KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
DİYATİX 50 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Vildagliptin 50 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz anhidrat (sığır kaynaklı) 76,80 mg
Kroskarmeloz sodyum 16 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Tablet
Beyaz renkli, yuvarlak tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
DİYATİX, Tip 2 diyabet tedavisinde glisemik kontrolü arttırmak üzere diyet ve egzersize ilave olarak endikedir.

Monoterapi olarak;
- Tek başına diyet ve egzersiz ile yeterli düzeyde kontrol edilemeyen ve kontrendikasyon ya da intolerans nedeniyle metforminin uygun olmadığı hastalarda.

Aşağıdakiler ile kombinasyon halinde ikili oral tedavi olarak;
- Tolere edilebilen maksimum dozda metformin monoterapisine rağmen glisemik kontrolün yetersiz olduğu hastalarda metformin ile birlikte,
- Tolere edilebilen maksimum dozda bir sülfonilüre tedavisine rağmen glisemik kontrolün yetersiz olduğu ve kontrendikasyon ya da intolerans nedeniyle metforminin uygun olmadığı hastalarda bir sülfonilüre ile birlikte,
- Glisemik kontrolün yetersiz olduğu ve bir tiazolidindionun uygun olduğu hastalarda bir tiazolidindion (TZD) ile birlikte,

Aşağıdakiler ile kombinasyon halinde üçlü oral tedavi olarak;
- Diyet ve egzersize ek olarak sülfonilüre ve metformin ile ikili tedavinin yeterli düzeyde glisemik kontrolü sağlayamadığı durumlarda bir sülfonilüre ve metformin ile birlikte.

Vildagliptin ayrıca diyet ve egzersize ek olarak stabil bir insülin dozunun yeterli glisemik kontrolü sağlayamadığı durumlarda insülin ile (metformin ile veya metforminsiz) kombinasyon halinde endikedir.

DİYATİX, ayrıca diyabeti tek başına diyet ve egzersiz ile yeterli düzeyde kontrol edilemeyen Tip 2 diyabet hastalarında metformin ile birlikte başlangıç tedavisi olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Yetişkinlerde:
Monoterapi olarak, metformin ile ikili kombinasyon halinde, tiazolidindion ile ikili kombinasyon halinde, metformin ve bir sülfonilüre ile üçlü kombinasyon halinde ya da insülin (metformin ile ya da metforminsiz) ile kombinasyon halinde kullanıldığında önerilen günlük vildagliptin dozu 100 miligramdır. 100 miligramlık doz, sabah 50 mg'lık bir doz ve akşam 50 mg'lık bir doz olacak şekilde uygulanır.

Bir sülfonilüre ile ikili kombinasyon halinde kullanıldığında, önerilen günlük vildagliptin dozu günde bir kez sabahları 50 miligramdır. Bu hasta popülasyonunda günlük 100 mg vildagliptin dozu, günde bir kez 50 mg vildagliptinden daha etkili değildir.

Bir sülfonilüre ile birlikte kullanıldığında, hipoglisemi riskini azaltmak için daha düşük bir sülfonilüre dozu düşünülebilir.

100 miligramdan daha yüksek dozlar önerilmemektedir.

Eğer bir DİYATİX dozu atlanırsa, hasta hatırlar hatırlamaz bu dozu almalıdır. Aynı gün çift doz alınmamalıdır.

Vildagliptin ve metforminin bir tiazolidindion ile üçlü oral kombinasyon tedavisi olarak güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Uygulama sıklığı ve süresi:
DİYATİX için tavsiye edilen doz günde bir defa 50 mg veya günde iki defa 50 mg'dır (sabah 50 mg ve akşam 50 mg olmak üzere).

Uygulama şekli:
Oral kullanım içindir.

DİYATİX, bütün halinde su ile yutulmalı; çiğnenmemeli, ezilmemeli ve bölünmemelidir.

DİYATİX aç veya tok karnına, yemeklerle birlikte ya da ayrı olarak uygulanabilir (ayrıca bkz. bölüm 5.2).

50 mg'lık doz günde bir kez sabah uygulanmalıdır.100 mg'lık doz, sabah ve akşam olmak üzere 50 mg'lık iki doz halinde uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Hafif derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≥ 50 ml/dakika) doz ayarlaması gerekli değildir. Orta ya da ileri derecede böbrek yetmezliği ya da son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) bulunan hemodiyaliz hastalarında önerilen doz, günde bir defa 50 mg'dır.

Karaciğer yetmezliği:
DİYATİX, tedavi öncesinde alanin aminotransferaz (ALT) ya da aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri normalin üst sınırının (ULN) > 3 katı olanlar da dahil olmak üzere karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. (Bakınız bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
Güvenlilik ve etkililik verilerinin eksikliği nedeniyle, DİYATİX'in 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:
Vildagliptin ile tedavi edilen 65 yaş ve üzeri ile 75 yaş ve üzeri hastalar ve genç hastalar arasında, genel güvenlilik, tolerabilite veya etkililik farkı gözlenmemiştir. Bu nedenle, yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar
DİYATİX, vildagliptine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 6.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel:
DİYATİX, insüline gereksinimi olan hastalarda insülin yerine kullanılamaz. DİYATİX, tip 1 diyabet hastalarında veya diyabetik ketoasidoz tedavisinde kullanılmamalıdır.

Böbrek yetmezliği:
Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) bulunan hemodiyaliz hastalarında sınırlı deneyim bulunmaktadır. Bu nedenle, bu hastalarda DİYATİX dikkatle kullanılmalıdır. (ayrıca bkz. Bölüm 4.2, 5.1 ve 5.2)

Karaciğer yetmezliği:
DİYATİX, tedavi öncesinde ALT ya da AST düzeyleri normalin üst sınırının (ULN) > 3 katı olanlar da dahil olmak üzere karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. (ayrıca bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2)

Karaciğer enzim takibi:
Nadir olarak (hepatit de dahil olmak üzere) karaciğerde fonksiyon bozukluğu vakaları bildirilmiştir. Bu vakalarda hastalar genelde asemptomatik seyretmiş, klinik sekeller gözlenmemiş ve karaciğer fonksiyon testleri (KFT), tedavi sonlandırıldıktan sonra normal düzeylere dönmüştür. DİYATİX tedavisine başlanmadan önce hastanın başlangıçtaki değerlerinin bilinmesi amacıyla karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması gerekmektedir. DİYATİX ile tedavinin ilk yılında, karaciğer fonksiyonu üç aylık aralıklarla ve daha sonra periyodik olarak izlenmelidir. Transaminaz düzeyleri yükselen hastalarda bu bulgunun doğrulanması için ikinci bir karaciğer fonksiyon değerlendirmesi yapılmalı ve daha sonra bu hastalar, anormallik(ler) normale dönünceye kadar sık sık karaciğer fonksiyon testleri yapılarak izlenmelidir. AST ya da ALT düzeylerinde 3 x normalin üst sınırı (ULN) ya da daha yüksek bir artış devam ettiği takdirde, DİYATİX tedavisinin kesilmesi önerilmektedir.

Sarılık ya da karaciğerde fonksiyon bozukluğuna işaret eden diğer belirtilerin görüldüğü hastalarda DİYATİX tedavisi sonlandırılmalıdır.

DİYATİX tedavisinin sonlandırılması ve KFT normalizasyonundan sonra DİYATİX tedavisi yeniden başlatılmamalıdır.

Kalp yetmezliği:
New York Kalp Derneği (NYHA) fonksiyonel sınıfı I-III olan hastalar ile gerçekleştirilen bir vildagliptin klinik çalışmasında, vildagliptin ile tedavinin, plasebo ile karşılaştırıldığında, sol ventriküler fonksiyonda değişiklik ya da mevcut konjestif kalp yetmezliğinde (KKY) kötüleşme ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Vildagliptin ile tedavi edilen NYHA fonksiyonel sınıf III hastalarda deneyim halen sınırlıdır ve bulgular, kesin sonuçlara varılmasını engellemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

NYHA fonksiyonel sınıf IV düzeyindeki hastalarda vildagliptin kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle bu hastalarda vildagliptin kullanımı önerilmemektedir.

Deri hastalıkları:
Klinik dışı toksikoloji çalışmalarında maymunların ekstremitelerinde kabarcık ve ülserasyon da dahil olmak üzere deri lezyonları bildirilmiştir (bkz. bölüm 5.3). Klinik çalışmalarda deri lezyonları artan bir insidansla gözlenmemiş olsa da, diyabetik deri komplikasyonları olan hastalardaki deneyim sınırlıdır. Bu nedenle, diyabetik hastanın rutin bakımıyla uyumlu olarak, kabarcık ya da ülserasyon gibi deri hastalıklarının takibi önerilmektedir.

Akut pankreatit:
Vildagliptin kullanımı, akut pankreatit gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. Hastalar, akut pankreatitin karakteristik semptomu (inatçı, ciddi karın ağrısı) hakkında bilgilendirilmelidir.

Pankreatit şüphesi varsa, vildagliptin kesilmelidir; akut pankreatit doğrulanırsa, vildagliptin yeniden başlatılmamalıdır. Akut pankreatit öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Hipoglisemi:
Sülfonilürelerin hipoglisemiye neden oldukları bilinmektedir. Bir sülfonilüre ile kombinasyon halinde vildagliptin alan hastalar hipoglisemi riski altında olabilir. Bu nedenle, hipoglisemi riskini azaltmak amacıyla daha düşük bir sülfonilüre dozu düşünülebilir.

Artralji:
DPP-4 inhibitörleri alan hastalarda, şiddetli ve sakatlığa yol açabilen artraljiye dair pazarlama sonrası vakalar raporlanmıştır. Tedavi başlangıcından itibaren, semptomların başlama zamanı bir gün ile yıllar arasında değişmiştir. İlaç bırakıldığında semptomların da ortadan kalktığı ve hastalara aynı ilaç veya farklı bir DPP-4 inhibitörü yeniden verildiğinde semptomların tekrar meydana geldiği görülmüştür. DPP-4 inhibitörleri, şiddetli eklem ağrısının olası nedeni olarak düşünülmeli ve uygunsa ilaç bırakılmalıdır.

Büllöz pemfigoid:
Pazarlama sonrası dönemde; DPP-4 inhibitörleri alan hastalarda, hastaneye başvuru gerektiren büllöz pemfigoid vakaları raporlanmıştır. Birçok vakada, ilaç bırakıldığında ve sistemik/topikal immünsupresif tedavi uygulandığında hastaların düzeldiği görülmüştür. DİYATİX kullanırken ciltte oluşabilecek kabarcık ve erozyonların bildirilmesi hastalara anlatılmalıdır. Eğer büllöz pemfigoid riskinden şüphe edilirse DİYATİX derhal bırakılmalı ve uygun tanı ve tedavi için hasta bir dermatoloğa yönlendirilmelidir.

Yardımcı maddeler:
Tabletler laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, total laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu ilaç, tablet başına 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir, yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Vildagliptinin birlikte uygulanan tıbbi ürünlerle etkileşime girme potansiyeli düşüktür. Vildagliptin sitokrom P (CYP) 450 enzim substratı olmadığından ve CYP 450 enzimlerini inhibe etmediğinden ya da indüklemediğinden, bu enzimlerin substratı, inhibitörü ya da indükleyicisi olan etkin maddelerle etkileşmesi olası değildir.

Pioglitazon, metformin ve gliburid ile kombinasyon:
Bu oral antidiyabetiklerle yürütülen çalışmalardan elde edilen sonuçlar, klinik olarak anlamlı hiçbir farmakokinetik etkileşim göstermemiştir.

Digoksin (P-glikoproteinleri substratı), varfarin (CYP2C9 substratı):
Sağlıklı gönüllülerle gerçekleştirilen klinik çalışmalarda klinik olarak anlamlı hiçbir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir. Ancak, bu sonuç hedef popülasyonda gösterilmemiştir.

Amlodipin, ramipril, valsartan ya da simvastatin ile kombinasyon:
Sağlıklı gönüllülerde amlodipin, ramipril, valsartan ve simvastatin ile ilaç-ilaç etkileşimi çalışmaları yürütülmüştür. Bu çalışmalarda, vildagliptin ile birlikte uygulamadan sonra klinik olarak anlamlı hiçbir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir.

ADE inhibitörleriyle kombinasyon:
Vildagliptin ile birlikte ADE inhibitörleri kullanan hastalarda, anjiyoödem riskinde artış görülebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Vildagliptinin hipoglisemik etkisi, sülfonilüreler, meglitinidler ve biguanidler sınıfından oral antidiyabetik tıbbi ürünlerde olduğu gibi, aralarında tiyazidlerin, kortikosteroidlerin, tiroid ilaçlarının ve sempatomimetiklerin de bulunduğu belirli etkin maddeler tarafından azaltılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
DİYATİX tedavisi sırasında çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi:
Vildagliptinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda yüksek dozlarda, üreme toksisitesi gözlenmiştir. (bkz. Bölüm 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

İnsanlar üzerindeki kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmadığından, DİYATİX gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:
Vildagliptinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, vildagliptinin sütle atıldığını göstermektedir. DİYATİX emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite:
Vildagliptinin insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin çalışma yapılmamıştır. (bkz. Bölüm 5.3)

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle istenmeyen etki olarak sersemlik hisseden hastalar araç veya makine kullanmaktan kaçınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
Güvenlik verileri, en az 12 hafta süreli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda, günlük 100 mg (günde iki kez 50 mg) vildagliptin dozuna maruz kalan toplam 5.451 hastadan elde edilmiştir. Bu hastalardan 4.622'si monoterapi olarak vildagliptin ve 829'u ise plasebo almıştır.

Karşılaşılan advers olayların büyük bölümü hafif şiddette ve geçici olmuş, tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir. Advers reaksiyonlar ile yaş, etnik köken, maruziyet süresi veya günlük doz arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Sülfonilüre ve insülin ile birlikte vildagliptin alan hastalarda hipoglisemi bildirilmiştir. Vildagliptin kullanımı ile akut pankreatit riski bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi
Çift kör çalışmalarda monoterapi olarak ya da ilave kombinasyon tedavisi içinde vildagliptin alan hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfına ve mutlak sıklığına göre sunulmaktadır. Her sıklık gruplandırması içinde advers ilaç reaksiyonları, azalan ciddilik derecesine göre sunulmaktadır. Ayrıca, her bir advers ilaç reaksiyonuna karşılık gelen sıklık kategorisi, aşağıdaki sisteme dayanmaktadır: çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Tablo 1 Kontrollü klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimlerde monoterapi veya ek tedavi olarak vildagliptin alan hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı - advers reaksiyon	**Sıklık**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Nazofarenjit	Çok yaygın
Üst solunum yolu enfeksiyonu	Yaygın
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Hipoglisemi	Yaygın olmayan
Sinir sistemi hastalıkları	
Sersemlik hali	Yaygın
Baş ağrısı	Yaygın
Titreme	Yaygın

Göz hastalıkları	
Bulanık görme	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	
Kabızlık	Yaygın
Mide bulantısı	Yaygın
Gastroözofageal reflü hastalığı	Yaygın
İshal	Yaygın
Üst dahil olmak üzere karın ağrısı	Yaygın
Kusma	Yaygın
Gaz	Yaygın olmayan
Pankreatit	Seyrek
Hepatobiliyer hastalıklar	
Hepatit	Bilinmiyor*
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Hiperhidroz	Yaygın
Döküntü	Yaygın
Kaşıntı	Yaygın
Dermatit	Yaygın
Ürtiker	Yaygın olmayan
Büllöz pemfigoid dahil eksfolyatif ve büllöz cilt lezyonları	Bilinmiyor*
Kutanöz vaskülit	Bilinmiyor*
Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları	
Artalji	Yaygın
Miyalji	Yaygın
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	
Erektil disfonksiyon	Yaygın olmayan
Genel hastalıklar ve uygulama yerine ilişkin durumlar	
Asteni	Yaygın
Periferik ödem	Yaygın
Yorgunluk	Yaygın olmayan
Üşüme	Yaygın olmayan
Tetkikler	
Anormal karaciğer fonksiyon testleri	Yaygın olmayan
Kilo artışı	Yaygın olmayan
* Pazarlama sonrası deneyime dayalı	

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Karaciğer yetmezliği
Seyrek sıklıkla karaciğer fonksiyon bozukluğu (hepatit dahil) vakaları bildirilmiştir. Bu vakalarda hastalar genellikle klinik sekel olmaksızın asemptomatik olmuş ve tedavi kesildikten sonra karaciğer fonksiyonu normale dönmüştür. Süresi 24 haftaya kadar olan kontrollü monoterapi ve ek tedavi çalışmalarından elde edilen verilerde, ≥ 3x ULN ALT veya AST yükselmelerinin (en az 2 ardışık ölçümde veya tedavi sırasındaki son ziyarette mevcut olarak sınıflandırılır) insidansı günde bir kez 50 mg vildagliptin, günde iki kez 50 mg vildagliptin ve tüm karşılaştırıcılar için sırasıyla %0,2, %0,3 ve %0,2 bulunmuştur. Transaminazlardaki bu yükselmeler genellikle asemptomatik olmuş, progresif yapıda olmadığı görülmüş ve kolestaz veya sarılık ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir.

Anjiyoödem
Vildagliptin ile kontrollere benzer oranda seyrek anjiyoödem vakaları bildirilmiştir. Vakaların daha büyük bir oranı, bir ACE inhibitörü ile kombinasyon halinde vildagliptin uygulandığında rapor edilmiştir. Olayların çoğu hafif şiddette olmuş ve devam eden vildagliptin tedavisi ile düzelmiştir.

Hipoglisemi
Aktif bir karşılaştırıcı veya plasebo (%0,2) ile karşılaştırmalı kontrollü monoterapi çalışmalarında vildagliptin (%0,4) monoterapi olarak kullanıldığında hipoglisemi yaygın olmayan sıklıkla görülmüştür. Ağır veya ciddi hipoglisemi olayı bildirilmemiştir. Metformine ek olarak kullanıldığında, vildagliptin ile tedavi edilen hastaların %1'inde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,4'ünde hipoglisemi meydana gelmiştir. Pioglitazon eklendiğinde, vildagliptin ile tedavi edilen hastaların %0,6'sında ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %1,9'unda hipoglisemi ortaya çıkmıştır. Sülfonilüre eklendiğinde, vildagliptin ile tedavi edilen hastaların %1,2'sinde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,6'sında hipoglisemi meydana gelmiştir. Sülfonilüre ve metformin eklendiğinde, vildagliptin ile tedavi edilen hastaların %5,1'inde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %1,9'unda hipoglisemi görülmüştür. İnsülin ile kombinasyon halinde vildagliptin alan hastalarda hipoglisemi insidansı vildagliptin için %14 ve plasebo için %16 olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Vildagliptin ile doz aşımına ilişkin veriler sınırlıdır.

Belirtiler ve semptomlar:
Olası doz aşımı semptomları hakkındaki bilgiler, 10 gün boyunca vildagliptin verilen sağlıklı gönüllüler üzerinde yürütülen, bir artan doz tolere edilebilirliği çalışmasından alınmıştır. 400 mg dozda, 3 kas ağrısı vakası ve birer gönüllüde, hafif ve geçici parestezi, ateş, ödem ve lipaz düzeylerinde geçici yükselme görülmüştür. 600 mg dozunda, bir gönüllüde ellerde ve ayaklarda ödem kreatin fosfokinaz (CPK), aspartat aminotransferaz (AST), C-reaktif protein (CRP) ve miyoglobin düzeylerinde artış görülmüştür. Farklı üç gönüllünün ayaklarında ödem oluşmuş ve bunlardan ikisinde parestezi de görülmüştür. Çalışmadaki tıbbi ürünün kesilmesinin ardından tüm semptomlar ve laboratuvar anormallikleri tedavi gerektirmeksizin iyileşmiştir.

Tedavi:
Doz aşımı halinde, destekleyici tedavi önerilmektedir. Vildagliptin hemodiyaliz yoluyla uzaklaştırılamaz. Diğer yandan, temel hidroliz metaboliti (LAY 151) hemodiyalizle vücuttan uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabette kullanılan ilaçlar, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri

ATC kodu: A10BH02

Adacıklar üzerinde uyarıcı etkiye sahip ilaçlar sınıfından olan vildagliptin, güçlü ve seçici bir dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörüdür.

Etki mekanizması

Vildagliptin uygulaması, DPP-4 aktivitesinin hızlı ve tam olarak inhibe edilmesini sağlar ve inkretin hormonlar GLP-1 (glukagon benzeri peptid 1) ve GIP (glukoza bağımlı insülinotropik polipeptid)'in endojen açlık ve tokluk düzeylerini yükseltir.

Farmakodinamik etkiler

Vildagliptin, inkretin hormonların endojen düzeylerini yükselterek beta hücrelerinin glukoza duyarlılığını artırır; bu da glukoza bağımlı insülin salınımının yükselmesini sağlar. Tip 2 diyabetli hastalarda günde 50-100 mg vildagliptin ile tedavi, HOMA-β (Homeostaz Modeli Değerlendirmesi-β), proinsülin/insülin oranı ve sık yapılan öğün tolerans testinden alınan beta hücresi duyarlılığı ölçümleri gibi beta hücre fonksiyonu belirteçlerinde anlamlı ölçüde iyileşme sağlamıştır. Diyabetik olmayan (normal glisemik) kişilerde, vildagliptin insülin salınımını uyarmaz veya glukoz düzeylerini düşürmez.

Vildagliptin aynı zamanda endojen GLP-1 düzeylerini yükselterek alfa hücrelerinin de glukoza karşı duyarlılığını artırır; bu da kan glukoz düzeyine daha uygun glukagon salınımına neden olur.

Hiperglisemi sırasında inkretin hormon düzeylerinin yükselmesine bağlı olarak insülin/glukagon oranınındaki artışın fazla oluşu, açlık ve tokluk hepatik glukoz üretiminde azalmaya ve dolayısıyla gliseminin azalmasına yol açar.

Artan GLP-1 düzeylerinin mide boşalmasını geciktirdiği bilinmektedir; diğer yandan bu etki vildagliptin tedavisinde gözlenmemektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Tip 2 diyabeti olan 15.000'den fazla hasta 2 yıldan daha uzun süren çift kör plasebo veya aktif-kontrollü klinik çalışmalara katılmıştır. Bu çalışmalarda, vildagliptin 9.000'den fazla hastaya günde bir kez 50 mg, günde iki kez 50 mg veya günde bir kez 100 mg'lık dozlarda uygulanmıştır. 5.000'den fazla erkek ve 4.000'den fazla kadın hasta günde bir kez vildagliptin 50 mg veya 100 mg almıştır. Günde bir kez 50 mg veya 100 mg vildagliptin alan 1.900'den fazla hastanın 65 yaş ve üzerinde olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmalarda, vildagliptin tip 2 diyabeti olan, daha önce ilaç almamış hastalarda monoterapi olarak veya diğer antidiyabetik tıbbi ürünlerle hastalığı yeterli ölçüde kontrol altına alınamayan hastalarda kombinasyon halinde uygulanmıştır.

Genel olarak, vildagliptin, monoterapi olarak verildiğinde ya da metformin veya bir sülfonilüre veya bir tiazolidindion ile kombinasyon halinde kullanıldığında, glisemik kontrolde iyileşme sağlamıştır; bu durum çalışma son noktasında, HbA_{1C} düzeylerinde başlangıca göre klinik olarak anlamlı düşüşlerin ölçülmesiyle ortaya konulmuştur (bkz. Tablo 2).

Klinik çalışmalarda, vildagliptin kullanımı sonucunda HbA_{1C} düzeylerinde görülen azalmalar, başlangıçtaki HbA_{1C} düzeyleri daha yüksek olan hastalarda daha fazla olmuştur.

Kontrollü ve çift-kör olarak gerçekleştirilen 52 haftalık bir çalışmada, vildagliptin (günde iki kez 50 mg) başlangıç HbA_{1C} düzeyini -%1 düşürürken, metformindeki azalma -%1,6 olarak gerçekleşmiştir (2 g/gün doza titre edilmiştir). İstatistiksel olarak eşdeğerlik değerine ulaşılamamıştır. Vildagliptin ile tedavi edilen hastalarda bildirilen gastrointestinal advers reaksiyon insidansı, metformin ile tedavi edilenlere göre anlamlı derecede düşük olmuştur.

Kontrollü ve çift-kör olarak gerçekleştirilen 24 haftalık bir çalışmada, vildagliptin (günde iki kez 50 mg) rosiglitazon (günde bir kez 8 mg) ile karşılaştırılmıştır. Başlangıçtaki ortalama HbA_{1C} değeri %8,7 olan hastalarda elde edilen ortalama azalma, vildagliptin ile tedavi edilenlerde -%1,2, rosiglitazon ile tedavi edilenlerde de -%1,48 olarak saptanmıştır. Rosiglitazon verilen hastalarda ortalama vücut ağırlığı artışı +1,6 kg olurken, vildagliptin verilen hastalarda vücut ağırlığı artışı olmamıştır (-0,3 kg). Periferik ödem insidansı vildagliptin grubunda rosiglitazon grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur (sırasıyla %2,1 ve %4,1).

2 yıl süren bir klinik çalışmada, vildagliptin (günde iki kez 50 mg) gliklazid (günde 320 mg'a kadar) ile karşılaştırılmıştır. Başlangıç değeri ortalama %8,6 olan HbA_{1c} düzeylerinde iki yıl sonra gözlenen ortalama düşüşler vildagliptin ile %-0,5, gliklazid ile %-0,6 olmuştur. İstatistiksel eşdeğerlik saptanmamıştır. Hipoglisemik olaylarla ilişki oranının vildagliptin ile (%0,7), gliklazid (%1,7) kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür.

24 haftalık bir çalışmada, metformin tedavisi ile (günlük ortalama doz: 2.020 mg) yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda vildagliptin (günde iki kez 50 mg), pioglitazon (günde bir kez 30 mg) ile karşılaştırılmıştır. Başlangıç değeri ortalama %8,4 olan HbA_{1c} düzeylerinde gözlenen ortalama düşüşler metformine ilave edilen vildagliptin ile %-0,9, metformine ilave edilen pioglitazonla ise %-1 olarak belirlenmiştir. Metformine ilave pioglitazon alan hastalarda ortalama +1,9 kg'lık ağırlık artışı gözlenirken, metformine ilave vildagliptin alan hastalarda +0,3 kg'lık ağırlık artışı gözlenmiştir.

2 yıl süren bir klinik çalışmada, metformin (günlük ortalama doz: 1.894 mg) ile tedavi edilen hastalarda tedaviye ilave edilen vildagliptin (günde iki kez 50 mg) ve glimepirid (günde 6 mg'a kadar – 2 yıldaki ortalama doz: 4,6 mg) karşılaştırılmıştır. 1 yıl sonra, HbA_{1c} düzeylerindeki düşüşün, ortalama %7,3'lük başlangıç düzeyinden, metformine ilave edilen vildagliptin ile %-0,4, metformine ilave edilen glimepirid ile %-0,5 olduğu saptanmıştır. Vücut ağırlığındaki değişimin vildagliptin ile -0,2 kg iken glimepirid ile +1,6 kg olduğu gözlenmiştir. Hipoglisemi insidansının vildagliptin grubunda (%1,7) glimepirid grubuna (%16,2) kıyasla anlamlı oranda daha düşük olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonlanma noktasında (2 yıl), her iki tedavi grubunda da HbA_{1c} düzeylerinin iki grupta da başlangıç değerlerine benzer olduğu ve vücut ağırlığı değişikliklerinin ve hipoglisemi farklarının korunduğu gözlenmiştir.

52 haftalık bir çalışmada, metformin tedavisi ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda tedaviye eklenen vildagliptin (günde iki kez 50 mg) ile gliklazid (ortalama günlük doz 229,5 mg) karşılaştırılmıştır. 1 yıl sonra HbA_{1c}'de metformine ilave edilen vildagliptin ile % - 0,81 (ortalama başlangıç HbA_{1c} % 8,4) ve metformine ilave edilen gliklazid ile % -0,85'lik (ortalama başlangıç HbA_{1c} % 8,5) ortalama azalmalar saptanmış ve istatistiksel eşit etkililik (%95 CI -0,11 -0,2) elde edilmiştir. Vildagliptin ile vücut ağırlığı değişikliği +0,1 kg iken, gliklazid ile +1,4 kg'lık bir kilo artışı gözlenmiştir.

24 haftalık bir çalışmada daha önce ilaç kullanmamış hastalarda başlangıç tedavisi olarak vildagliptin ve metforminin sabit doz kombinasyonu (günde iki kez 50 mg/500mg veya günde iki kez 50 mg/1.000 mg dozuna kademeli olarak titre edilen) kullanımı değerlendirilmiştir. Ortalama HbA_{1c} azalmaları her iki tedavinin monoterapisine kıyasla vildagliptin artı metformin kombinasyon tedavisi ile anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ortalama % 8,6 olan başlangıç HbA_{1c} değeri, günde iki kez 50 mg/1000 mg vildagliptin/metformin ile % -1,82, günde iki kez 50 mg/500 mg vildagliptin/metformin ile % -1,61, günde iki kez 1000 mg metformin ile -%1,36 ve günde iki kez 50 mg vildagliptin ile -%1,09 oranında azalmıştır. Başlangıç HbA_{1c} değeri ≥% 10 olan hastalarda daha fazla HbA_{1c} azalması gözlenmiştir.

Tip 2 diyabet ve orta derecede böbrek yetmezliği (N=294) veya şiddetli böbrek yetmezliği (N=221) olan 515 hastada günde bir kez vildagliptin 50 mg'ın plaseboya kıyasla tedavi etkisini değerlendirme amaçlı 24 haftalık, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastaların sırasıyla %68,8'i ve %80,5'i başlangıçta insülin ile tedavi edilmiştir (ortalama günlük doz sırasıyla 56 ünite ve 51,6 ünite). Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda vildagliptin, plasebo ile karşılaştırıldığında HbA_{1c}'yi, başlangıçtaki ortalama %7,9 değerinden önemli ölçüde azaltmıştır (%-0,53'lük fark). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda vildagliptin, plasebo ile karşılaştırıldığında HbA_{1c}'yi, başlangıçtaki ortalama %7,7 değerinden önemli ölçüde azaltmıştır (%-0,56 fark).

Metformin (≥1.500 mg/gün) ve glimepirid (≥4 mg/gün) ile kombinasyon halindeki vildagliptinin (günde iki kez 50 mg) etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek amacıyla 318 hasta ile 24 hafta süreli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Metformin ve glimepirid ile kombinasyon halindeki vildagliptin, plasebo ile karşılaştırıldığında, HbA_{1c} değerini anlamlı düzeyde düşürmüştür. Ortalama başlangıç HbA_{1c} değerinde (%8,8) plaseboya göre düzeltilen ortalama düşüş -%0,76 olmuştur.

Eşzamanlı metforminin kullanıldığı (N=276) ya da kullanılmadığı (N=173), stabil dozda bazal ya da premiks insülin (ortalama günlük doz: 41 ünite) ile kombinasyon halindeki vildagliptinin (günde iki kez 50 mg) etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirme amacıyla 449 hasta ile 24 hafta süreli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, insülin ile kombinasyon halindeki vildagliptin, HbA_{1c} değerini anlamlı düzeyde düşürmüştür. Popülasyonunun tamamında başlangıçta %8,8 olan HbA_{1c} değerinden, plaseboya göre düzeltilen ortalama düşüşün -%0,72 olduğu görülmüştür. Eşzamanlı metformin ile birlikte ya da metforminsiz insülin ile tedavi edilen alt gruplarda plaseboya göre düzeltilen ortalama HbA_{1c} düşüşü sırasıyla -%0,63 ve -%0,84 olmuştur. Popülasyonun genelinde hipoglisemi insidansı vildagliptin ve plasebo gruplarında sırasıyla %8,4 ve %7,2 olarak bulunmuştur. Vildagliptin alan hastalarda kilo artışı olmazken (+0,2 kg) plasebo alanlarda kilo düşüşü gözlenmiştir. (-0,7 kg).

İnsülin (kısa ve uzun etkili, ortalama insülin dozu 80 IU/gün) ile kontrol edilemeyen daha fazla ilerlemiş tip 2 diyabet hastaları ile yürütülen başka bir 24 haftalık çalışmada, insüline vildagliptin (günde iki kez 50 mg) eklendiğinde HbA_{1c} değerindeki ortalama düşüş, plasebo artı insülin ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha büyük olmuştur (%0,5 karşısında %0,2). Hipoglisemi insidansı plasebo grubuna göre vildagliptin grubunda daha düşük bulunmuştur (%29,6 karşısında %22,9.)

Tablo 2 Plasebo kontrollü monoterapi çalışmalarında ve eklenme kombinasyon tedavisi çalışmalarında vildagliptin ile elde edilen temel etkililik sonuçları (primer etkililik ITT popülasyonu)

Plasebo kontrollü monoterapi çalışmaları	**Başlangıçtaki ortalama HbA_{1c} (%)**	**24. haftada HbA_{1c}'de başlangıca göre ortalama değişim (%)**	**24. haftada HbA_{1c}'de plaseboya göre düzeltilmiş ortalama değişim (%) (%95 CI)**
Çalışma 2301: Günde iki kez vildagliptin 50 mg (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8; -0,1)
Çalışma 2384: Günde iki kez vildagliptin 50 mg (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1;-0,4)
* p< 0,05, plasebo karşısında			
Ek tedavi / Kombinasyon çalışmaları			
Günde iki kez 50 mg Vildagliptin + metformin (N= 143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4;-0,8)
Günde bir kez 50 mg Vildagliptin + glimeprid (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9; -0,4)
Günde iki kez 50 mg Vildagliptin + pioglitazon (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9; -0,4)
Günde iki kez Vildagliptin 50 mg + metformin + glimepirid (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0; -0,5)
* p< 0,05 plasebo + komparatör karşısında			

Tip 2 diyabetli ve konjestif kalp yetmezlikli (NYHA sınıf I-III) hastalarda, 52 haftalık çok merkezli, randomize, çift kör gerçekleştirilen çalışmada; günde iki kez 50 mg vildagliptinin (N=128) plasebo (N=126) ile karşılaştırmada sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Vildagliptinin sol ventriküler fonksiyonda değişiklik ya da mevcut KKY'de kötüleşme ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Kardiyovasküler olayların genel olarak dengeli olduğu hükmüne varılmıştır. Vildagliptin ile tedavi edilen NYHA sınıf III kalp yetmezlikli hastalarda kardiyak olaylar plasebo ile karşılaştırıldığında hafif oranda daha fazla olmuştur. Bununla birlikte, başlangıçta plasebo lehine olan KV riskteki dengesizlikler ve düşük olay sayısı kesin sonuçlara varılmasını engellemektedir. 16. haftada, plasebo ile karşılaştırıldığında vildagliptin HbA_{1c}'yi, ortalama %7,8'lik başlangıç değerinden anlamlı oranda düşürmüştür (%0,6 fark). NYHA sınıf III olan alt grupta, plaseboya kıyasla HbA_{1c}'deki düşüş daha düşüktür (%0,3 fark) ancak bu sonuç hasta sayısının az olması (n=44) ile sınırlıdır. Genel popülasyonda hipoglisemi insidansı vildagliptin ve plasebo gruplarında sırasıyla %4,7 ve %5,6 olmuştur.

Tip 2 diyabetli yeni teşhis edilmiş hastalarda standart bakım ilk metformin monoterapisine ve ardından vildagliptin (sıralı tedavi grubu) (N = 1.003) kombinasyonuna karşı vildagliptin ve metformin ile erken kombinasyon tedavisinin (N = 998) etkisini değerlendirmek üzere tip 2 diyabetli hastalarda beş yıllık çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışma (VERIFY) yapılmıştır. Günde iki kez 50 mg vildagliptin artı metformin kombinasyon rejimi, daha önce tedavi görmemiş tip 2 diyabetli hastalarda metformin monoterapisine kıyasla "teyit edilmiş ilk tedavi başarısızlığına kadar geçen süre" (HbA değeri ≥%7) riskinde 5 yıllık çalışma süresi boyunca istatistiksel ve klinik olarak anlamlı bir bağıl azalma ile sonuçlanmıştır (HR [%95 CI]: 0.51 [0,45; 0,58]; p<0,001). Başlangıç tedavi başarısızlığı (HbA değeri ≥%7) insidansı, kombinasyon tedavi grubunda 429 (%43,6) hasta ve sıralı tedavi grubunda 614 (%62,1) hasta olmuştur.

Kardiyovasküler risk
2 yıldan uzun süreli (vildagliptin için ortalama 50 hafta ve karşılaştırma ajanları için 49 hafta) 37 faz III ve IV monoterapi ve kombinasyon tedavisi klinik çalışmasına ait bağımsız ve prospektif olarak karara bağlanan kardiyovasküler olayların meta-analizi yapılmış ve vildagliptin tedavisinin, karşılaştırma ilaçlarına kıyasla kardiyovasküler riskte bir artış ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Akut miyokard enfarktüsü, inme veya kardiyovasküler ölüm dahil olmak üzere karara bağlanan majör kardiyovasküler olaylardan (MACE) oluşan bileşik sonlanım noktası, kombine aktif ve plasebo karşılaştırma ajanlarına karşı vildagliptin için benzer olmuştur [Mantel-Haenszel risk oranı (M-H RR) 0,82 (%95 GA 0,61-1,11)]. Vildagliptin ile tedavi edilen 9.599 hastanın 83'ünde (%0,86) ve karşılaştırma ilacı ile tedavi edilen 7.102 hastanın 85'inde (%1,20) bir MACE meydana gelmiştir. Her bir MACE bileşeninin değerlendirilmesi riskte bir artış göstermemiştir (benzer M-H RR). Hastaneye yatmayı gerektiren KY veya yeni KY başlangıcı olarak tanımlanan doğrulanmış kalp yetmezliği (KY) olayları, M-H RR'si 1,08 (%95 GA 0,68-1,7) olan, vildagliptin ile tedavi edilen 41 (%0,43) hastada ve karşılaştırma ajanı ile tedavi edilen 32 (%0,45) hastada bildirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Emilim:
Aç karnına oral olarak alınan vildagliptin, hızla emilir ve doruk plazma konsantrasyonuna 1,7. saatte ulaşır. Besinlerle birlikte alınması doruk plazma konsantrasyon düzeyine ulaşmasını geciktirerek 2,5 saate çıkarır; diğer, yandan toplam maruziyet değeri EAA (eğri altı alan) değişmez. Vildagliptinin besinlerle birlikte uygulanması C_{maks} değerini açlık durumundaki dozuna kıyasla düşürmüştür (%19). Ancak, değişimin büyüklüğü klinik olarak anlamlı olmadığından vildagliptin besinlerle birlikte ya da tek başına verilebilir. Mutlak biyoyararlanım %85'tir.

Dağılım:
Vildagliptin'in plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (%9,3) ve vildagliptin, plazma ve eritrositler arasında eşit olarak dağılır. İntravenöz uygulama sonrası kararlı durumda, vildagliptinin ortalama dağılım hacmi (V_{ss}) 71 litredir; bu durum ekstravasküler dağılımı düşündürür.

Biyotransformasyon:
Metabolizma insanlarda vildagliptinin majör eliminasyon yoludur ve dozun %69'unu kapsar. Siyano kısmının hidrolizi sonucunda oluşan temel metabolit (LAY 151) farmakolojik olarak inaktiftir ve dozun %57'sini oluşturur; bunu, amid grubunun hidroliz ürünü izler (dozun %4'ü). İnsan böbrek mikrozomları üzerinde gerçekleştirilen in vitro çalışmalardan elde edilen veriler, böbreklerin, vildagliptinin temel inaktif metaboliti LAY151'in hidrolizine katkıda bulunan en önemli organlardan biri olabileceğine işaret etmektedir. DPP-4 enziminin bulunmadığı sıçanlar üzerinde yapılan bir in vivo çalışmada, DPP-4'ün vildagliptin hidrolizine kısmen katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Vildagliptin, sitokrom P450 enzimleriyle neredeyse hiç metabolize olmaz. Bu nedenle, vildagliptinin metabolik klerensinin CYP 450 inhibitörleri ve/veya indüktörlerinden olan ilaçlardan etkilenmesi beklenmemektedir. Vildagliptinin sitokrom P450 enzimlerinin inhibisyonuna veya indüksiyonuna yol açmadığı in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle, vildagliptinin CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ya da CYP 3A4/5 ile metabolize olan diğer ilaçların metabolik klerensini etkilemesi olasılığı yoktur.

Eliminasyon:
[^{14}C] vildagliptinin oral yoldan uygulanmasını takiben, dozun yaklaşık %85'i idrarla atılır ve dozun %15'i dışkıda bulunur. Oral uygulamadan sonra dozun %23'ü, değişikliğe uğramamış vildagliptin olarak böbrekler yoluyla dışarı atılır. Sağlıklı olgularda intravenöz uygulamanın ardından, vildagliptinin total plazma ve renal klerensi, sırasıyla saatte 4 litre ve saatte 13 litredir.
İntravenöz uygulama sonrası ortalama eliminasyon yarı-ömrü, yaklaşık 2 saattir. Oral uygulamadan sonraki eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 3 saattir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:
Vildagliptinin pik plazma konsantrasyonları ve plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) değerleri, terapötik doz aralığında yaklaşık olarak dozla hemen hemen orantılı olarak yükselmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:
Vidagliptinin daha düşük terapötik dozunun (günde bir kez 50 mg) farmakokinetiğini değerlendirmek üzere, kreatinin klirensine göre tanımlanmış, farklı düzeylerde kronik böbrek yetmezliği (hafif: 50 ila <80 ml/dk, orta: 30 ila <50 ml/dk ve şiddetli: <30 ml/dk) olan hastalarla normal, kontrol deneklerin karşılaştırıldığı, çoklu dozlu, açık etiketli bir çalışma gerçekleştirilmiştir.

Hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, normal sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında vildagliptinin EAA değeri ortalama olarak sırasıyla 1,4, 1,7 ve 2 kat artmıştır. Sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda metabolit LAY151 ve BQS867'nin EAA değeri sırasıyla ortalama 1,5, 3 ve 7 kat artmıştır. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) bulunan hastalardaki sınırlı veriler vildagliptin maruziyetinin, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar ile benzer olduğuna işaret etmektedir. SDBY hastalarında LAY151 konsantrasyonları, şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalara kıyasla yaklaşık 2-3 kat daha yüksek bulunmuştur. Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekli olabilir (bkz. bölüm 4.2).

Vildagliptin hemodiyaliz ile sınırlı miktarda uzaklaştırılmıştır (dozdan 4 saat sonra başlatılan 3-4 saatlik hemodiyaliz seansında %3) .

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliğinin vildagliptinin farmakokinetik özellikleri üzerindeki etkisi, Child-Pugh skorlamasına göre hafif, orta derecede ve ileri derecede (hafif için 6, ileri derece için 12 puan aralığında) karaciğer yetmezliği olan hastalarda, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılarak incelenmiştir. Hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda tek bir vildagliptin (100 mg) dozundan sonra maruziyet azalmış (sırasıyla %20 ve %8), ileri derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise maruziyet %22 artmıştır. Vildagliptin maruziyetindeki maksimum değişiklik (azalma ya da artma) yaklaşık ~%30 dolaylarında olduğundan, klinik olarak anlamlı olmadığı kabul edilmiştir. Karaciğer hastalığının şiddetiyle, vildagliptin maruziyetindeki değişiklikler arasında korelasyon belirlenmemiştir.

Pediyatrik hastalar:
Bu hastalara ait herhangi bir farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Yaşlılar:
Sağlıklı yaşlı gönüllülerde (≥70 yaş) vildagliptinin genel maruziyeti (günde bir defa 100 mg) %32 oranında artmış ve genç sağlıklı olgularla (18-40 yaş) kıyaslandığında doruk plazma konsantrasyonunda %18 artış olmuştur. Fakat bu değişiklikler de klinik olarak anlamlı değildir. Vildagliptin tarafından DPP-4 inhibisyonu yaştan etkilenmemiştir.

Cinsiyet:
Geniş bir yaş ve vücut kitle endeksi (BMI) aralığında olan sağlıklı kadın ve erkek gönüllüler arasında, vildagliptinin farmakokinetik özellikleri açısından klinik olarak anlamlı hiçbir fark gözlenmemiştir. DPP-4'ün vildagliptin tarafından inhibisyonu cinsiyetten etkilenmez.

Irk:
Eldeki sınırlı verilere göre, ırksal farklılıklar vildagliptinin farmakokinetik özellikleri üzerinde önemli bir etki yapmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Köpeklerde, herhangi bir etkinin görülmediği 15 mg/kg'lık dozda (C_{maks} temel alındığında insandaki maruziyetin 7 katı) intrakardiyak impuls iletim gecikmeleri gözlenmiştir.

Sıçanlarda ve farelerde, akciğerde köpüksü alveoler makrofajların birikimi gözlenmiştir. Sıçanlarda herhangi bir etkinin gözlenmediği doz 25 mg/kg (EAA temel alındığında insandaki maruziyetin 5 katı), farelerde ise 750 mg/kg (insandaki maruziyetin 142 katı) olarak saptanmıştır.

Köpeklerde, özellikle yumuşak dışkı, mukoid dışkı, ishal ve yüksek dozlarda kanlı dışkı olmak üzere gastrointestinal semptomlar gözlenmiştir. Herhangi bir etkinin görülmediği düzey saptanmamıştır.

Konvansiyonel in vitro ve in vivo genotoksisite testlerinde vildagliptin mutajenik bulunmamıştır.

Sıçanlarda yapılan fertilite ve erken embriyonik gelişim çalışmasında, vildagliptine bağlı olarak fertilite, üreme performansı veya erken embriyonik gelişimde bozulma kanıtlanmamıştır. Sıçanlarda ve tavşanlarda embriyo fetal toksisite değerlendirilmemiştir. Sıçanlarda maternal vücut ağırlığı parametrelerinde azalışa bağlı olarak dalgalı kaburga (wavy ribs)'ların insidansında artış herhangi bir etkinin gözlenmediği 75 mg/kg doz ile saptanmıştır (insan maruziyetinin 10 katı).

Tavşanlarda, gelişimde gecikme göstergesi olan iskelet varyasyonları ve fetal ağırlıkta azalma, yalnızca şiddetli maternal toksisite varlığında herhangi bir etkinin gözlenmediği 50 mg/kg doz ile saptanmıştır (insandaki maruziyetin 9 katı). Sıçanlarda, doğum öncesi ve doğum sonrası gelişimle ilgili bir çalışma yapılmıştır. ≥150 mg/kg dozlarda yalnızca maternal toksisite ile ilişkili olarak bulgular gözlenmiştir; bu anormallikler, F1 jenerasyonunda motor aktivitede azalma ve vücut ağırlığında geçici bir azalmayı da içermektedir.

Sıçanlarda 2 yıl süren bir karsinojenisite çalışması yapılmıştır; bu çalışmada sıçanlara 900 mg/kg'a (önerilen en yüksek doz, insanlardaki maruziyetin yaklaşık 200 katı) kadar çıkabilen oral dozlar uygulanmıştır. Tümör insidansında vildagliptin ile ilişkilendirilebilen hiçbir artış gözlenmemiştir. 2 yıl süren bir başka karsinojenisite çalışması da fareler üzerinde gerçekleştirilmiştir; bu çalışmada farelere 1000 mg/kg'a kadar çıkabilen oral dozlar uygulanmıştır. Herhangi bir etkinin gözlenmediği 500 mg/kg (insanlardaki maruziyetin 59 katı) ve 100 mg/kg (insanlardaki maruz kalımın 16 katı) dozlarında, sırasıyla meme adenokarsinom insidansı ve hemanjiyosarkom insidansı yükselmiştir. Vildagliptin ve temel metabolitinin genotoksisite özelliğinin olmaması, tümörlerin yalnızca tek bir türde ortaya çıkması ve tümörlerin yüksek sistemik maruziyet oranlarında ortaya çıkmış olması göz önüne alındığında, farelerde tümör insidansının artmasının, insanlar için anlamlı bir riski ifade etmediği düşünülmüştür.

Sinomolgus maymunlarında yapılan 13 haftalık bir toksikoloji çalışmasında, ≥5 mg/kg/gün dozlar deri lezyonlarına yol açmıştır. Bu lezyonlar sürekli olarak ekstremitelerde (eller, ayaklar, kulaklar ve kuyruk) gözlenmiştir. 5 mg/kg/gün dozunda (100 mg dozunda insan EAA maruziyet düzeyine yaklaşık olarak eşdeğer) yalnızca kabarcıklar gözlenmiştir. Bu lezyonlar, tedavinin devam etmesine rağmen ortadan kalkmış ve histopatolojik anormalliklerle ilişkili olmadıkları saptanmıştır. ≥20 mg/kg/gün dozlarında (100 mg dozunda insan EAA maruziyet düzeyinin yaklaşık olarak 3 katına eşdeğer), histopatolojik değişikliklerle uyumlu cilt pullanmaları, cilt soyulmaları, kabuklanma ve kuyrukta yaralar gözlenmiştir. ≥80 mg/kg/gün dozlarda kuyrukta nekrotik lezyonlar gözlenmiştir. 160 mg/kg/gün doz ile tedavi edilen maymunlarda, 4 haftalık iyileşme periyodunda cilt lezyonları geri dönüşlü olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Kroskarmeloz sodyum
Polivinilprolidon K25
Laktoz anhidrat (sığır kaynaklı)
Mikrokristalin selüloz
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler
Mevcut veri bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
28, 56 ve 180 tablet içeren Al/Al blister ve karton kutu ambalaj

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş.
34394 Şişli - İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2017/44

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 20.02.2017
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
04.09.2026