vildagliptino vartojimas nebuvo susijęs su kairiojo skilvelio funkcijos pokyčiais arba anksčiau buvusio stazinio širdies nepakankamumo pablogėjimu. Pacientų, kuriems yra III NYHA funkcinės klasės širdies nepakankamumas, gydymo vildagliptinu patirtis yra vis dar nedidelė ir duomenų nepakanka (žr. 5.1 skyrių).

Pacientų, kuriems yra IV NYHA funkcinės klasės širdies nepakankamumas, gydymo vildagliptinu klinikinių tyrimų metu patirties nėra, todėl šiems pacientams jo nerekomenduojama skirti.

Odos sutrikimai

Ikiklinikinių toksiškumo tyrimų metu stebėtas beždžionių galūnių odos pažeidimas, įskaitant pūslių susidarymą ir išopėjimą (žr. 5.3 skyrių). Nors klinikinių tyrimų metu padidėjusio odos pažeidimo dažnio nebuvo stebėta, pacientų su diabetinėmis odos komplikacijomis gydymo patirties yra nedaug. Be to, vaistinį preparatą pateikus į rinką gauta pranešimų apie pūslinius ir eksfoliacinius odos pažeidimus. Todėl be įprastinės medicininės priežiūros diabetu sergančius pacientus rekomenduojama stebėti dėl galimų odos sutrikimų, įskaitant pūslių susidarymą ir išopėjimą.

Ūmus pankreatitas

Vildagliptino vartojimas buvo susijęs su ūminio pankreatito išsivystymo rizika. Pacientai turi būti informuoti apie ūminiam pankreatitui būdingą simptomą.

Įtarus pankreatitą, vildagliptino vartojimą reikia nutraukti; vildagliptino negalima pradėti vartoti jeigu yra patvirtintas ūminis pankreatitas. Reikia laikytis atsargumo gydant pacientus, kuriems yra buvęs ūminis pankreatitas.

Hipoglikemija

Žinoma, kad sulfonilurėjos preparatai sukelia hipoglikemiją. Pacientams, vartojantiems vildagliptiną kartu su sulfonilurėja, gali pasireikšti hipoglikemija. Kad būtų sumažinta hipoglikemijos pasireiškimo rizika, galima svarstyti mažesnės sulfonilurėjos dozės skyrimą.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas - galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato 1 tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vildagliptino sąveikos su kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais tikimybė nedidelė. Kadangi vildagliptinas nėra citochromo P (CYP) 450 fermentų sistemos substratas, neslopina ir neindukuoja CYP 450 fermentų, todėl nėra tikėtina, kad jis sąveikautų su veikliosiomis medžiagomis, kurios yra šių fermentų substratai, inhibitoriai ar induktoriai.

Derinys su pioglitazonu, metforminu ir gliburidu

Tyrimų, kuriuose buvo vartojami šie geriamieji antidiabetiniai vaistiniai preparatai, rezultatai nerodė jokios kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos.

Digoksinas (Pgp substratas), varfarinas (CYP 2C9 substratas)

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo sveiki savanoriai, metu nenustatyta jokios kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos. Tačiau tokia sąveika netirta tikslinėje populiacijoje.

Derinys su amlodipinu, ramipriliu, valsartanu ar simvastatinu

Sveikiems savanoriams buvo tirta vaistinio preparato sąveika su amlodipinu, ramipriliu, valsartanu ir simvastatinu. Šių tyrimų metu nestebėta jokios kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos su vildagliptinu.

Deriniai su AKF inhibitoriais

Gali būti padidinta angioneurozinės edemos rizika pacientams, kartu vartojantiems AKF inhibitorių (žr. 4.8 skyrių).

Kaip ir kitų geriamųjų antidiabetinių vaistinių preparatų, vildagliptino gliukozės koncentraciją mažinantį poveikį gali slopinti tam tikros veikliosios medžiagos, pvz., tiazidai, kortikosteroidai, skydliaukės preparatai ir simpatomimetikai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie vildagliptino vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė didelių dozių toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Kadangi šių duomenų nėra, Jalra nėštumo metu vartoti negalima.

Žindymas

Nežinoma, ar vildagliptino išsiskiria į motinos pieną. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad vildagliptino išsiskiria į patelių pieną. Jalra žindymo metu vartoti negalima.

Vaisingumas

Poveikio žmogaus vaisingumui, susijusio su Jalra vartojimu, tyrimų neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Pacientai, kuriems pasireiškia svaigulys, kaip nepageidaujama reakcija, turi vengti automobilių vairavimo ar mechanizmų valdymo.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Santrauka apie saugumą

Iš viso mažiausiai 12 savaičių trukmės randomizuotų dvigubai koduotų placebo kontroliuojamų tyrimų metu registruoti 5 451 pacientai, per parą vartoję po 100 mg (po 50 mg du kartus per parą) vildagliptino, saugumo duomenys. Iš šių pacientų 4 622 pacientai buvo gydomi vildagliptino monoterapija ir 829 pacientai vartojo placebo.

Dauguma šių klinikinių tyrimų metu registruotų nepageidaujamų reakcijų buvo nesunkios ir laikinos, dėl jų gydymo nutraukti nereikėjo. Nenustatyta priklausomybės tarp nepageidaujamų reakcijų ir amžiaus, etninės grupės, vaistinio preparato vartojimo trukmės ar paros dozės. Gauta pranešimų apie hipoglikemijos atvejus pacientams, vartojusiems vildagliptino kartus su sulfonilurėjos dariniu ir insulinu. Nustatyta ūminio pankreatito rizika vartojusiesiems vildagliptino (žr. 4.4 skyrių).

Lentelės forma pateiktos nepageidaujamos reakcijos

Nepageidaujamos reakcijos, registruotos pacientams, kurie vartojo Jalra dvigubai aklų monoterapijos ir kombinuoto gydymo tyrimų metu, išvardytos toliau kiekvienai indikacijai atskirai pagal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį. Jų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, registruotos pacientams, kurie kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką vartojo vildagliptino monoterapiją ar kombinuotą gydymą

Organų sistemų klasė – nepageidaujama reakcija	**Dažnis**
Infekcijos ir infestacijos	
Nazofaringitas	Labai dažnas
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Hipoglikemija	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai	
Svaigulys	Dažnas
Galvos skausmas	Dažnas
Tremoras	Dažnas
Akių sutrikimai	
Neryškus regėjimas	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Vidurių užkietėjimas	Dažnas
Pykinimas	Dažnas
Gastroezofaginio refliukso liga	Dažnas
Viduriavimas	Dažnas
Viršutinės pilvo dalies skausmas	Dažnas
Vėmimas	Dažnas
Pilvo pūtimas	Nedažnas
Pankreatitas	Retas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Hepatitas	Dažnis nežinomas*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Hiperhidrozė	Dažnas
Išbėrimas	Dažnas
Niežulys	Dažnas
Dermatitas	Dažnas
Dilgėlinė	Nedažnas
Eksfoliaciniai ir buliozиniai (pūsliniai) odos pažeidimai, įskaitant buliozinį (pūslinį) pemfigoidą	Dažnis nežinomas*
Odos vaskulitas	Dažnis nežinomas*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Artralgija	Dažnas
Mialgija	Dažnas
Lytinės sistemos ir krūtų sutrikimai	
Erekcijos disfunkcija	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Astenija	Dažnas
Periferinė edema	Dažnas
Drebulys	Nedažnas
Tyrimai	
Pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodikliai	Nedažnas
Kūno svorio padidėjimas	Nedažnas
* Duomenys, po vaistinio preparato pateikimo į rinką.	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Kepenų pažeidimas
Nustatyta retų kepenų funkcijos sutrikimo (įskaitant hepatitą) atvejų. Minėtais atvejais, pacientams paprastai nepasireiškė simptomų ir nebuvo klinikinių padarinių, o kepenų funkcija normalizavosi nutraukus gydymą. Iki 24 savaičių trukmės kontroliuojamų gydymo vienu preparatu ar kombinuoto gydymo tyrimų duomenimis, ALT ar AST aktyvumo padidėjimas 3 ar daugiau kartų viršijantis VNR (nustatytas bent 2 iš eilės tyrimų metu arba paskutiniojo gydymo vizito metu) nustatytas, 0,2 %, po 50 mg vildagliptino vieną kartą per parą vartojusiems pacientams, 0,3 % po 50 mg vildagliptino du kartus per parą vartojusiems pacientams ir 0,2 % kitus palyginamuosius preparatus vartojusiems pacientams. Šis transaminazių aktyvumo padidėjimas paprastai buvo besimptomis, neprogresavo ir nebuvo susijęs su cholestaze ar gelta.

Angioedema
Skiriant vildagliptino retai pasireiškė angioedema, kurios dažnis buvo panašus kaip ir kontrolinių asmenų grupėje. Angioedemos atvejų pasireiškė dažniau, kai vildagliptino buvo skiriama kartu su angiotenzino konvertuojančio fermento inhibitoriumi (AKF inhibitoriumi). Dauguma šių atvejų buvo nesunkūs ir praėjo savaime toliau vartojant vildagliptino.

Hipoglikemija
Hipoglikemija buvo nedažna, kai buvo skiriama vildagliptino monoterapija (0,4 %) palyginamuosiuose kontroliuojamuose monoterapijos tyrimuose su aktyviu palyginamuoju preparatu arba placebu (0,2 %). Nebuvo pranešta apie sunkius ar rimtus hipoglikemijos reiškinius. Skiriant kartu su metforminu, hipoglikemija pasireiškė 1 % vildagliptino ir 0,4 % placebo vartojusių pacientų. Pridėjus pioglitazoną, hipoglikemija pasireiškė 0,6 % vildagliptino ir 1,9 % placebo vartojusių pacientų. Pridėjus sulfonilurėjos darinio, hipoglikemija pasireiškė 1,2 % vildagliptino ir 0,6 % placebo vartojusių pacientų. Pridėjus sulfonilurėjos darinio ir metformino, hipoglikemija pasireiškė 5,1 % vildagliptino ir 1,9 % placebo vartojusių pacientų. Pacientams, vartojusiems vildagliptiną kartu su insulinu, hipoglikemijos dažnis buvo 14 % vildagliptino ir 16 % vartojusių placebo.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie vildagliptino perdozavimą negauta.

Simptomai

Informacija apie galimus perdozavimo simptomus gauta didėjančių dozių toleravimo tyrimo metu, kuriame dalyvavę sveiki savanoriai vartojo Jalra 10 dienų. Kai dozė buvo 400 mg, registruoti trys raumenų skausmo atvejai ir pavieniai nesunkios ir laikinos parestezijos, karščiavimo, edemos ir laikino lipazės aktyvumo padidėjimo atvejai. Kai dozė buvo 600 mg, vienam asmeniui pasireiškė pėdų ir rankų edema, padidėjo kreatinfosfokinazės (KFK), aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas, C reaktyvaus baltymo (CRB) ir mioglobino koncentracija. Dar trims asmenims pasireiškė pėdų edema, dviem atvejais kartu buvo ir parestezija. Visi simptomai ir laboratorinių rodiklių pakitimai nutraukus tiriamojo vaistinio preparato vartojimą išnyko be gydymo.

Gydymas

Perdozavimo atveju rekomenduojamas palaikomasis gydymas. Vildagliptino negalima pašalinti hemodializės metu. Tačiau hemodializės metu galima pašalinti pagrindinį hidrolizės metu susidariusį metabolitą (LAY 151).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai, vartojami diabetui gydyti, dipeptidilpeptidazės 4 (DPP-4) inhibitoriai, ATC kodas – A10BH02

Vildagliptinas, kasos saleles aktyvinantis preparatas, yra stiprus ir selektyvus DPP-4 inhibitorius.

Veikimo mechanizmas

Pavartojus vildagliptino, DPP-4 aktyvumas nuslopinamas greitai ir pilnai, todėl padidėja endogeninių hormonų inkretinų – GPP-1 (į gliukagoną panašaus peptido 1) ir GIP (nuo gliukozės priklausomo insulinotropinio polipeptido) – kiekis nevalgius ir po valgio.

Farmakodinaminis poveikis

Didindamas endogeninių hormonų inkretinų kiekį, vildagliptinas padidina beta ląstelių jautrumą gliukozei, dėl to pagerėja nuo gliukozės priklausoma insulino sekrecija. 2 tipo diabetu sergančių pacientų gydymas 50-100 mg vildagliptino paros doze reikšmingai pagerino beta ląstelių funkcijos žymenis, įskaitant HOMA-β (Homeostazės modelio įvertinimas, angl. *Homeostasis Model Assessment-β*), proinsulino ir insulino santykį bei beta ląstelių atsako į dažno maisto tolerancijos testą rodiklius. Diabetu nesergantiems asmenims (kurių gliukozės koncentracija normali), vildagliptinas nestimuliuoja insulino sekrecijos ir nemažina gliukozės koncentracijos.

Didindamas endogeninio GPP-1 kiekį, vildagliptinas taip pat padidina alfa ląstelių jautrumą gliukozei, dėl to gliukagono sekrecija labiau priklauso nuo gliukozės koncentracijos.

Kadangi dėl padidėjusio hormonų inkretinų kiekio padidėja insulino ir gliukagono santykis hiperglikemijos metu, sumažėja gliukozės gamyba kepenyse nevalgius ir po valgio, todėl sumažėja gliukozės koncentracija.

Žinoma, kad padidėjęs GPP-1 kiekis lėtina skrandžio ištuštinimą, bet gydymo vildagliptinu metu šis poveikis nepasireiškė.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Daugiau nei 15 000 pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, dalyvavo dvigubai akluose, placebu arba aktyviu palyginamuoju preparatu kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kurių trukmė buvo ilgesnė nei 2 metai. Šių tyrimų metu daugiau nei 9 000 pacientų vildagliptino vartojo po 50 mg vieną kartą per parą, po 50 mg du kartus per parą ar 100 mg vieną kartą per parą. Daugiau nei 5 000 vyrų ir daugiau nei 4 000 moterų, vildagliptino vartojo po 50 mg kartą per parą ar 100 mg per parą. Daugiau nei 1 900 65 metų ir vyresnių pacientų, vildagliptino vartojo po 50 mg kartą per parą ar 100 mg per parą. Šių tyrimų metu iki tol vaistiniais preparatais negydytiems, 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams buvo skiriama vildagliptino monoterapija arba, kai kiti antidiabetiniai vaistiniai preparatai nepakankamai reguliavo gliukozės koncentraciją, jo buvo skiriama derinyje su kitais vaistiniais preparatais.

Bendrai, pagal kliniškai reikšmingą HbA_{1c} kiekio sumažėjimą, lyginant pradinę vertę su galutine, ir vildagliptino monoterapija, ir deriniai su metforminu, sulfonilurėja arba tiazolidindiono preparatais, gerino gliukozės koncentracijos sureguliavimą (žr.2 lentelę).

Klinikinių tyrimų metu skiriant vildagliptino, HbA_{1c} kiekio sumažėjimas buvo didesnis tiems pacientams, kurių buvo didesnė pradinė HbA_{1c} vertė.

52 savaičių dvigubai aklo, kontroliuojamo tyrimo metu vildagliptino (50 mg du kartus per parą) vartojimas sumažino pradinį HbA_{1c} kiekį – 1 %, lyginant su metforminą vartojusių grupe, kurioje jis sumažėjo - 1,6 % (dozė didinta iki 2 g per parą), nors statistiškai nebuvo įrodyta, kad tiriamasis preparatas nėra mažiau efektyvus. Vildagliptinu gydytiems pacientams pasireiškė reikšmingai mažiau virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų, lyginant su metforminą vartojusia grupe.

24 savaičių dvigubai aklo, kontroliuojamo tyrimo metu buvo palygintas vildagliptino (50 mg du kartus per parą) ir rosiglitazono (8 mg vieną kartą per parą) poveikis. Vidutinis sumažėjimas buvo - 1,20 % vildagliptino grupėje ir - 1,48 % rosiglitazono grupėje pacientams, kurių vidutinis pradinis HbA_{1c} kiekis buvo 8,7 %. Rosiglitazoną vartojusiems pacientams kūno masė padidėjo vidutiniškai (+ 1,6 kg), o vildagliptiną vartojusiesiems kūno masė nedidėjo (- 0,3 kg). Periferinės edemos dažnis vildagliptino vartojusių pacientų grupėje buvo mažesnis nei rosiglitazono grupėje (atitinkamai 2,1 % ir 4,1 %).

Ilgalaikio tyrimo, trukusio 2 metus, metu palygintas vildagliptino (vartojant po 50 mg du kartus per parą) ir gliklazido (vartojant iki 320 mg per parą) poveikis. Po dviejų metų vidutinis pradinio HbA_{1c} kiekio (nuo 8,6 %) sumažėjimas vildagliptino grupėje buvo - 0,5 %, o gliklazido – 0,6 %. Statistiškai nebuvo įrodyta, kad tiriamasis preparatas nėra mažiau efektyvus. Vartojantiesiems vildagliptino nustatytas mažesnis hipoglikemijos atvejų skaičius (0,7 %) nei vartojantiesiems gliklazido (1,7 %).

24 savaičių tyrimo metu palygintas vildagliptino (vartojant po 50 mg du kartus per parą) ir pioglitazono (vartojant 30 mg kartą per parą) poveikis pacientams, kuriems, vartojant metformino (vidutinė paros dozė 2020 mg), kontrolė buvo nepakankama. Prie metformino pridėjus vildagliptiną, vidutinis pradinio HbA_{1c} kiekio (8,4 %) sumažėjimas buvo - 0,9 %, o pridėjus pioglitazoną prie metformino – 1,0 %. Pacientų, kurie vartojo pioglitazoną kartu su metforminu, svoris padidėjo vidutiniškai 1,9 kg, lyginant su pacientų, kurie vartojo vildagliptiną kartu su metforminu, svoris padidėjo vidutiniškai 0,3 kg.

Klinikinio tyrimo, trukusio 2 metus, metu palygintas vildagliptino (vartojant 50 mg per parą) ir glimepirido (vartojant iki 6 mg per parą, vidutinė dozė antraisiais metais 4,6 mg) poveikis metforminą (vidutinė paros dozė 1894 mg) vartojantiems pacientams. Po 1-ųjų tyrimo metų prie metformino pridėjus vildagliptiną, HbA_{1c} kiekio (nuo pradinio 7,3 %) sumažėjimas buvo - 0,4 %, o pridėjus glimepiridą prie metformino - – 0,5 %. Vartojančiųjų vildagliptiną kūno svorio pokytis buvo - 0,2 kg lyginant su + 1,6 kg tarp vartojančiųjų glimepiridą. Hipoglikemijos atvejų reikšmingai mažiau nustatyta vildagliptino grupėje (1,7 %), nei glimepirido grupėje (16,2 %). Tyrimo pabaigoje (po 2 metų) abiejose gydymo grupėse HbA_{1c} kiekis buvo panašus į pradinį ir kūno svorio bei hipoglikemijos atvejų skaičiaus skirtumas išliko.

52 savaičių trukmės klinikinio tyrimo metu palygintas vildagliptino (vartojant po 50 mg du kartus per parą) ir gliklazido (vidutinė paros dozė: 229,5 mg) poveikis pacientams, kuriems vartojant metformino (didžiausia metformino dozė 1928 mg per parą) ligos kontrolė buvo nepakankama. Po 1-ųjų tyrimo metų vidutinis HbA_{1c} kiekio sumažėjimas, prie metformino pridėjus vildagliptino, buvo - 0,81 % (vidutinis pradinis HbA_{1c} kiekis buvo 8,4 %), o prie metformino pridėjus gliklazido – - 0,85 % (vidutinis pradinis HbA_{1c} kiekis buvo 8,5 %); pasiektas statistinis ne prastesnio poveikio rodiklis (95 % Cl -0,11 – 0,20). Vartojančiųjų vildagliptino kūno svorio pokytis buvo + 0,1 kg, lyginant su kūno svorio padidėjimu + 1,4 kg vartojantiesiems gliklazido.

24 savaičių trukmės klinikinio tyrimo metu buvo tirtas fiksuotų dozių vildagliptino ir metformino derinio (dozę laipsniškai didinant iki po 50 mg/500 mg du kartus per parą arba iki po 50 mg/1000 mg du kartus per parą) veiksmingumas, skiriant kaip pradinį gydymą anksčiau negydytiems pacientams. Gydant vildagliptino ir metformino deriniu po 50 mg/1000 mg du kartus per parą, HbA_{1c} kiekis sumažėjo -1,82 %, o gydant vildagliptino ir metformino deriniu po 50 mg/500 mg du kartus per parą, – - 1,61 %, metformino 1000 mg du kartus per parą -1,36 % ir vildagliptino 50 mg du kartus per parą - 1,09 % (nuo vidutinio pradinio HbA_{1c} kiekio, kuris buvo 8,6 %). Pacientams, kurių pradinis HbA_{1c} kiekis buvo ≥ 10,0 %, šio rodiklio sumažėjimas buvo didesnis.

Atliktas 24 savaičių trukmės, daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebu kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kurio metu vertintas kartą per parą vartojamos 50 mg vildagliptino dozės poveikis 515 antrojo tipo diabetu sergančių pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų pažeidimas (N = 294) arba sunkus inkstų pažeidimas (N = 221), lyginant su placebo poveikiu. Tyrimo pradžioje 68,8 % ir 80,5 % pacientų, kuriems buvo, atitinkamai, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų pažeidimas, buvo skiriamas gydymas insulinu (vidutinė jo paros dozė buvo, atitinkamai, 56 vienetai ir 51,6 vienetų). Pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų pažeidimas, vartojant vildagliptino HbA_{1c} kiekis (nuo vidutinio pradinio HbA_{1c} kiekio, kuris buvo 7,9 %), reikšmingai sumažėjo lyginant su placebo poveikiu (skirtumas - 0,53 %). Pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų pažeidimas, vartojant vildagliptino HbA_{1c} kiekis (nuo vidutinio pradinio HbA_{1c} kiekio, kuris buvo 7,7 %), taip pat reikšmingai sumažėjo lyginant su placebo poveikiu (skirtumas - 0,56 %).

Buvo atliktas 24 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebu kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 318 pacientų, siekiant įvertinti vildagliptino (po 50 mg du kartus per parą dozės) veiksmingumą ir saugumą, skiriant kartu su metforminu (≥ 1500 mg per parą) ir glimepiridu (≥ 4 mg per parą). Vildagliptino kartu su metforminu ir glimepiridu vartojusiųjų grupėje, palyginus su placebo poveikiu, reikšmingai sumažėjo HbA_{1c} kiekis. Su placebu palygintas vidutinio pradinio HbA_{1c} kiekio (kuris buvo 8,8 %) sumažėjimas buvo vidutiniškai - 0,76 %.

Buvo atliktas 24 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebu kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 449 pacientai, siekiant įvertinti vildagliptino (po 50 mg du kartus per parą dozės) veiksmingumą ir saugumą, skiriant kartu su stabilia bazinio ar mišraus poveikio insulino doze (vidutinė paros dozė buvo 41 vienetas) bei kartu su metforminu (N = 276) arba be metformino (N = 173). Vildagliptino kartu su insulinu vartojusiųjų grupėje, palyginus su placebo poveikiu, reikšmingai sumažėjo HbA_{1c} kiekis. Bendrojoje tyrimo populiacijoje nustatytas su placebu palygintas vidutinio pradinio HbA_{1c} kiekio (kuris buvo 8,8 %) sumažėjimas buvo vidutiniškai - 0,72 %. Tyrimo pogrupiuose skiriant kartu su insulinu bei kartu su metforminu arba be jo nustatytas su placebu palygintas vidutinis HbA_{1c} kiekio sumažėjimas buvo atitinkamai - 0,63 % ir - 0,84 %. Hipoglikemijos pasireiškimo dažnis bendrojoje tyrimo populiacijoje buvo 8,4 % ir 7,2 % atitinkamai vildagliptino vartojusiųjų grupėje ir placebo grupėje. Vildagliptino vartojusiems pacientams kūno svoris nepadidėjo (+ 0,2 kg pokytis), tuo tarpu placebo vartojusiems pacientams kūno svoris sumažėjo (- 0,7 kg pokytis).

Kito 24 savaičių trukmės klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo labiau pažengusiu 2 tipo diabetu sergantys pacientai, kai jiems skiriant insulino (trumpo ir ilgesnio poveikio, vidutinė insulino paros dozė buvo 80 TV) glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama, duomenimis, kartu su insulinu paskyrus vildagliptino (po 50 mg dozę du kartus per parą) vidutinis HbA_{1c} kiekio sumažėjimas buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei vartojusiesiems placebo ir insulino (atitinkamai 0,5 % ir 0,2 %). Vildagliptino vartojusiems pacientams hipoglikemijos pasireiškimo dažnis buvo mažesnis nei placebo grupėje (atitinkamai 22,9 % ir 29,6 %).

Buvo atliktas 52 savaičių trukmės, daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 2 tipo diabetu ir staziniu širdies nepakankamumu (I-III funkcinės klasės pagal NYHA klasifikaciją) sirgę pacientai, siekiant įvertinti po 50 mg du kartus per parą vartojamo vildagliptino poveikį (N = 128) ir jį palyginti su placebo poveikiu (N = 126) kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijai (KSIF). Vildagliptino vartojimas nebuvo susijęs su kairiojo skilvelio funkcijos pokyčiais arba anksčiau buvusio stazinio širdies nepakankamumo pablogėjimu. Analizuotų širdies ir kraujagyslių sutrikimų pasireiškimas abejose grupėse buvo panašus. Vildagliptino vartojusiems pacientams, kuriems buvo III klasės pagal NYHA klasifikaciją širdies nepakankamumas, širdies sutrikimų pasireiškė dažniau nei placebo grupės pacientams. Tačiau, prieš pradedant dalyvauti tyrime placebo grupės pacientams buvo nustatyta mažiau širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių, o pasireiškusių sutrikimų skaičius buvo nedidelis, todėl tikslių išvadų padaryti negalima. Vartojant vildagliptino 16 savaitę reikšmingai sumažėjo HbA_{1c} kiekis nuo pradinės vidutinės 7,8 % reikšmės, lyginant su placebo poveikiu (skirtumas buvo 0,6 %). III klasės pagal NYHA klasifikaciją širdies nepakankamumo pacientų grupėje HbA_{1c} sumažėjimas lyginant su placebo grupe buvo mažesnis (skirtumas buvo 0,3 %), tačiau dėl mažo pacientų skaičiaus (N = 44) duomenys nėra patikimi.

Hipoglikemijos pasireiškimo dažnis bendrojoje tyrimo populiacijoje buvo 4,7 % ir 5,6 %, atitinkamai, vildagliptino ir placebo vartojusiųjų grupėse.

Atliktas penkerių metų trukmės, daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas tyrimas (VERIFY) 2 tipo diabetu sergantiems pacientams, siekiant įvertinti gydymo efektyvumą pacientams, kuriems buvo pirmą kartą nustatyta 2 tipo diabeto diagnozė, anksti paskyrus vildagliptino ir metformino derinio (N = 998), lyginant su įprastiniu gydymu paskyrus pradinę metformino monoterapiją bei vėliau pridėjus vildagliptino (nuoseklaus gydymo grupė) (N = 1 003). Pacientams, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas nuo 2 tipo diabeto, paskyrus gydymą vildagliptino po 50 mg du kartus per parą ir metformino deriniu, per 5 metų trukmės tyrimo laikotarpį (RS [95 % PI]: 0,51 [0,45; 0,58]; $p < 0,001$) buvo nustatytas statistiškai patikimas ir kliniškai reikšmingas „laiko iki pradinio gydymo nesėkmės“ (kai HbA_{1c} kiekis tampa ≥ 7 %) rodmens santykinės rizikos sumažėjimas, lyginant su metformino monoterapija. Pradinio gydymo nesėkmės (kai HbA_{1c} kiekis ≥ 7 %) dažnis buvo 429 (43,6 %) pacientai derinio vartojimo grupėje ir 614 (62,1 %) pacientų nuoseklaus gydymo grupėje.

Širdies ir kraujagyslių sutrikimų pasireiškimo rizika
Atlikta nepriklausomai ir prospektyviu būdu atrinktų širdies ir kraujagyslių sutrikimų, pasireiškusių 37 daugiau kaip 2 metus trukusių (vidutinė vildagliptino ekspozicija 50 savaičių ir palyginamųjų preparatų 49 savaitės) III fazės klinikinių ir IV fazės monoterapinės ir kombinuotos terapijos tyrimų metu, metaanalizė bei nustatyta, kad vildagliptino vartojimas nebuvo susijęs su padidėjusia širdies ir kraujagyslių sutrikimų pasireiškimo rizika, lyginant su palyginamaisiais preparatais. Sudėtinė vertinamoji baigtis, t. y., pagrindiniai nepageidaujami širdies ir kraujagyslių reiškiniai (MACE), įskaitant ūminį miokardo infarktą, insultą ar mirties atvejus, susijusius su širdies ir kraujagyslių ligomis, buvo panaši tiek vartojusiųjų vildagliptino, tiek palyginamųjų veikliųjų preparatų ar placebo vartojusių pacientų grupėse [Mantel–Haenszel rizikos santykis (M-H RS) 0,82 (95 % PI 0,61-1,11)]. MACE pasireiškė 83 iš 9 599 (0,86 %) vildagliptino vartojusiųjų pacientų ir 85 iš 7102 (1,20 %) palyginamąjį vaistinį preparatą vartojusiųjų pacientų grupėse. Vertinant kiekvieną konkretų MACE reiškinį, rezultatai padidintos rizikos (panašios į M-H RS) neparodė. Patvirtinti širdies nepakankamumo (ŠN) atvejai, ŠN atvejai, kuriems reikalingas hospitalizavimas arba naujai atsiradęs ŠN buvo pastebėti 41 (0,43 %) vildagliptino vartojusiajam pacientui ir 32 (0,45 %) palyginamųjų preparatų vartojusiųjų pacientų grupėse, M-H RS 1,08 (95 % PI 0,68-1,70).

2 lentelė Pagrindiniai vildagliptino efektyvumo rezultatai, gauti placebu kontroliuojamų monoterapijos tyrimų metu ir kombinuoto gydymo tyrimų metu (pirminis efektyvumas ITT (numatomoje gydyti) populiacijoje)

Placebu kontroliuojami monoterapijos tyrimai	**Vidutinis pradinis HbA_{1c} (%)**	**24 savaitę pasiektas vidutinis HbA_{1c} (%) pokytis nuo pradinės vertės**	**24 savaitę pasiektas, placebu koreguotas vidutinis HbA_{1c} (%) pokytis (95 %CI)**
2301 tyrimas: Vildagliptinas 50 mg du kartus per parą (N = 90)	8,6	- 0,8	- 0,5* (- 0,8; - 0,1)
2384 tyrimas: Vildagliptinas 50 mg du kartus per parą (N = 79)	8,4	- 0,7	- 0,7* (- 1,1; - 0,4)
		* p < 0,05 lyginant su placebu	
Kombinuoto gydymo tyrimai			
Vildagliptinas 50 mg du kartus per parą + metforminas (N = 143)	8,4	- 0,9	- 1,1* (- 1,4; - 0,8)
Vildagliptinas 50 mg per parą + glimepiridas (N = 132)	8,5	- 0,6	- 0,6* (- 0,9; - 0,4)
Vildagliptinas 50 mg du kartus per parą + pioglitazonas (N = 136)	8,7	- 1,0	- 0,7* (- 0,9; - 0,4)
Vildagliptinas 50 mg du kartus per parą + metforminas + glimepiridas (N = 152)	8,8	- 1,0	- 0,8* (- 1,0, - 0,5)
		* p < 0,05 lyginant su placebu + palyginamuoju preparatu	

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įsipareigojimo pateikti vildagliptino rezultatų tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis antrojo tipo diabetui gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Jei vildagliptino išgeriama nevalgius, jis greitai absorbuojamas ir didžiausia koncentracija plazmoje susidaro per 1,7 valandas. Maistas šiek tiek pailgina laiką, per kurį susidaro didžiausia koncentracija plazmoje, iki 2,5 valandų, bet neįtakoja bendrosios ekspozicijos (AUC). Vildagliptino vartojant su maistu, sumažėjo C_{max} (19 %). Tačiau šis pokytis nėra kliniškai reikšmingas, todėl Jalra galima vartoti nevalgius ir valgio metu. Absoliutus biologinis prieinamumas yra 85 %.

Pasiskirstymas

Nedaug vildagliptino jungiasi su plazmos baltymais (9,3 %), jis tolygiai pasiskirsto plazmoje ir raudonosiose kraujo ląstelėse. Po injekcijos į veną, kai koncentracija yra pusiausvyrinė, vidutinis vildagliptino pasiskirstymo tūris (V_{ss}) yra 71 litras, tai rodytų, kad vaistinis preparatas pasiskirsto ekstravaskuliariai.

Biotransformacija

Žmogui pagrindinis vildagliptino eliminavimo būdas yra metabolizmas, šiuo būdu pašalinama 69 % dozės. Pagrindinis metabolitas (LAY 151) yra farmakologiškai neaktyvus, ciano grupės hidrolizės darinys, kuris sudaro 57 % dozės, vėliau susidaro gliukuronido (BQS867) ir amido grupės hidrolizės dariniai (4 % dozės). *In vitro* tyrimų su žmogaus inkstų mikrosomomis duomenys rodo, kad inkstai gali būti vienu iš svarbiausių organų, kuriuose vyksta vildagliptino hidrolizė iki jo pagrindinio neaktyvaus metabolito LAY 151. *In vivo* tyrimų metu su žiurkėmis, kurioms trūko DPP-4, nustatyta, kad DPP-4 dalinai dalyvauja vildagliptino hidrolizėje. Vildagliptino metabolizme CYP 450 fermentai nedalyvauja tiek, kad tai būtų galima išmatuoti. Todėl kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurie yra CYP 450 fermentų inhibitoriai ir (ar) induktoriai, neturėtų veikti vildagliptino metabolinio klirenso. *In vitro* tyrimai rodo, kad vildagliptinas neslopina ir neindukuoja CYP 450 fermentų. Todėl vildagliptinas neturėtų veikti kartu vartojamų vaistinių preparatų metabolinio klirenso, kurių biotransformacijoje dalyvauja CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ar CYP 3A4/5 fermentai.

Eliminacija

Išgėrus [^{14}C] vildagliptino, su šlapimu išsiskyrė maždaug 85 % dozės, su išmatomis – 15 %. Vaistinio preparato išgėrus, maždaug 23 % nepakitusio vildagliptino išsiskyrė per inkstus. Sveikiems savanoriams po injekcijos į veną, vildagliptino bendrasis plazmos ir inkstų klirensai yra, atitinkamai, 41 ir 13 l/h. Po injekcijos į veną, vidutinis pusinės eliminacijos periodas yra maždaug 2 valandos. Vaistinio preparato išgėrus, pusinės eliminacijos periodas yra maždaug 3 valandos.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Vildagliptino C_{max} ir plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko kreive (AUC) didėja maždaug proporcingai dozei, jei dozė yra terapinė.

Farmakokinetika specifinėse pacientų grupėse

Lytis
Nestebėta jokių kliniškai reikšmingų vildagliptino farmakokinetikos skirtumų tarp vyriškos ir moteriškos lyties sveikų savanorių, kai buvo platus amžiaus ir kūno masės indeksų (KMI) spektras. Lytis neįtakoja vildagliptino sukeliamo DPP-4 slopinimo.

Senyvi pacientai
Sveikiems senyviems asmenims (≥ 70 metų) bendra vildagliptino (100 mg kartą per parą) ekspozicija buvo 32 % didesnė, o didžiausia koncentracija plazmoje – 18 % didesnė, lyginant su jaunais sveikais asmenimis (18-40 metų). Tačiau šie skirtumai nėra laikomi kliniškai reikšmingais. Amžius neįtakoja vildagliptino sukeliamo DPP-4 slopinimo.

Kepenų pažeidimas
Kepenų funkcijos sutrikimo įtaka vildagliptino farmakokinetikai buvo tiriama pacientams, kuriems, pagal Child-Pugh balus (nuo 6 balų, kurie rodė lengvą pažeidimą, iki 12 balų, kurie rodė sunkų pažeidimą), buvo nesunkus, vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų pažeidimas, jų duomenys buvo lyginami su sveikų asmenų. Pacientams, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų pažeidimas, po vienkartinės dozės vildagliptino ekspozicija buvo mažesnė (atitinkamai, 20 % ir 8 %), o pacientams, kuriems buvo sunkus kepenų pažeidimas, vildagliptino ekspozicija buvo 22 % mažesnė. Didžiausias vildagliptino ekspozicijos pokytis (padidėjimas ar sumažėjimas) yra apie ~ 30 %, ir manoma, kad jis nėra kliniškai reikšmingas. Koreliacijos tarp kepenų ligos sunkumo ir vildagliptino ekspozicijos pokyčių nebuvo nustatyta.

Inkstų pažeidimas
Atliktas kartotinių dozių atviras klinikinis tyrimas, kurio metu vertinti mažesnių terapinių vildagliptino dozių (50 mg kartą per parą) farmakokinetikos duomenys pacientams, kuriems buvo įvairaus laipsnio lėtinis inkstų pažeidimas, apibūdinamas pagal kreatinino klirensą (nesunkus pažeidimas: kreatinino klirensas nuo 50 iki < 80 ml/min., vidutinio sunkumo: nuo 30 iki < 50 ml/min. ir sunkus: < 30 ml/min.), lyginant su sveikų kontrolinių asmenų, kurių inkstų funkcija buvo normali, duomenimis.

Lyginant su sveikų kontrolinių asmenų, kurių inkstų funkcija buvo normali, duomenimis, pacientams, kuriems buvo nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų pažeidimas, vildagliptino AUC rodiklis padidėjo, atitinkamai, vidutiniškai 1,4, 1,7 ir 2 kartus. Pacientams, kuriems buvo nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų pažeidimas, vaistinio preparato metabolitų LAY 151 ir BQS867 AUC rodikliai padidėjo, atitinkamai, vidutiniškai maždaug 1,5, 3 ir 7 kartus. Riboti duomenys apie vaistinio preparato poveikį pacientams, kuriems yra galutinė inkstų ligos stadija (GILS), rodo, kad vildagliptino ekspozicija yra panaši kaip pacientams, kuriems yra sunkus inkstų pažeidimas. LAY 151 metabolito koncentracija buvo apytiksliai 2-3 kartus didesnė nei pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų pažeidimas.

Nedidelis vildagliptino kiekis buvo pašalinamas hemodializės metu (3 % per 3-4 valandų trukmės hemodializės procedūrą, kuri buvo pradėta praėjus 4 valandoms nuo dozės vartojimo).

Etninės grupės
Turimi riboti duomenys rodo, kad rasė neturi reikšmingos įtakos vildagliptino farmakokinetikai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Intrakardialinio impulso laidumo sulėtėjimas stebėtas šunims, tokio poveikio nesukėlusi dozė buvo 15 mg/kg (7 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme pagal C_{max}).

Putotų alveolinių makrofagų kaupimasis plaučiuose stebėtas žiurkėms ir pelėms. Tokio poveikio žiurkėms nesukėlė 25 mg/kg dozė (5 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme pagal AUC), o pelėms - 750 mg/kg (142 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme).

Šunims pasireiškė virškinimo trakto simptomai, t. y. minkštos išmatos, gleivingos išmatos, viduriavimas ir, skiriant didesnes dozes, kraujas išmatose. Tokio poveikio nesukeliančios dozės nebuvo nustatytos.

Įprastinių *in vitro* ir *in vivo* genotoksiškumo tyrimų metu vildagliptinas nebuvo mutageniškas.

Žiurkių vaisingumo ir ankstyvojo embriono vystymosi tyrimų metu nenustatyta, kad dėl vildagliptino skyrimo mažėtų vaisingumas, gebėjimas daugintis ar būtų pažeistas ankstyvas embriono vystymasis. Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui vertintas žiurkėms ir triušiams. Žiurkėms stebėtas padidėjęs banguotų šonkaulių dažnis, susijęs su tuo, kad mažėjo patelių kūno svoris, tokio poveikio nebebuvo skiriant 75 mg/kg dozę (10 kartų didesnę už ekspoziciją žmogaus organizme). Tik tada, kai pasireiškė stiprus toksinis poveikis patelei, triušiams stebėtas sumažėjęs kūno svoris ir skeleto pakitimai, rodantys vystymosi sulėtėjimą, tokio poveikio nestebėta skiriant 50 mg/kg dozę (9 kartus didesnę už ekspoziciją žmogaus organizme). Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimai atlikti su žiurkėmis. Pakitimų, t. y. laikinas kūno masės sumažėjimas ir motorinio aktyvumo sumažėjimas F1 kartoje, stebėta tik tada, kai skiriant ≥ 150 mg/kg dozę pasireiškė toksinis poveikis patelei.

Dvejų metų trukmės kancerogeniškumo tyrimas atliktas su žiurkėmis, kurioms buvo skiriamos iki 900 mg/kg dozės *per os* (maždaug 200 kartų didesnės už rekomenduojamą maksimalią dozę žmogui). Padidėjusio navikų dažnio dėl vildagliptino skyrimo nestebėta. Kitas dvejų metų trukmės kancerogeniškumo tyrimas atliktas su pelėmis, kurioms *per os* buvo skiriamos iki 1 000 mg/kg dozės. Stebėtas padidėjęs pieno liaukų adenokarcinomų ir hemangiosarkomų dažnis, tokio poveikio nesukėlė, atitinkamai, 500 mg/kg dozė (59 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme) ir 100 mg/kg dozė (16 kartų didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme). Manoma, kad šių navikų dažnio padidėjimas pelėms nerodo reikšmingos rizikos žmogui, nes vildagliptinas ir jo pagrindinis metabolitas nėra genotoksiški, navikai vystėsi tik vienai gyvūnų rūšiai, kai buvo didelė sisteminė ekspozicija.

13 savaičių trukmės cynomolgus beždžionių toksiškumo tyrimų metu skiriant ≥ 5 mg/kg per parą stebėtas odos pažeidimas. Šių pažeidimų daugiausia buvo galūnėse (letenose, pėdose, ausyse ir uodegoje). Skiriant 5 mg/kg per parą dozę (maždaug atitinka žmogaus organizme susidarančią AUC ekspoziciją, kai vartojama 100 mg dozė), atsirado tik pūslių. Net ir tęsiant gydymą, jos išnyko savaime ir nebuvo susijusios su jokiais histopatologiniais sutrikimais. Besisluoksniuojanti oda, besilupanti oda, šašai ir opelės ant uodegos su būdingais histopatologiniais pakitimais stebėtos skiriant ≥ 20 mg/kg per parą dozę (maždaug 3 kartus didesnė už žmogaus organizme susidarančią AUC ekspoziciją, kai vartojama 100 mg dozė). Uodegos nekroziniai pažeidimai stebėti skiriant ≥ 80 mg/kg per parą. Odos pažeidimai buvo negrįžtami per 4 savaičių gijimo periodą beždžionėms, kurioms buvo skiriama 160 mg/kg per parą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Bevandenė laktozė
Mikrokristalinė celiuliozė
Karboksimetilkrakmolo A natrio druska
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio/Aliuminio (PA/Al/PVC//Al) lizdinė plokštelė
Tiekiamos pakuotės po 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 ar 336 tabletes ir sudėtinės pakuotės po 336 tabletes (3 pakuotės po 112 tablečių).
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/485/001-011

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2008 m. lapkričio 19 d.
Paskutinio perregistravimo data 2013 m. lapkričio 28 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Lek d.d.
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1526
Slovėnija

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Vokietija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1000
Slovėnija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jalra 50 mg tabletės
vildagliptinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg vildagliptino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

7 tabletės
14 tablečių
28 tabletės
30 tablečių
56 tabletės
60 tablečių
90 tablečių
112 tablečių
180 tablečių
336 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jalra 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jalra 50 mg tabletės
vildagliptinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg vildagliptino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

Sudėtinė pakuotė: 336 tabletės (3 pakuotės po 112 tablečių).

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/485/011 336 tabletės (3 pakuotės po 112)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jalra 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jalra 50 mg tabletės
vildagliptinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg vildagliptino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

112 tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai nebus parduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/485/011 336 tabletės (3 pakuotės po 112)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jalra 50 mg

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jalra 50 mg tabletės
vildagliptinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Jalra 50 mg tabletės
vildagliptinas (*vildagliptinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Jalra ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Jalra
3. Kaip vartoti Jalra
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Jalra
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Jalra ir kam jis vartojamas

Jalra veiklioji medžiaga yra vildagliptinas, kuris priklauso vaistų, vadinamų “geriamaisiais antidiabetiniais preparatais” grupei.

Jalra vartojamas 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiesiems pacientams gydyti. Jo vartojama, kai vien tik dietos ir fizinių pratimų nepakanka diabetui gydyti. Jis padeda sureguliuoti cukraus koncentraciją kraujyje. Gydytojas paskirs Jalra arba atskirai, arba kartu su kitu tam tikru vaistu nuo diabeto, kurį Jūs jau vartojate, jei paaiškėja, kad jis yra nepakankamai veiksmingas diabeto kontrolei.

2 tipo cukriniu diabetu susergama, jei organizmas gamina nepakankamai insulino, arba, jei organizme susidaręs insulinas neveikia taip gerai, kaip turėtų. Juo taip pat galima susirgti, jei organizmas gamina per daug gliukagono.

Insulinas tai medžiaga, padedanti sumažinti cukraus koncentraciją kraujyje, ypač po valgio. Gliukagonas – medžiaga, kuri skatina cukraus gamybą kepenyse, dėl ko padidėja cukraus koncentracija kraujyje. Abi šios medžiagos gaminamos kasoje.

Kaip Jalra veikia
Jalra veikia skatindamas insulino gamybą ir slopindamas gliukagono gamybą kasoje. Tai padeda sureguliuoti cukraus koncentraciją kraujyje. Įrodyta, kad šis vaistinis preparatas mažina cukraus kiekį kraujyje, kas gali padėti užkirsti kelią Jūsų diabeto sukeliamoms komplikacijoms. Nors Jūs dabar pradedate vartoti vaistą nuo diabeto, svarbu, kad ir toliau laikytumėtės Jums rekomenduotos dietos ir (ar) toliau atliktumėte rekomenduotus fizinius pratimus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Jalra

Jalra vartoti negalima:
- jeigu yra alergija vildagliptinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu manote, kad galite būti alergiškas vildagliptinui arba bet kuriai pagalbinei Jalra medžiagai, nevartokite šio vaisto ir pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Jalra.
- jeigu sergate 1 tipo diabetu (t. y., jeigu Jūsų organizmas negamina insulino) arba jeigu Jums yra būklė, vadinama dieabetine ketoacidoze;
- jeigu vartojate sulfonilurėja vadinamo vaisto nuo diabeto (siekdamas išvengti sumažėjusio gliukozės kiekio kraujyje [hipoglikemijos], gydytojas gali sumažinti Jūsų vartojamos sulfonilurėjos dozę, jeigu šio vaisto vartosite kartu su Jalra);
- jeigu sergate vidutinio sunkumo ar sunkia inkstų liga (Jums reikės vartoti mažesnę Jalra dozę);
- jeigu Jums atliekama dializė;
- jeigu sergate kepenų liga;
- jeigu Jums yra širdies nepakankamumas;
- jeigu sergate ar sirgote kasos liga.

Jei anksčiau vartojote vildagliptino, bet dėl pasireiškusios kepenų ligos turėjote nutraukti jo vartojimą, Jūs negalite vėl pradėti vartoti šio vaisto.

Odos pažeidimas yra dažna diabeto komplikacija. Jūs turėtumėte laikytis Jūsų gydytojo ar medicinos slaugytojo rekomendacijų dėl odos ir pėdų priežiūros. Jūs taip pat turėtumėte ypatingai atkreipti dėmesį, jei vartojant Jalra atsirastų naujų odos pūslių ar opų. Jei pasireikštų šių požymių, nedelsiant kreipkitės į gydytoją.

Prieš pradedant vartoti Jalra, Jums bus ištirta kepenų funkcija, šie tyrimai per pirmuosius gydymo metus bus kartojami kas tris mėnesius, o po to - periodiškai. Tai daroma dėl to, kad kaip galima anksčiau nustatyti kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo požymius.

Vaikams ir paaugliams
Jalra nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus.

Kiti vaistai ir Jalra
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Gydytojui gali reikėti pakeisti Jūsų vartojamą Jalra dozę, jeigu vartojate kitų vaistų, pavyzdžiui:
- tiazidų arba kitų diuretikų (dar vadinamų šlapimą varančiais vaistais);
- kortikosteroidų (paprastai vartojamų uždegimui gydyti);
- skydliaukės ligoms gydyti vartojamų vaistų;
- tam tikrų nervų sistemą veikiančių vaistų.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėštumo metu Jalra vartoti negalima. Nežinoma, ar Jalra išsiskiria į motinos pieną. Žindymo laikotarpiu ir jei planuojate žindyti kūdikį, Jalra vartoti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Jeigu vartojant Jalra pradėjo svaigti galva, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Jalra sudėtyje yra laktozės
Jalra sudėtyje yra laktozės (pieno cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Jalra sudėtyje yra natrio
Šio vaisto 1 tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Jalra

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vartoti ir kada
Jalra dozė, kurią reikia vartoti, gali būti įvairi, priklausomai nuo būklės. Gydytojas Jums tiksliai pasakys, kiek Jalra tablečių gerti. Maksimali dozė yra 100 mg per parą.

Įprasta Jalra dozė yra arba:
- 50 mg per parą, kurią reikia išgerti vienu kartu ryte jeigu Jalra vartojate kartu su kitu vaistu, vadinamu sulfonilurėja.

- 100 mg per parą, po 50 mg ryte ir 50 mg vakare, jeigu Jalra vartojate vieną, kartu su kitu vaistu, vadinamu metforminu ar glitazonu, su metformino ir sulfonilurėjos deriniu, arba kartu su insulinu.

- 50 mg per parą ryte, jeigu sergate vidutinio sunkumo ar sunkia inkstų liga arba Jums atliekamos dializės procedūros.

Kaip vartoti Jalra
- Tabletes nurykite nesmulkintas, užgerdami trupučiu vandens.

Kiek laiko vartoti Jalra
- Gerkite Jalra kasdien tiek laiko, kiek pasakys gydytojas. Gali tekti vartoti šį vaistą ilgą laiką.
- Gydytojas reguliariai tikrins Jūsų būklę, kad nustatytų, ar gydymas sukelia pageidaujamą poveikį.

Ką daryti pavartojus per didelę Jalra dozę?
Jeigu išgėrėte per daug Jalra tablečių, arba, jei kas nors išgėrė Jūsų vaistų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją.** Tokiu atveju gali prireikti medicininės pagalbos. Jeigu reikia vykti pas gydytoją ar į ligoninę, kartu pasiimkite vaisto pakuotę.

Pamiršus pavartoti Jalra
Jei pamiršote pavartoti šio vaisto, išgerkite jo iškart prisiminę. Po to kitą dozę gerkite įprastu laiku. Jei jau beveik laikas kitai dozei, praleiskite pamirštąją. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Jalra
Nenutraukite Jalra vartojimo, nebent gydytojas nurodys tai padaryti. Jeigu iškilo klausimų, kiek laiko vartoti šį vaistą, pasikalbėkite su gydytoju.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pasireiškus kai kuriems požymiams, būtina skubi medicininė pagalba:
Jeigu pasireiškia toliau nurodytas šalutinis poveikis, nutraukite Jalra vartojimą ir nedelsiant kreipkitės į gydytoją:

- Angioneurozinė edema (retai: gali pasireikšti iki 1 iš 1 000 žmonių). Atsiradę požymiai, pvz., patinęs veidas, liežuvis ar gerklė, pasunkėjęs rijimas, pasunkėjęs kvėpavimas, staiga prasidėjęs išbėrimas ar dilgėlinė, gali rodyti, kad pasireiškė reakcija, vadinama angioedema.
- Kepenų liga (hepatitas) (dažnis nežinomas). Atsiradę požymiai, pvz., pageltonavusi oda ir akys, pykinimas, apetito netekimas ar tamsios spalvos šlapimas, gali rodyti, kad pasireiškė kepenų liga (hepatitas).
- Kasos uždegimas (pankretitas) (gali pasireikšti iki 1 iš 1 000 žmonių): simptomai apima stiprų ir nepraeinantį skausmą pilve (skrandžio srityje), kuris gali plisti kiaurai į Jūsų nugarą, taip pat pykinimą ir vėmimą

Kitas šalutinis poveikis
Kai kuriems pacientams, vartojusiems Jalra, pasireiškė šis šalutinis poveikis:

- Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 žmonių): gerklės skausmas, sloga, karščiavimas.
- Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių): nežtintis išbėrimas, drebėjimas, galvos skausmas,svaigulys, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, vidurių užkietėjimas, patinę rankos, čiurnos ar pėdos (edema), padidėjęs prakaitavimas, vėmimas, skausmas skrandžio plote (pilvo skausmas), viduriavimas, pykinimas (šleikštulys), neryškus regėjimas.
- Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių): padidėjęs kūno svoris, šaltkrėtis, silpnumas, lytinė disfunkcija, žemas gliukozės kiekis kraujyje, vidurių pūtimas.
- Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių): kasos uždegimas.

Nuo vaisto pateikimo į rinką pradžios, taip pat nustatytas toliau išvardytas šalutinis poveikis:

- Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis): lokalizuotas odos lupimasis ar pūslės, kraujagyslių uždegimas (vaskulitas), dėl kurio gali atsirasti odos išbėrimas arba smailios, plokščios, raudonos, apvalios dėmės po oda arba kraujosruvos („mėlynės“).

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Jalra

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
- Nevartokite jokios Jalra pakuotės, kuri yra sugadinta ar atidaryta.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Jalra sudėtis
- Veiklioji medžiaga yra vildagliptinas.
  Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg vildagliptino.
- Pagalbinės medžiagos yra bevandenė laktozė, mikrokristalinė celiuliozė, karboksimetilkrakmolo A natrio druska ir magnio stearatas.

Jalra išvaizda ir kiekis pakuotėje
Jalra 50 mg tabletės yra apvalios, baltos ar šviesiai gelsvos ir plokščios, su įspaudu "NVR" vienoje pusėje ir"FB" - kitoje.

Jalra 50 mg tabletės tiekiamos pakuotėse po 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 ar 336 tabletes ir sudėtinėse pakuotėse, sudarytose iš 3 dėžučių, kurių kiekvienoje yra 112 tablečių.

Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

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

Gamintojas
Lek d.d.
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1526
Slovėnija

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Vokietija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1000
Slovėnija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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
ή
WIN MEDICA ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 74 88 821

España
Esteve Pharmaceuticals, S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

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

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

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

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 52111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu