I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xiliarx 50 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 50 mg vildagliptīna (*vildagliptinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: Katra tablete satur 47,82 mg laktozes (bezūdens).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Balta vai gaiši dzeltena, apaļa (diametrs 8 mm) plakana tablete ar slīpām malām. Uz vienas puses iegravēts "NVR", bet uz otras puses "FB".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vildagliptīns indicēts papildus diētai un fiziskajām aktivitātēm, lai uzlabotu glikēmijas kontroli pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu:

- monoterapijas veidā pacientiem, kuriem metformīns nav piemērots kontrindikāciju vai nepanesības dēļ;
- kombinācijā ar citām zālēm diabēta ārstēšanai, tai skaitā insulīnu, ja tās nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli (skatīt 4.4., 4.5., un 5.1. apakšpunktu par dažādu kombināciju pieejamajiem datiem).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie
Lietojot monoterapijas veidā, kombinācijā ar metformīnu, kombinācijā ar tiazolidīndionu, kombinācijā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumiem vai kombinācijā ar insulīnu (ar vai bez metformīna), ieteicamā vildagliptīna dienas deva ir 100 mg, ko lieto kā vienu 50 mg devu no rīta un vienu 50 mg devu vakarā.

Lietojot divkāršā kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, ieteicams lietot 50 mg vildagliptīna vienu reizi dienā no rīta. Šai pacientu grupai 100 mg vildagliptīna dienā lietošana nebija efektīvāka par 50 mg vildagliptīna reizi dienā.

Ja tiek lietota kombinācija ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, hipoglikēmijas riska mazināšanai jāapsver mazāku devu lietošana.

Nav ieteicams lietot lielākas devas par 100 mg.

Ja ir izlaista Xiliarx deva, tā jālieto tiklīdz pacients par to atceras. Nedrīkst lietot dubultu devu vienā un tajā pašā dienā.

Nav klīniskas pieredzes par vildagliptīna drošumu un efektivitāti, lietojot to trīskāršā kombinētā terapijā ar metformīnu un tiazolidīndionu.

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām
Gados vecāki pacienti (≥ 65 g.v.)
Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt arī 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≥ 50 ml/min) deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem vai pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (*end-stage renal disease* - ESRD), ieteicamā Xiliarx deva ir 50 mg reizi dienā (skatīt arī 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Xiliarx nedrīkst lietot pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tai skaitā pacientiem, kuriem pirms ārstēšanas uzsākšanas alanīnaminotransferāzes (ALAT) vai aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis vairāk kā 3 reizes pārsniedz augšējo normas robežu (ANR) (skatīt arī 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Xiliarx nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem (< 18 gadiem). Xiliarx drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem (< 18 gadiem), līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt arī 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.
Xiliarx var lietot ēdienreizes laikā vai starp ēdienreizēm (skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji

Xiliarx nav paredzēts insulīna aizvietošanai pacientiem, kuriem nepieciešams insulīns. Xiliarx nedrīkst lietot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu vai diabētiskās ketoacidozes ārstēšanai.

Nieru darbības traucējumi

Nav pietiekamas pieredzes pacientiem ar ESRD, kuriem tiek veikta hemodialīze. Tādēļ, ordinējot Xiliarx šiem pacientiem, jāievēro piesardzība (skatīt arī 4.2., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Xiliarx nedrīkst lietot pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tai skaitā pacientiem, kuriem pirms ārstēšanas uzsākšanas ALAT vai ASAT līmenis vairāk kā 3 reizes pārsniedz ANR (skatīt arī 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu enzīmu līmeņa kontrole

Retos gadījumos ziņots par aknu darbības traucējumiem (tai skaitā hepatītu). Šajos ziņojumos pacientiem novērotie aknu darbības traucējumi galvenokārt bija asimptomātiski un bez klīniskām komplikācijām; aknu funkcionālo testu rezultāti normalizējās pēc terapijas pārtraukšanas. Pirms terapijas ar Xiliarx uzsākšanas, lai noteiktu sākotnējo līmeni, ieteicams veikt aknu funkcionālos testus. Terapijas laikā ar Xiliarx aknu funkcionālos testus ieteicams veikt ik pēc trim mēnešiem pirmajā gadā

un periodiski pēc tam. Pacienti, kuriem paaugstinās aknu transamināžu līmenis, jāveic aknu darbības vērtējuma otra kontrole, lai apstiprinātu šo atradi, un pēc tam jānovēro, regulāri veicot aknu funkcionālos testus, līdz patoloģija(as) atgriežas normas robežās. Ja ASAT vai ALAT līmenis pārsniedz ANR 3 reizes vai saglabājas ilgstoši, Xiliarx terapiju ieteicams pārtraukt.

Pacientiem, kuriem attīstās dzelte vai citi simptomi, kas liecina par aknu darbības traucējumiem, jāpārtrauc Xiliarx lietošana.

Pēc terapijas ar Xiliarx pārtraukšanas un aknu funkcionālo testu rezultātu normalizēšanās, terapiju ar Xiliarx atsākt nedrīkst.

Sirds mazspēja

Klīniskajā pētījumā ar vildagliptīnu pacientiem ar I-III funkcionālo klasi pēc Ņujorkas Sirds Asociācijas *(New York Heart Association (NYHA))* klasifikācijas pierādīts, ka ārstēšana ar vildagliptīnu nav saistīta ar izmaiņām kreisā kambara funkcijās vai ar esošās sastrēguma sirds mazspējas (SSM) pasliktināšanos salīdzinājumā ar placebo. Klīniska pieredze par pacientiem ar III funkcionālo klasi pēc *NYHA*, ārstētiem ar vildagliptīnu, ir joprojām ierobežota, un rezultāti ir nepārliecinoši (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nav pieredzes par vildagliptīna lietošanu klīniskos pētījumos pacientiem ar IV funkcionālo klasi pēc NYHA, tādēļ vildagliptīnu šiem pacientiem lietot nav ieteicams.

Ādas bojājumi

Neklīniskajos toksikoloģijas pētījumos pērtiķiem novēroti ādas bojājumi uz ekstremitātēm, tai skaitā čulgu un čūlu veidošanās (skatīt 5.3. apakšpunktu). Lai gan klīniskajos pētījumos nav novērots ādas bojājumu biežuma pieaugums, pieredze par pacientiem ar diabēta izraisītām ādas komplikācijām ir neliela. Turklāt pēcreģistrācijas periodā tika saņemti ziņojumi par bulloziem un eksfoliatīviem ādas bojājumiem. Tādēļ, ievērojot diabēta pacientu aprūpes standartus, ieteicams veikt ādas bojājumu, tai skaitā čulgu un čūlu, veidošanās uzraudzību.

Akūts pankreatīts

Vildagliptīna lietošana ir saistīta ar par akūta pankreatīta rašanas risku. Pacienti jāinformē par akūta pankreatīta raksturīgāko simptomu.

Ja ir aizdomas par pankreatītu, jāpārtrauc vildagliptīna lietošana; ja diagnoze akūts pankreatīts ir apstiprināta, nevajadzētu atsākt vildagliptīna lietošanu. Jāievēro piesardzība pacientiem ar akūtu pankreatītu anamnēzē.

Hipoglikēmija

Ir zināms, ka sulfonilurīnvielas atvasinājumi var izraisīt hipoglikēmiju. Pacienti, kuri lieto vildagliptīnu kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, var būt pakļauti hipoglikēmijas riskam, tāpēc hipoglikēmijas riska mazināšanai jāapsver iespēja lietot mazāku sulfonilurīnvielas atvasinājumu devu.

Palīgvielas

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē,- būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vildagliptīna mijiedarbības iespējamība ar citām vienlaicīgi lietotām zālēm ir maza. Tā kā vildagliptīns nav citohroma P (CYP) 450 enzīma substrāts un neinhibē vai neinducē CYP 450 enzīmus, tam nav paredzama mijiedarbība ar aktīvām vielām, kas ir šo enzīmu substrāti, inhibitori vai inducētāji.

Kombinācija ar pioglitazonu, metformīnu un gliburīdu

Rezultāti no pētījumiem, kas veikti ar šiem perorālajiem pretdiabēta līdzekļiem, nepierādīja klīniski nozīmīgu farmakokinētisku mijiedarbību.

Digoksīns (Pgp substrāts), varfarīns (CYP2C9 substrāts)

Klīniskie pētījumi, kas veikti ar veselām personām, neliecināja par klīniski nozīmīgu farmakokinētisku mijiedarbību. Tomēr tas nav pierādīts mērķa populācijā.

Kombinācija ar amlodipīnu, ramiprilu, valsartānu vai simvastatīnu

Zāļu-zāļu mijiedarbības pētījumi veselām personām tika veikti ar amlodipīnu, ramiprilu, valsartānu un simvastatīnu. Šajos pētījumos pēc vildagliptīna vienlaikus lietošanas nenovēroja klīniski nozīmīgu farmakokinētisku mijiedarbību.

Kombinācija ar AKE-inhibitoriem

Pacientiem, kuri vienlaikus lieto AKE-inhibitorus, ir iespējams paaugstināts angioedēmas risks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tāpat kā citu perorālo pretdiabēta līdzekļu lietošanas gadījumā, atsevišķas aktīvās vielas, tai skaitā tiazīdi, kortikosteroīdi, vairogdziedzera līdzekļi un simpatomimētiskie līdzekļi, var mazināt vildagliptīna hipoglikēmisko iedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pietiekami dati par vildagliptīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, lietojot lielas devas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Sakarā ar datu par lietošanu cilvēkam trūkumu, Xiliarx grūtniecības laikā nedrīkst lietot.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai vildagliptīns izdalās cilvēka pienā. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par vildagliptīna izdalīšanos pienā. Xiliarx nav ieteicams bērna barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Nav veikti pētījumi par Xiliarx ietekmi uz auglību cilvēkam (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem, kuriem kā nevēlama blakusparādība attīstās reibonis, jāizvairās no transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Dati par drošumu tika iegūti par kopumā 5451 pacientu, kurš lietoja vildagliptīna dienas devu 100 mg (50 mg divas reizes dienā) vismaz 12 nedēļas ilgos dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos. No šiem pacientiem 4622 pacienti saņēma vildagliptīnu monoterapijā, un 829 pacienti saņēma placebo.

Lielākā daļa blakusparādību šajos pētījumos bija vieglas un pārejošas, un to dēļ terapija nebija jāpārtrauc. Nav atklāta blakusparādību saistība ar vecumu, tautību, lietošanas ilgumu vai dienas devu. Ziņots par hipoglikēmiju pacientiem, kuri vienlaikus saņēma vildagliptīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu un insulīnu. Saistībā ar vildagliptīna lietošanu ir ziņots par akūta pankreatīta risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts

Blakusparādības, ko novēroja pacientiem, kuri saņēma Xiliarx dubultmaskētos pētījumos monoterapijas un papildterapiju veidā, uzskaitītas turpmāk katrai indikācijai atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un absolūtajam rašanās biežumam. Rašanās biežums definēts kā ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1000 līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1000), ļoti reti (<1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula Blakusparādības, par kurām kontrolētos klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņots pacientiem, kuri saņēma vildagliptīnu monoterapijā vai kā papildu terapiju

Orgānu sistēmu klase - blakusparādība	**Biežums**
Infekcijas un infestācijas	
Nazofaringīts	Ļoti bieži
Augšējo elpceļu infekcija	Bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Hipoglikēmija	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi	
Reibonis	Bieži
Galvassāpes	Bieži
Trīce	Bieži
Acu bojājumi	
Miglaina redze	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Aizcietējums	Bieži
Slikta dūša	Bieži
Gastroezofageālā atviļņa slimība	Bieži
Caureja	Bieži
Sāpes vēderā, tajā skaitā sāpes vēdera augšdaļā	Bieži
Vemšana	Bieži
Vēdera uzpūšanās	Retāk
Pankreatīts	Reti
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Hepatīts	Nav zināmi*

Ādas un zemādas audu bojājumi	
Hiperhidroze	Bieži
Izsitumi	Bieži
Nieze	Bieži
Dermatīts	Bieži
Nātrene	Retāk
Eksfoliatīvi un bullozi ādas bojājumi, tajā skaitā bullozs pemfigoīds	Nav zināmi*
Ādas vaskulīts	Nav zināmi*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Artralģija	Bieži
Mialģija	Bieži
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Erektīlā disfunkcija	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Astēnija	Bieži
Perifēra tūska	Bieži
Nogurums	Retāk
Drebuļi	Retāk
Izmeklējumi	
Patoloģiski aknu funkcionālie testi	Retāk
Ķermeņa masas palielināšanās	Retāk
* Balstoties uz pēcreģistrācijas pieredzi.	

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Aknu darbības traucējumi
Vildagliptīna lietošanas laikā ziņots par retiem aknu darbības traucējumu (tostarp hepatīta) gadījumiem. Šajos gadījumos pacienti parasti bija asimptomātiski bez klīniskām sekām, un pēc ārstēšanas pārtraukšanas aknu darbība normalizējās. Datos no kontrolētiem monoterapijas un papildu terapijas pētījumiem, kuru ilgums bija līdz 24 nedēļām, ALAT vai ASAT paaugstināšanās biežums ≥ 3x NAR (klasificēts kā konstatēts vismaz 2 secīgos mērījumos vai pēdējā ārstēšanas vizītē),), lietojot 50 mg vildagliptīna vienu reizi dienā, 50 mg vildagliptīna divas reizes dienā vai jebkuras salīdzinājuma zāles, bija attiecīgi 0,2 %, 0,3% un 0,2%. Šī transamināžu līmeņa paaugstināšanās parasti bija asimptomātiska, neprogresējoša un nesaistīta ar holestāzi vai dzelti.

Angioedēma
Lietojot vildagliptīnu, ir ziņots par retiem angioedēmas gadījumiem, kuru biežums bija līdzīgs kā kontroles grupā. Lielākā daļa gadījumu ziņoti, vildagliptīnu lietojot kombinācijā ar AKE inhibitoru. Lielākā daļa notikumu bija vieglas smaguma pakāpes un izzuda, turpinot ārstēšanu ar vildagliptīnu.

Hipoglikēmija
Hipoglikēmiju novēroja retāk, kad vildagliptīnu (0,4%) monoterapijā lietoja salīdzinošajos kontrolētos monoterapijas pētījumos ar aktīvām salīdzinājuma zālēm vai placebo (0,2%). Nav ziņots par smagiem vai nopietniem hipoglikēmijas gadījumiem. Lietojot papildus metformīnam, hipoglikēmija radās 1% ar vildagliptīnu ārstēto pacientu un 0,4% ar placebo ārstēto pacientu. Pievienojot pioglitazonu, hipoglikēmija radās 0,6% ar vildagliptīnu ārstēto pacientu un 1,9% ar placebo ārstēto pacientu. Pievienojot sulfonilurīnvielu, hipoglikēmija radās 1,2% ar vildagliptīnu ārstēto pacientu un 0,6% ar placebo ārstēto pacientu. Pievienojot sulfonilurīnvielu un metformīnu, hipoglikēmija radās 5,1% ar vildagliptīnu ārstēto pacientu un 1,9% ar placebo ārstēto pacientu. Pacientiem, kuri lietoja vildagliptīnu kombinācijā ar insulīnu, hipoglikēmijas biežums bija 14% vildagliptīna un 16% placebo grupā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Informācija par vildagliptīna pārdozēšanu ir ierobežota.

Simptomi

Informācija par iespējamiem pārdozēšanas simptomiem tika iegūta no pētījuma par devas palielināšanas panesamību veselām personām, kuras saņēma Xiliarx 10 dienas. Lietojot 400 mg, tika reģistrēti 3 gadījumi par sāpēm muskuļos, un atsevišķi vieglas un pārejošas parestēzijas, drudža, tūskas un pārejošas lipāzes līmeņa paaugstināšanās gadījumi. Lietojot 600 mg, vienai personai attīstījās plaukstu un pēdu tūska un kreatīna fosfokināzes (CFK), aspartātaminotransferāzes (ASAT), C-reaktīvā olbaltuma (CRO) un mioglobīna līmeņu paaugstināšanās. Trīs citām personām attīstījās pēdu tūska ar parestēziju divos gadījumos. Visi simptomi un laboratoriskās novirzes izzuda bez papildus terapijas pēc pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams veikt uzturošu terapiju. Vildagliptīnu nevar izvadīt ar hemodialīzi. Tomēr galveno hidrolīzes metabolītu (LAY 151) var izvadīt ar hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles cukura diabēta ārstēšanai, dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP-4) inhibitori, ATĶ kods: A10BH02

Vildagliptīns, kurš pieder saliņu darbības uzlabotāju grupai, ir spēcīgs un selektīvs DPP-4 inhibitors.

Darbības mehānisms

Vildagliptīns izraisa strauju un pilnīgu DPP-4 darbības inhibīciju, kas paaugstina iekšējās sekrēcijas hormonu GLP-1 (glikagonam līdzīgā peptīda 1) un GIP (no glikozes atkarīgā insulīntropiskā polipeptīda) endogēnos līmeņus tukšā dūšā un pēc ēšanas.

Farmakodinamiskā iedarbība

Paaugstinot šo iekšējās sekrēcijas hormonu endogēnos līmeņus, vildagliptīns uzlabo beta šūnu jutību pret glikozi, izraisot uzlabotu no glikozes atkarīgu insulīna sekrēciju. Ārstējot 2. tipa diabēta pacientus ar vildagliptīnu 50-100 mg dienā, ievērojami tika uzlabotas beta šūnu marķieru funkcijas, tai skaitā Homeostāzes Modeļa Novērtējums-β (*Homeostasis Model Assessment-β* - HOMA-β), pro-insulīna un insulīna attiecība, un beta šūnu atbildes reakcijas rezultāti atkārtotu ēdienreižu tolerances testā. Personām bez cukura diabēta (ar normālu glikozes līmeni asinīs) vildagliptīns nestimulē insulīna sekrēciju vai nepazemina glikozes līmeni.

Paaugstinot endogēno GLP-1 līmeni, vildagliptīns arī uzlabo alfa šūnu jutību pret glikozi, izraisot glikozes līmenim atbilstošāku glikagona sekrēciju.

Insulīna/glikagona attiecības uzlabošanās hiperglikēmijas laikā sakarā ar iekšējās sekrēcijas hormonu līmeņu paaugstināšanos izraisa glikozes produkcijas aknās samazināšanos tukšā dūšā un pēc ēšanas, līdz ar to pazeminot glikozes līmeni asinīs.

Zināmo paaugstināta GLP-1 līmeņa ietekmi uz aizkavētu kuņģa iztukšošanos pēc vildagliptīna terapijas nenovēro.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Dubultmaskētos ar placebo vai aktīvām zālēm kontrolētos klīniskos pētījumos, kas ilga vismaz 2 gadus, piedalījās vairāk nekā 15 000 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu. Šajos pētījumos vildagliptīns tika lietots vairāk nekā 9000 pacientiem ar dienas devām 50 mg vienu reizi dienā, 50 mg divas reizes dienā vai 100 mg vienu reizi dienā. Vairāk nekā 5000 vīriešu un vairāk nekā 4000 sieviešu saņēma 50 mg vildagliptīna vienu reizi dienā vai 100 mg dienā. No pacientiem, kuri saņēma 50 mg vildagliptīna vienu reizi dienā vai 100 mg dienā, vairāk nekā 1900 bija ≥ 65 g.v. Šajos pētījumos vildagliptīns tika lietots monoterapijā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuri iepriekš nebija saņēmuši medikamentozu ārstēšanu, vai kombinācijā pacientiem, kuru stāvoklis netika pietiekami labi kontrolēts ar citiem pretdiabēta medikamentiem.

Kopumā vildagliptīns uzlaboja glikēmijas kontroli, to lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar metformīnu, sulfonilurīnvielas atvasinājumiem un tiazolidīndionu, ko noteica ar klīniski nozīmīgu HbA_{1c} samazināšanos no sākotnējā līmeņa līdz pētījuma beigām (skatīt 2. tabulu).

Klīniskajos pētījumos, vildagliptīna izraisīta HbA_{1c} samazināšanās bija nozīmīgāka pacientiem ar augstāku sākumstāvokļa HbA_{1c}.

52 nedēļas ilgā dubultmaskētā kontrolētā pētījumā vildagliptīns (50 mg divas reizes dienā) samazināja sākumstāvokļa HbA_{1c} par -1%, salīdzinot ar -1,6%, lietojot metformīnu (titrējot līdz 2 g dienā), līdzvērtīga efektivitāte netika statistiski apstiprināta. Pacientiem, kuri ārstēti ar vildagliptīnu, tika ziņots par nozīmīgi mazāku kuņģa-zarnu trakta blakusparādību sastopamību, salīdzinot ar personām, kuras ārstētas ar metformīnu.

24 nedēļas ilgā dubultmaskētā klīniskā pētījumā tika salīdzināts vildagliptīns (50 mg divas reizes dienā) ar rosiglitazonu (8 mg vienreiz dienā). Pacientiem ar vidējo HbA_{1c} sākumstāvoklī 8,7% vidējais samazinājums bija par –1,20%, lietojot vildagliptīnu, un, par –1,48%, lietojot rosiglitazonu. Pacientiem, kuri saņēma rosiglitazonu, attīstījās vidēja ķermeņa masas palielināšanās (+1,6 kg), bet tiem, kuri saņēma vildagliptīnu, ķermeņa masas palielināšanās neattīstījās (-0,3 kg). Perifēriskās tūskas attīstības biežums vildagliptīna grupā bija zemāks nekā rosiglitazona grupā (attiecīgi 2,1% pret 4,1%).

Klīniskajā pētījumā, kas ilga 2 gadus, salīdzināja vildagliptīnu (50 mg divas reizes dienā) ar gliklazīdu (līdz 320 mg/dienā). Pēc divu gadu ārstēšanas vidējais HbA_{1c} samazinājums bija -0,5%, lietojot vildagliptīnu, un -0,6% lietojot gliklazīdu, salīdzinot ar vidējo HbA_{1c} sākumstāvoklī 8,6%. Līdzvērtīga efektivitāte netika statistiski apstiprināta. Vildagliptīna lietošana saistīta ar retākiem hipoglikēmijas gadījumiem (0,7%), salīdzinot ar gliklazīda lietošanu (1,7%).

24 nedēļas ilgā klīniskā pētījumā pacientiem, kuriem slimības kontrole netika panākta lietojot metformīnu (vidējā dienas deva: 2020 mg), salīdzināja vildagliptīnu (50 mg divas reizes dienā) ar pioglitazonu (30 mg vienreiz dienā). Pacientiem ar HbA_{1c} sākumstāvoklī 8,4% vidējais samazinājums bija -0,9%, vildagliptīnu pievienojot metformīnam, un -1,0%, pioglitazonu pievienojot metformīnam. Pacientiem, kuriem pioglitazonu pievienoja metformīnam, ķermeņa masa palielinājās vidēji par +1,9 kg, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ķermeņa masa palielinājās vidēji par +0,3 kg, ja metformīnam pievienoja vildagliptīnu.

Klīniskajā pētījumā, kas ilga 2 gadus, pacientiem, kurus ārstēja ar metformīnu (vidējā dienas deva: 1894 mg), salīdzināja vildagliptīnu (50 mg divas reizes dienā) ar glimepirīdu (līdz 6 mg/dienā – vidējā deva 2 gadu laikā: 4,6 mg). Salīdzinot ar vidējo sākumstāvokļa HbA_{1c} 7,3%, pēc viena gada ārstēšanas vidējais HbA_{1c} samazinājums bija -0,4%, vildagliptīnu pievienojot metformīnam, un -0,5% glimepirīdu pievienojot metformīnam. Ķermeņa masas izmaiņas bija -0,2 kg vildagliptīna grupā salīdzinot ar +1,6 kg glimepirīda grupā. Hipoglikēmijas gadījumu skaits vildagliptīna grupā bija ievērojami zemāks (1,7%), salīdzinot ar glimepirīda grupu (16,2%). Sasniedzot pētījuma mērķa kritēriju (2 gadi), abās terapijas grupās HbA_{1c} vērtības atbilda sākotnējam līmenim un saglabājās atšķirības ķermeņa masas izmaiņu un hipoglikēmijas gadījumu biežuma rādītājos.

52 nedēļas ilgā klīniskā pētījumā pacientiem, kuriem slimības kontrole netika panākta lietojot metformīnu (sākumstāvokļa metformīna deva 1928 mg/dienā), salīdzināja vildagliptīnu (50 mg divas reizes dienā) ar gliklazīdu (vidējā dienas deva: 229,5 mg). Pēc 1 gada ārstēšanas vidējais HbA_{1c} samazinājums bija -0,81%, lietojot metformīnu kopā ar vildagliptīnu (vidējā HbA_{1c} sākumstāvokļa vērtība 8,4%), un -0,85%, lietojot metformīnu kopā ar gliklazīdu (vidējā HbA_{1c} sākumstāvokļa vērtība 8,5%); līdzvērtīga efektivitāte netika statistiski apstiprināta (95% TI -0,11 – 0,20). Ķermeņa masas izmaiņas bija +0,1 kg vildagliptīna grupā salīdzinot ar +1,4 kg gliklazīda grupā.

24 nedēļas ilgā klīniskā pētījumā pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši medikamentozu ārstēšanu, izvērtēja vildagliptīna un metformīna fiksētas devas kombinācijas lietošanas efektivitāti sākotnējā ārstēšanā (devu pakāpeniski titrējot līdz 50 mg/500 mg divas reizes dienā vai 50 mg/1000 mg divas reizes dienā). Vildagliptīns/metformīns 50 mg/1000 mg divas reizes dienā samazināja HbA_{1c} par -1,82%, vildagliptīns/metformīns 50 mg/500 mg divas reizes dienā samazināja HbA_{1c} par -1,61%, metformīns 1000 mg divas reizes dienā samazināja HbA_{1c} par -1,36% un vildagliptīns 50 mg divas reizes dienā samazināja HbA_{1c} par -1,09%, salīdzinot ar vidējo HbA_{1c} sākumstāvoklī 8,6%. Pacientiem ar HbA_{1c} sākumstāvoklī ≥10,0% novēroja vēl lielāku samazinājumu.

Tika veikts 24 nedēļu, vairāku centru, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts klīniskais pētījums, kurā 515 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un vidēji smagiem (N=294) vai smagiem (N=221) nieru darbības traucējumiem izvērtēja ārstēšanas ar 50 mg vildagliptīna efektivitāti, salīdzinot ar placebo. Sākumstāvoklī attiecīgi 68,8% un 80,5% pacientu ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem tika ārstēti ar insulīnu (vidējā dienas deva attiecīgi 56 un 51,6 vienības). Vildagliptīns, salīdzinot ar placebo, 7,9% pacientu ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nozīmīgi samazināja HbA_{1c} par -0,53%, salīdzinot ar vidējo HbA_{1c} sākumstāvoklī. Vildagliptīns, salīdzinot ar placebo, 7,7% pacientu ar smagiem nieru darbības traucējumiem nozīmīgi samazināja HbA_{1c} par -0,56%, salīdzinot ar vidējo HbA_{1c} sākumstāvoklī.

Tika veikts 24 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums 318 pacientiem, lai izvērtētu vildagliptīna (50 mg divas reizes dienā) efektivitāti un drošumu kombinācijā ar metformīnu (≥1500 mg dienā) un glimepirīdu (≥4 mg dienā). Vildagliptīns kombinācijā ar metformīnu un glimepirīdu būtiski samazināja HbA_{1c}, salīdzinot ar placebo. Pēc placebo koriģētais vidējais samazinājums no sākotnējās vidējās HbA_{1c} vērtības 8,8% bija -0,76%.

Tika veikts 24 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums 449 pacientiem, lai izvērtētu vildagliptīna (50 mg divas reizes dienā) efektivitāti un drošumu kombinācijā ar stabilu bazālā vai jauktā insulīna devu (vidējā dienas deva 41 vienības) un vienlaicīgu metformīna lietošanu (N=276) vai bez vienlaicīgas metformīna lietošanas (N=173). Vildagliptīns kombinācijā ar insulīnu būtiski samazināja HbA_{1c}, salīdzinot ar placebo. Kopējā pētījuma populācijā pēc placebo koriģētais vidējais samazinājums no sākotnējās vidējās HbA_{1c} vērtības 8,8% bija -0,72%. Apakšgrupās, kurās pacienti tika ārstēti ar insulīnu ar vai bez vienlaicīgas metformīna lietošanas, pēc placebo koriģētais vidējais HbA_{1c} samazinājums bija attiecīgi -0,63% un -0,84%. Kopējā pētījuma populācijā hipoglikēmijas gadījumu biežums bija attiecīgi 8,4% un 7,2% vildagliptīna un placebo grupās. Pacientiem, kuri saņēma vildagliptīnu, nenovēroja ķermeņa masas pieaugumu (+0,2 kg), kaut gan tiem, kuri saņēma placebo, novēroja ķermeņa masas samazinājumu (-0,7 kg).

Citā 24 nedēļas ilgā pētījumā pacientiem ar stipri progresējošu 2. tipa cukura diabētu un ar nepietiekamu (glikēmijas) kontroli, lietojot insulīnu (īsas vai garākas darbības, vidējā insulīna deva 80 SV/dienā), vidējā HbA_{1c} samazinājuma statistiskā ticamība pēc vildagliptīna (50 mg divas reizes dienā) pievienošanas insulīnam bija lielāka, nekā pacientiem, kas saņēma placebo plus insulīnu (0,5% salīdzinājumā ar 0,2%). Hipoglikēmijas gadījumu biežums bija mazāks vildagliptīna grupā nekā placebo grupā (22,9% salīdzinājumā ar 29,6%).

52 nedēļu ilgs daudzcentru, randomizēts, dubultakls pētījums veikts ar pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un sastrēguma sirds mazspēju (I-III funkcionālā klase pēc *NYHA*), lai novērtētu 50 mg vildagliptīna divas reizes dienā iedarbību uz kreisā kambara izsviedes frakciju (KKIF), (N=128) salīdzinājumā ar placebo (N=126). Ārstēšana ar vildagliptīnu nebija saistīta ar izmaiņām kreisā kambara funkcijās vai ar esošās SSM pasliktināšanos. Neatkarīgi izvērtētie sirds-asinsvadu notikumi

kopumā bija līdzvērtīgi. Pacientiem ar III klases pēc *NYHA* sirds mazspēju, ārstētiem ar vildagliptīnu, novērots vairāk sirds notikumu salīdzinājumā ar placebo. Tomēr sirds-asinsvadu risks sākumstāvoklī bija nevienlīdzīgs un par labu placebo, un notikumu skaits bija zems, lai izdarītu viennozīmīgu secinājumu. Vildagliptīns nozīmīgi samazināja HbA_{1c} salīdzinājumā ar placebo (0,6% starpība) no vidēja sākumstāvokļa līmeņa 7,8% 16. nedēļā. Pacientu apakšgrupā ar III klasi pēc *NYHA* HbA_{1c} samazinājums salīdzinājumā ar placebo bija zemāks (0,3% starpība), bet šo secinājumu nevar stingri pamatot, jo ir ierobežots pacientu skaits (n=44). Hipoglikēmijas gadījumu biežums vispārējā populācija bija attiecīgi 4,7% un 5,6% vildagliptīna un placebo grupā.

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu veica piecu gadu daudzcentru, randomizētu, dubultmaskētu pētījumu (VERIFY), lai novērtētu agrīnas kombinētās terapijas ar vildagliptīnu un metformīnu (N = 998) efektu salīdzinājumā ar standarta sākotnējo metformīna monoterapiju, kam sekoja kombinācija ar vildagliptīnu (secīgas terapijas grupa) (N = 1003), pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu 2. tipa cukura diabētu. Kombinētā shēma, lietojot vildagliptīna 50 mg divas reizes dienā plus metformīnu, izraisīja statistiski un klīniski nozīmīga relatīvā riska samazināšanos attiecībā uz "laiku līdz apstiprinātai sākotnējai ārstēšanas neveiksmei" (HbA_{1c} vērtība ≥7%), salīdzinot ar metformīna monoterapiju iepriekš neārstētiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu 5 gadu pētījuma laikā (HR [95% TI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p <0,001). Sākotnējās ārstēšanas neveiksmes (HbA_{1c} vērtība ≥7%) sastopamība bija 429 (43,6%) pacienti kombinētas terapijas grupā un 614 (62,1%) pacienti secīgas ārstēšanas grupā.

Sirds-asinsvadu risks
Veikta neatkarīgu un prospektīvu neatkarīgi izvērtētu sirds-asinsvadu notikumu meta analīze par 37 III un IV fāzes, līdz 2 gadu ilgiem monoterapijas un kombinētas terapijas klīniskiem pētījumiem (vidējais vildagliptīna iedarbības ilgums 50 nedēļas, salīdzinājuma zālēm – 49 nedēļas), kas pierādīja, ka ārstēšana ar vildagliptīnu nav saistīta ar paaugstinātu sirds-asinsvadu risku, salīdzinot ar salīdzinājuma zālēm. Neatkarīgi izvērtētu būtisku nevēlamu sirds-asinsvadu notikumu (MACE – *major adverse cardiovascular events*), ieskaitot akūtu miokarda infarktu, insultu vai kardiovaskulāru nāvi, bija līdzīgs vildagliptīnam salīdzinājumā ar kombinētu terapiju ar aktīvu vielu un placebo saturošām salīdzinājuma zālēm [*Mantel–Haenszel* riska attiecība (M-H RR) 0,82 (95% TI 0,61-1,11)]. MACE radās 83 no 9 599 (0,86%) ar vildagliptīnu ārstētiem pacientiem un 85 no 7 102 (1,2%) ar salīdzinājuma zālēm ārstētiem pacientiem. Katra atsevišķa MACE komponenta izvērtējums neuzrādīja palielinātu risku (līdzīga M-H RR). Par apstiprinātiem sirds mazspējas (SM) notikumiem, ko definēja kā SM, kuras gadījumā nepieciešama stacionēšana, vai no jauna radusies SM, ziņoja 41 (0,43%) ar vildagliptīnu ārstētiem pacientiem un 32 (0,45%) ar salīdzinājuma zālēm ārstētiem pacientiem, kuriem M-H RR bija 1,08 (95% TI 0,68-1,70).

2. tabula Galvenie vildagliptīna efektivitātes rezultāti ar placebo-kontrolētos monoterapijas pētījumos un papildinošas kombinētas terapijas pētījumos (primāras efektivitātes ITT populācija)

Ar placebo kontrolēti monoterapijas pētījumi	**Vidējā HbA_{1c} (%) sākumstāvokļa vērtība**	**Vidējā HbA_{1c} (%) pārmaiņa no sākumstāvokļa 24. nedēļā**	**Ar placebo koriģētas HbA_{1c} (%) vidējās pārmaiņas 24. nedēļā (95%TI)**
Pētījums 2301: 50 mg vildagliptīna divas reizes dienā (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Pētījums 2384: 50 mg vildagliptīna divas reizes dienā (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
		* p< 0,05, salīdzinot ar placebo	
Papildus / Kombinētas lietošanas pētījumi			
50 mg vildagliptīna divas reizes dienā + metformīns (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
50 mg vildagliptīna dienā + glimepirīds (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
50 mg vildagliptīna divas reizes dienā + pioglitazons (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
50 mg vildagliptīna divas reizes dienā + metformīns + glimepirīds (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
		* p< 0,05, salīdzinot ar placebo + salīdzinātāju	

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus vildagliptīnam visās pediatriskās populācijas apakšgrupās pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas tukšā dūšā, vildagliptīns strauji uzsūcas, maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedzot pēc 1,7 stundām. Ēdiens nedaudz paildzina laiku līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā līdz 2,5 stundām, bet nemaina kopējo iedarbību (AUC). Vildagliptīna lietošana ar uzturu izraisīja samazinātu C_{max} (19%). Tomēr šīs pārmaiņas nav klīniski nozīmīgas, tādēļ Xiliarx var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizes. Absolūtā biopieejamība ir 85%.

Izkliede

Vildagliptīna saistīšanās ar plazmas olbaltumiem ir neliela (9,3%), un vildagliptīns vienādi izplatās plazmā un eritrocītos. Vidējais vildagliptīna izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā pēc intravenozas lietošanas (V_{ss}) ir 71 litrs, kas liecina par ekstravaskulāru izplatīšanos.

Biotransformācija

Metabolisms ir vildagliptīna galvenais eliminācijas mehānisms cilvēkiem, kas attiecināms uz 69% devas. Galvenais metabolīts (LAY 151) ir farmakoloģiski neaktīvs un ir ciāna daļas hidrolīzes produkts, kas attiecināms uz 57% devas, kam seko glikuronīds (BQS867) un amīda hidrolīzes produkti (4% devas). Dati no *in vitro* pētījumiem cilvēka nieru mikrosomās liecina, ka nieres varētu būt viens no galvenajiem orgāniem, kur notiek vildagliptīna hidrolīze līdz tā nozīmīgākajam neaktīvajam metabolītam LAY151. DPP-4 daļēji piedalās vildagliptīna hidrolīzē, kas pamatojas uz pētījumu *in vivo*, izmantojot žurkas ar DPP-4 deficītu. CYP 450 enzīmi nemetabolizē vildagliptīnu skaitliski nosakāmā apjomā. Sakarā ar to nav sagaidāms, ka vildagliptīna metabolisko klīrensu ietekmēs vienlaikus lietotās zāles, kas ir CYP 450 inhibitori un/vai inducētāji. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka vildagliptīns neinhibē/neinducē CYP 450 enzīmus. Tādēļ nav sagaidāms, ka vildagliptīns ietekmētu vienlaikus lietoto zāļu, ko metabolizē CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 vai CYP 3A4/5, metabolisko klīrensu.

Eliminācija

Pēc iekšķīgas [^{14}C] vildagliptīna lietošanas aptuveni 85% devas izdalījās ar urīnu un 15% devas tika noteikta izkārnījumos. 23% no iekšķīgi lietotas devas izdalījās neizmainīta vildagliptīna veidā ar renālu ekskrēciju. Pēc intravenozas lietošanas veselām personām vildagliptīna kopējais plazmas un renālais klīrenss bija attiecīgi 41 un 13 l/h. Vidējais eliminācijas pusperiods pēc intravenozas lietošanas ir aptuveni 2 stundas. Eliminācijas pusperiods pēc iekšķīgas lietošanas ir aptuveni 3 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Vildagliptīna C_{max} un laukums zem plazmas koncentrācijas un laika līknes (AUC) palielinājās aptuveni devai proporcionālā veidā terapeitiskās devas robežās.

Raksturojums specifiskās pacientu grupās

Dzimums
Veseliem vīriešiem un sievietēm netika novērotas klīniski nozīmīgas vildagliptīna farmakokinētikas atšķirības plašās vecuma un ķermeņa masas indeksa (ĶMI) robežās. Dzimums neietekmē DPP-4 inhibīciju, ko rada vildagliptīns.

Gados vecāki cilvēki
Veseliem, gados vecākiem cilvēkiem (≥ 70 g.v.) vildagliptīna (100 mg vienu reizi dienā) kopējā iedarbība palielinājās par 32%, un maksimālā koncentrācija plazmā palielinājās par 18%, salīdzinot ar gados jaunām veselām personām (18-40 g.v.). Tomēr šīs izmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Vecums neietekmē DPP-4 inhibīciju, ko rada vildagliptīns.

Aknu darbības traucējumi
Aknu darbības traucējumu ietekme uz vildagliptīna farmakokinētiku tika pētīta pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem pēc *Child-Pugh* skalas (robežās no 6 (viegli darbības traucējumi) līdz 12 (smagi darbības traucējumi)), salīdzinot ar veselām personām. Vildagliptīna koncentrācija pēc vienreizējas devas lietošanas pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija samazināta (attiecīgi 20% un 8%), bet vildagliptīna koncentrācija pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem palielinājās par 22%. Maksimālā vildagliptīna koncentrācijas pārmaiņa (palielināšanās vai samazināšanās) ir ~30%, kas netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Netika novērota korelācija starp aknu slimības smaguma pakāpi un vildagliptīna koncentrācijas pārmaiņām.

Nieru darbības traucējumi
Tika veikts vairāku devu atvērta tipa klīniskais pētījums, kurā pacientiem ar dažādas pakāpes hroniskiem nieru darbības traucējumiem, ko definēja pēc kreatinīna klīrensa (viegli: 50 līdz <80 ml/min, vidēji smagi: 30 līdz <50 ml/min un smagi: <30 ml/min) izvērtēja zemākās vildagliptīna

(50 mg reizi dienā) terapeitiskās devas farmakokinētiskās īpašības, salīdzinot ar veselām kontroles personām.

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem vildagliptīna AUC attiecīgi palielinājās vidēji 1,4, 1,7 un 2 reizes, salīdzinot ar veselām personām. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem metabolītu LAY151 un BQS867 AUC attiecīgi palielinājās vidēji 1,5, 3 un 7 reizes. Ierobežoti dati no pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (ESRD) liecina, ka vildagliptīna iedarbība ir līdzīga kā pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. LAY151 koncentrācija bija vidēji 2-3 reizes augstāka nekā pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Vildagliptīns ierobežotā apjomā tiek izvadīts ar hemodialīzi (3% 3-4 stundu hemodialīzes sesijas laikā 4 stundas pēc devas lietošanas).

Etniskā grupa
Ierobežots daudzums datu liecina, ka rasei nav būtiskas ietekmes uz vildagliptīna farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Suņiem, lietojot 15 mg/kg devu, kas neizraisa ietekmi (7 reizes pārsniedzot koncentrāciju cilvēkam, pamatojoties uz C_{max}), tika novērota intrakardiālo impulsu vadīšanas kavēšanās.

Žurkām un pelēm novēroja putveida alveolāro makrofāgu uzkrāšanos plaušās. Žurkām deva, kas neizraisa ietekmi, bija 25 mg/kg (5 reizes pārsniedzot koncentrāciju cilvēkam, pamatojoties uz AUC) un pelēm 750 mg/kg (142 reizes pārsniedzot koncentrāciju cilvēkam).

Suņiem tika novēroti kuņģa-zarnu trakta simptomi, īpaši mīksti izkārnījumi, gļotaini izkārnījumi, caureja, un lietojot lielākas devas – asinis izkārnījumos. Līmenis bez ietekmes netika apstiprināts.

Vildagliptīns konvencionālos *in vitro* un *in vivo* genotoksicitātes testos nebija mutagēns.

Auglības un agrīnas embrionālas attīstības pētījumā ar žurkām netika atklāti vildagliptīna izraisīti auglības traucējumi, reproduktīvās spējas vai agrīnas embrionālas attīstības traucējumi. Žurkām un trušiem tika novērtēta embriofetāla toksicitāte. Žurkām novēroja palielinātu nelīdzenu ribu sastopamību saistībā ar samazinātas mātītes ķermeņa masas raksturlielumiem, lietojot devu, kas neizraisa ietekmi, 75 mg/kg (10 reizes pārsniedzot koncentrāciju cilvēkam). Trušiem samazināta augļa ķermeņa masa un skeleta izmaiņas, kas liecināja par kavētu attīstību, novēroja tikai smagas mātītes toksicitātes gadījumā, lietojot devu kas neizraisa ietekmi, 50 mg/kg (9 reizes pārsniedzot koncentrāciju cilvēkam). Žurkām tika veikts pre- un postnatālas attīstības pētījums. Atrades tika novērotas tikai saistībā ar toksicitāti mātītei, lietojot ≥ 150 mg/kg, un ietvēra atgriezenisku ķermeņa masas un kustību aktivitātes samazināšanos F1 paaudzē.

Ar žurkām tika veikts divus gadus ilgs kancerogenitātes pētījums, lietojot iekšķīgi līdz 900 mg/kg devas (aptuveni 200 reizes pārsniedzot koncentrāciju cilvēkam pēc maksimālās ieteicamās devas lietošanas). Netika novērota audzēju rašanās biežuma palielināšanās saistībā ar vildagliptīnu. Cits divus gadus ilgs kancerogenitātes pētījums tika veikts ar pelēm, lietojot līdz 1 000 mg/kg lielas iekšķīgas devas. Paaugstināts krūts dziedzeru adenokarcinomas un hemangiosarkomas rašanās biežums tika novērots, lietojot devas bez ietekmes, attiecīgi 500 mg/kg (59 reizes pārsniedzot koncentrāciju cilvēkam) un 100 mg/kg (16 reizes pārsniedzot koncentrāciju cilvēkam). Tiek uzskatīts, ka šo audzēju palielinātais rašanās biežums pelēm neliecina par nozīmīgu risku cilvēkiem, pamatojoties uz vildagliptīnam un tā galvenajam metabolītam nepiemītošo genotoksicitāti, audzēju rašanos tikai vienai sugai un augsto sistēmiskās iedarbības līmeni, pie kuras novēroja audzējus.

13. nedēļu ilgā toksikoloģiskā pētījumā ar makaka sugas pērtiķiem, lietojot ≥ 5 mg/kg devas dienā, tika novēroti ādas bojājumi. Tie atradās uz ekstremitātēm (plaukstām, pēdām, ausīm un astes). Lietojot 5 mg/kg devu dienā (kas aptuveni atbilst cilvēka AUC pēc 100 mg devas), radās tikai čulgas. Tās bija pārejošas, neraugoties uz ilgstošo terapiju, un neizraisīja histopatoloģiskas novirzes. Ādas

atslāņošanās, lobīšanās, niezoši izsitumi un jēlumi uz astes ar atbilstošām histopatoloģiskām pārmaiņām tika novēroti, lietojot ≥ 20 mg/kg devas dienā (aptuveni 3 reizes pārsniedzot cilvēka AUC, lietojot 100 mg devu). Nekrotiski astes bojājumi tika novēroti, lietojot ≥ 80 mg/kg dienā. Pērtiķiem, ko ārstēja ar 160 mg/kg dienā, radās neatgriezeniski ādas bojājumi 4 nedēļu atlabšanas perioda laikā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Bezūdens laktoze
Mikrokristāliska celuloze
Nātrija cietes glikolāts (A tips)
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija (PA/Al/PVH//Al) blisters
Pieejams iepakojumos, kas satur 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 vai 336 tabletes un vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 336 (3 iepakojumi pa 112) tabletes.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/486/001-011

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2008. gada 19. novembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 28. novembris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Lek d.d.
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1526
Slovēnija

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1000
Slovēnija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības *atsauces datumu* un *periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma* sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xiliarx 50 mg tabletes
vildagliptinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 50 mg vildagliptīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Xiliarx 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xiliarx 50 mg tabletes
vildagliptinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 50 mg vildagliptīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 336 (3 iepakojumi pa 112) tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/486/011 336 tabletes (3 iepakojumi pa 112)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Xiliarx 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xiliarx 50 mg tabletes
vildagliptinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 50 mg vildagliptīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

112 tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/486/011 336 tabletes (3 iepakojumi pa 112)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Xiliarx 50 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xiliarx 50 mg tabletes
vildagliptinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Xiliarx 50 mg tabletes
vildagliptinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Xiliarx un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Xiliarx lietošanas
3. Kā lietot Xiliarx
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Xiliarx
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Xiliarx un kādam nolūkam to lieto

Xiliarx aktīvā viela vildagliptīns pieder zāļu grupai, ko sauc par "perorāliem pretdiabēta līdzekļiem".

Xiliarx lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar 2. tipa cukura diabētu. To lieto, kad cukura diabētu neizdodas ārstēt tikai ar diētu un fiziskiem vingrinājumiem. Tas palīdz kontrolēt cukura līmeni asinīs. Ārsts izrakstīs Xiliarx vienu pašu vai kopā ar dažiem citiem pretdiabēta līdzekļiem, kurus Jūs jau lietojat, ja tie nebija pietiekami efektīvi, lai kontrolētu cukura diabēta norisi.

2. tipa cukura diabēts rodas, ja organisms nespēj saražot pietiekami daudz insulīna vai ja organisma saražotais insulīns nedarbojas tik labi, cik būtu nepieciešams. Tas var rasties arī gadījumā, ja organisms ražo pārāk daudz glikagona.

Insulīns ir viela, kas palīdz mazināt cukura līmeni asinīs, īpaši pēc ēdienreizēm. Glikagons ir viela, kas izraisa cukura produkciju aknās, izraisot cukura līmeņa paaugstināšanos asinīs. Aizkuņģa dziedzeris ražo abas šīs vielas.

Kā darbojas Xiliarx
Xiliarx darbojas, stimulējot aizkuņģa dziedzeri ražot vairāk insulīna un mazāk glikagona. Tas palīdz kontrolēt cukura līmeni asinīs. Tika pierādīts, ka šīs zāles pazemina cukura līmeni asinīs, kas var palīdzēt novērst komplikācijas, kuras ir saistītas ar Jūsu cukura diabēta slimību. Neraugoties uz to, ka Jūs pašreiz sākat lietot jaunas zāles cukura diabēta ārstēšanai, ir svarīgi, lai Jūs turpinātu ievērot diētu un/vai veiktu fiziskos vingrinājumus, kas Jums ieteikti.

2. Kas Jums jāzina pirms Xiliarx lietošanas

Nelietojiet Xiliarx šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret vildagliptīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt alerģija pret vildagliptīnu vai jebkuru citu Xiliarx sastāvdaļu, nelietojiet šīs zāles un pastāstiet par to ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Xiliarx lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu

- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts (t.i., Jūsu organisms neražo insulīnu) vai, ja Jums stāvoklis, kas tiek saukts par ketoacidozi;
- ja Jūs lietojiet zāles pret diabētu, kuras sauc par sulfonilurīnvielas atvasinājumiem (lai novērstu zemu glikozes līmeni asinīs, iespējams, ka Jūsu ārsts samazinās sulfonilurīnvielas atvasinājumu devu, ja Jūs lietojiet tos kopā ar Xiliarx [hipoglikēmija]);
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga nieru slimība (Jums būs jālieto mazāka Xiliarx deva);
- ja Jums tiek veikta dialīze;
- ja Jums ir aknu slimība;
- ja Jums ir sirds mazspēja;
- ja Jums ir vai ir bijusi aizkuņģa dziedzera slimība.

Ja Jūs iepriekš esat lietojis vildagliptīnu, bet bijāt spiesti pārtraukt tā lietošanu aknu darbības traucējumu dēļ, Jūs nedrīkstat atsākt šo zāļu lietošanu.

Diabēta bieža komplikācija ir tā izraisītie ādas bojājumi. Jums jāievēro norādījumi par ādas un kāju kopšanu, ko sniedzis Jūsu ārsts vai medmāsa. Jums arī jāpievērš īpaša uzmanība čulgām un čūlām, kas no jauna radušās Xiliarx lietošanas laikā. Ja parādās šādas čulgas vai čūlas, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam.

Pirms ārstēšanas ar Xiliarx uzsākšanas, ik pēc trim mēnešiem pirmā gada laikā un periodiski pēc tam Jums tiks veikta pārbaude, lai noskaidrotu Jūsu aknu funkciju. Tas tiek darīts tādēļ, lai pēc iespējas agrāk noteiktu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos.

Bērni un pusaudži
Xiliarx nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Xiliarx
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ārsts var veikt Jums Xiliarx devas pielāgošanu, ja Jūs lietojiet citas zāles, piemēram:
- tiazīdus vai citus diurētiskus līdzekļus (urīndzenošus līdzekļus),
- kortikosteroīdus (galvenokārt tiek lietoti, lai ārstētu iekaisumu),
- vairogdziedzera līdzekļus,
- dažas zāles, kas ietekmē nervu sistēmu.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jūs nedrīkstat lietot Xiliarx grūtniecības laikā. Nav zināms, vai Xiliarx izdalās mātes pienā cilvēkam. Jūs nedrīkstat lietot Xiliarx, ja barojat vai plānojat barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Ja Jums Xiliarx lietošanas laikā rodas reibonis, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

Xiliarx satur laktozi
Xiliarx satur laktozi (piena cukuru). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Xiliarx satur nātriju
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē,- būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Xiliarx

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz un kad Xiliarx jālieto
Xiliarx daudzums, kas jālieto cilvēkiem, ir atkarīgs no viņu slimības stāvokļa. Jūsu ārsts Jums pastāstīs, cik tieši Xiliarx tabletes Jums jālieto. Maksimālā dienas deva ir 100 mg.

Parastā Xiliarx deva ir vai nu:
- 50 mg dienā, ko lieto vienu reizi no rīta, ja Jūs lietojat Xiliarx kopā ar zālēm, ko sauc par sulfonilurīnvielas atvasinājumu;

- 100 mg dienā, ko lieto kā 50 mg no rīta un 50 mg vakarā, ja Jūs lietojiet Xiliarx vienu pašu, kopā ar citām zālēm, ko sauc par metformīnu vai glitazonu, kombinācijā ar metformīnu kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem vai kopā ar insulīnu;

- 50 mg dienā no rīta, ja Jums ir vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi vai Jums tiek veikta dialīze.

Kā jālieto Xiliarx
- Norijiet tabletes veselas, uzdzerot nelielu daudzumu ūdens.

Cik ilgi jālieto Xiliarx
- Lietojiet Xiliarx katru dienu tik ilgi, cik to noteicis ārsts. Jums var būt nepieciešams lietot šo terapiju ilgstoši.
- Ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu stāvokli, lai noteiktu, vai terapija dod vēlamo efektu.

Ja esat lietojis Xiliarx vairāk nekā noteikts
Ja esat lietojis pārāk daudz Xiliarx tablešu, vai kāds cits lietojis Jūsu zāles, **nekavējoties pastāstiet par to ārstam.** Medicīniska palīdzība var būt nepieciešama. Ja Jums nepieciešams apmeklēt ārstu vai doties uz slimnīcu, paņemiet līdzi zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Xiliarx
Ja esat aizmirsis lietot šo zāļu devu, lietojiet to tiklīdz par to atceraties. Lietojiet nākamo devu parastā laikā. Tomēr, ja gandrīz pienācis nākamās devas lietošanas laiks, izlaidiet aizmirsto devu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Xiliarx
Nepārtrauciet Xiliarx lietošanu, ja vien to nelūdz Jūsu ārsts. Ja Jums ir jautājumi par to, cik ilgi šīs zāles jālieto, vaicājiet padomu ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažām blakusparādībām nepieciešama tūlītēja medicīniska palīdzība
Jums nekavējoties jāpārtrauc Xiliarx lietošana un jāgriežas pie ārsta, ja Jūs novērojat šādas blakusparādības:
- angioedēma (reti: var attīstīties ne vairāk kā 1 no katriem 1 000 cilvēkiem): simptomi ir sejas, mēles vai rīkles tūska, apgrūtināta rīšana, apgrūtināta elpošana, pēkšņi izsitumi vai nātrene, kuri var liecināt par reakciju, ko sauc par „angioedēmu".
- aknu slimība (hepatīts) (biežums nav zināms). Simptomi ir dzeltena ādas vai acis, slikta dūša, ēstgribas zudums vai tumšs urīns, kas var liecināt par aknu slimību (hepatītu).

- Aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts) (reti: var attīstīties ne vairāk kā 1 no katriem 1000 cilvēkiem): simptomi ietver spēcīgas un ilgstošas sāpes vēdera dobumā (kuņģa apvidus), kas varētu izstarot uz muguru, kā arī sliktu dūšu un vemšanu.

Citas blakusparādības

Dažiem pacientiem attīstījās sekojošas blakusparādības, lietojot Xiliarx
- Ļoti bieži (var rasties vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem): iekaisis kakls, iesnas, drudzis.
- Bieži: (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem): niezoši izsitumi, trīce, galvassāpes, reibonis, muskuļu sāpes, locītavu sāpes, aizcietējums, roku, potīšu vai pēdu pietūkums (tūska), pārmērīga svīšana, vemšana, sāpes vēderā un ap vēderu (sāpes vēderā), caureja, grēmas, slikta dūša (nelabuma sajūta), miglaina redze.
- Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem): ķermeņa masas palielināšanās, drebuļi, vājums, seksuālā disfunkcija, zems glikozes līmenis asinīs, vēdera uzpūšanās.
- Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem): aizkuņģa dziedzera iekaisums.

Kopš zāļu nonākšanas tirgū saņemti ziņojumi par sekojošām blakusparādībām:
- Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): lokalizēta ādas lobīšanās vai čulgu veidošanās, asinsvadu iekaisums (vaskulīts), kas var izraisīt izsitumus uz ādas vai smailus, plakanus, sarkanus, apaļus plankumus zem ādas virsmas vai zilumu veidošanos.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Xiliarx

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kartona kastītes pēc „EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
- Nelietot Xiliarx iepakojumus, kas ir bojāti vai redzamas viltojuma pazīmes.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Xiliarx satur
- Aktīvā viela ir vildagliptīns.
  Katra tablete satur 50 mg vildagliptīna.
- Citas sastāvdaļas ir bezūdens laktoze, mikrokristāliska celuloze, nātrija cietes glikolāts (A tips) un magnija stearāts.

Xiliarx ārējais izskats un iepakojums
Xiliarx 50 mg tabletes ir apaļas, baltas vai gaiši dzeltenas un plakanas, ar "NVR" vienā pusē un "FB" otrā pusē.

Xiliarx 50 mg tabletes ir pieejamas iepakojumos, kas satur 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 vai 336 tabletes un vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 3 iepakojumus pa 112 tabletēm katrā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Īrija

Ražotājs
Lek d.d.
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1526
Slovēnija

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1000
Slovēnija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.