

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİYATİX 50 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Vildagliptin 50.00 mg

Yardımcı maddeler:

Kroskarmeloz sodyum 16.00 mg

Yardımcı maddeler için 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.

DİYATİX, tek başına diyet ve egzersiz ile yeterli düzeyde kontrol edilemeyen ve kontrendikasyon ya da intolerans nedeniyle metforminin uygun olmadığı hastalarda monoterapi olarak kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Yetişkinlerde:

Monoterapi olarak 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.

100 miligramdan daha yüksek dozlar önerilmemektedir.

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

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 \geq 50 ml/dakika) doz ayarlaması gerekli değildir. Orta ya da ileri derecede böbrek yetmezliği ya da son dönem böbrek yetmezliği (ESRD) 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) $>$ 2,5 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, vildagliptinin 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 :

Vildagliptin, insüline gereksinimi olan hastalarda insülin yerine kullanılamaz. Vildagliptin, tip I diyabet hastalarında veya diyabetik ketoasidoz tedavisinde kullanılmamalıdır.

Böbrek yetmezliği:

Terminal dönem böbrek hastalığı (ESRD) bulunan hemodiyaliz hastalarında sınırlı deneyim bulunmaktadır. Bu nedenle, bu hastalarda vildagliptin dikkatle kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Vildagliptin, tedavi öncesinde ALT ya da AST düzeyleri normalin üst sınırının (ULN) $>$ 2,5 katı olanlar da dahil olmak üzere karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

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. Vildagliptin tedavisine başlanmadan önce hastanın başlangıçtaki değerlerinin bilinmesi amacıyla karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması gerekmektedir.

Vildagliptin 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 dönüncüye 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, vildagliptin tedavisinin kesilmesi önerilmektedir.

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

Vildagliptin tedavisinin sonlandırılması ve karaciğer fonksiyon testi (KFT) normalizasyonundan sonra vildagliptin 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.

Pankreatit:

Pazarlama sonrası deneyimde akut pankreatite dair spontan yan etkiler rapor edilmiştir. Hastalar akut pankreatitin karakteristik semptomları hakkında bilgilendirilmelidir: inatçı, ciddi karın ağrısı

Vildagliptin tedavisi sonlandırıldıktan sonra pankreatitin rezolüsyonu gözlemlenmiştir. Eğer pankreatitten şüpheleniliyorsa, vildagliptin ve diğer potansiyel şüpheli ilaçlarla tedavi sonlandırılmalıdır.

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.

Yardımcı maddeler:

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Bu değerde herhangi bir yan etki gözlenmez.

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 indüklediğinden, bu enzimlerin substratı, inhibitörü ya da indükleyicisi olan etkin maddelerle etkileşmesi olası değildir.

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.

Vildagliptinin hipoglisemik etkisi, meglitinidler ve biguanidler sınıfından oral antidiyabetik tıbbi ürünlerde olduğu gibi, aralarında tiyazidlerin, kortikosteroidlerin, tiroid ilaçlarının ve semptomimetiklerin 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):

Vildagliptin 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, vildagliptin 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:

Sıçanlarda, insan dozunun 200 katına varan dozlar kullanılarak yapılan fertilite çalışmaları, fertilitenin veya embriyonun erken dönemdeki gelişmesinin vildagliptine bağlı olarak bozulduğunu gösteren hiçbir kanıt vermemiştir. Vildagliptinin insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin çalışma yapılmamıştır.

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 hissedilen hastalar araç veya makine kullanmaktan kaçınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler**Güvenlilik profilinin özeti**

Vildagliptinin (50 mg günde bir kez, 50 mg günde iki kez ve 100 mg günde bir kez) güvenliliği ve tolerabilitesi, süreleri 12 ila >104 hafta arasında değişen faz II ve III 36 çalışmaya (3 açık etiketli çalışma dahil) katılan 11.000'in üzerindeki hastadan elde edilen veriler birleştirilerek değerlendirilmiştir. Bu birleştirilmiş analizde kullanılan çalışmalarda, vildagliptin monoterapi olarak değerlendirilmiştir. Vildagliptin almayan hastalar (tüm karşılaştırma grubu) sadece plasebo veya metformin, TZD, SU, akarboz veya insülin almıştır. Her bir endikasyon için istenmeyen ilaç etkilerinin sıklığının hesaplanmasında, en az 12 hafta süreli pivotal, kontrollü çalışmalardan oluşan bir alt kümenin güvenlilik verileri göz önünde bulundurulmuştur. Güvenlilik verileri, vildagliptini monoterapi olarak alan, günlük 50 mg (günde bir kez) veya 100 mg (günde iki kez 50 mg veya günde bir kez 100 mg) vildagliptin dozunun kullanıldığı hastalardan elde edilmiştir.

Karşılaşılan advers olayların büyük bölümü hafif şiddette ve geçici olmuş, tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir. Advers reaksiyonlar ile yaş, cinsiyet, etnik köken, maruziyet süresi ve günlük doz arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Nadir olarak (hepatit de dahil olmak üzere) karaciğerde fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir. Bu vakalarda, hastalar genelde asemptomatik seyretmiştir, klinik sekeller gözlenmemiş ve karaciğer fonksiyon testleri tedavi sonlandırıldıktan sonra normal düzeylere dönmüştür. Kontrollü monoterapi ve 24 haftaya kadar sürebilen ilave tedavi çalışmalarından elde edilen verilerde, ALT ya da AST'de ≥ 3 x normalin üst sınırı (ULN) yükselmenin (en az iki ardışık ölçümde ya da son tedavi vizitinde mevcut olarak sınıflandırılmıştır) görülme insidansı, günde bir kez 50 mg vildagliptin, günde iki kez 50 mg vildagliptin ve tüm karşılaştırma ilaçları için sırasıyla %0.2, %0.3 ve %0.2 olmuştur. Transaminazlardaki bu yükselmeler genellikle asemptomatiktir, progresif değildir ve kolestaz ve sarılıkla bağlantısızdır.

Vildagliptin ile kontrollere benzer oranda nadir anjiyoödem vakaları bildirilmiştir. Vakaların büyük çoğunluğu, vildagliptin bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE- inhibitörü) ile kombinasyon olarak uygulandığında bildirilmiştir. Olayların büyük çoğunluğu hafif şiddette olmuş ve devam eden vildagliptin tedavisi sırasında ortadan kalkmıştır.

Çift kör çalışmalarda monoterapi olarak vildagliptin uygulanan hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar, MedDRA sistem organ sınıfına ve mutlak sıklık değerine göre aşağıda listelenmiştir.

Her sistem organ sınıfı içinde advers ilaç reaksiyonları sıklıklarına göre sıralanmakta olup en sık reaksiyonlar ilk olarak belirtilmektedir. 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 (CIOMS III):

çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Monoterapi

Vildagliptinle yapılan kontrollü monoterapi çalışmalarında advers reaksiyonlar nedeniyle çalışmadan ayrılmaların genel insidansı, plasebo (%0.6) ya da komparatörlerle (%0.5) karşılaştırıldığında günde 100 mg dozlarda vildagliptin (%0.3) ile tedavi edilmiş hastalar için daha yüksek olmamıştır.

Karşılaştırmalı ve kontrollü monoterapi çalışmalarında, günde 100 mg vildagliptin ile tedavi edilen hastalarda hipoglisemi yaygın değildir ve görülme oranı %0.4 (1855'de 7) olmuştur; diğer yandan, aktif komparatör ya da plasebo ile tedavi edilen gruplarda bu oran %0.2'dir (1082'de 2). Ciddi ya da şiddetli herhangi bir olay bildirilmemiştir.

Klinik çalışmalarda, günde 100 mg vildagliptin monoterapisi uygulanan hastalarda, başlangıca göre vücut ağırlığında değişiklik gözlenmemiştir (vildagliptin ve plasebo için sırasıyla -0.3 kg ve -1.3 kg).

Çift kör çalışmalarda monoterapi olarak günde 100 mg vildagliptin almış hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar (N=1855):

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok seyrek: Üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipoglisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Periferik ödem

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Konstipasyon

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji

2 yıl kadar süren klinik çalışmalarda, vildagliptin monoterapisi ile güvenlik sinyalleri veya öngörülme riskler gözlenmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyim:

Aşağıdaki istenmeyen etkiler vildagliptin ile pazarlama sonrası deneyimden spontan vaka raporları ve literatür olguları yoluyla toplanmıştır. Bu etkiler belirli olmayan büyüklükteki bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edildiğinden, sıklıklarını tahmin etmek mümkün olamamaktadır. Bu nedenle, “sıklığı bilinmeyen” şeklinde kategorize edilmiştir.

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatit (İlacın kesilmesi ile geri dönen), anormal karaciğer fonksiyon testleri (İlacın kesilmesi ile geri dönen)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Ürtiker, kabarcıklar ya da ekfoliyatif cilt lezyonu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Miyalji

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:

Her tedavi grubunda 7-14 deneğin yer aldığı sağlıklı deneklere, art arda 10 güne varan süreler boyunca günde bir defa 25, 50, 100, 200, 400, ve 600 mg vildagliptin verilmiştir. Günde 200 mg'a kadar olan dozlar iyi tolere edilmiş; 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 miyogloblin 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 uzaklaştırılmaz. 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

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

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.

Vildagliptin, inkretin hormonların endojen düzeylerini yükselterek beta hücrelerinin glukoz duyarlılığını artırır; bu da glukoz 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 uyarır veya glukoz düzeylerini düşürmez.

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

Hiperglisemi sırasında inkretin hormon düzeylerinin yükselmesine bağlı olarak insülin/glukagon oranındaki 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.

Tip 2 diyabeti olan 15000'den fazla hasta 2 yıldan daha uzun süren çift kör plasebo veya aktif-kontrollü klinik çalışmalara katılmıştır. Bu çalışmalarda, vildagliptin 9000'den fazla hastaya günde bir kez 50 mg, günde iki kez 50 mg veya günde bir kez 100 mg'lık dozlarda uygulanmıştır. 5000'den fazla erkek ve 4000'den fazla kadın hasta günde bir kez vildagliptin 50 mg veya 100 mg almıştır. Günde bir kez 50 mg veya 100 mg vildagliptin alan 1900'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, glisemik kontrolde iyileşme sağlamıştır; bu durum çalışma son noktasında, HbA_{1C} düzeylerinde başlangıca göre klinik olarak anlamlı düşüşlerin ölçülmesiyle ortaya konulmuştur (bkz. Tablo1).

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 eşit etkililik değerine ulaşamamıştır. 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 -%1.20, 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 non-inferiority saptanmamıştır. Hipoglisemik olaylarla ilişki oranının vildagliptin ile (%0.7), gliklazid (%1.7) kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür.

24 haftalık çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, günde bir kez 50 mg vildagliptin kullanımında şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ortalama % 7.7 olan başlangıç HbA_{1c} değeri, % -0,88 ve orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ortalama % 7.9 olan başlangıç değeri, % -0.74 oranında azalmıştır. Vildagliptin plasebo ile karşılaştırıldığında HbA_{1c} değerini plaseboya göre anlamlı düşürdüğü saptanmıştır.(plasebo grubundaki orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda azalma, aynı ortalama başlangıç değerlerinde sırasıyla %-0.21- ve %-0.32- şeklindedir.).

Tablo 1: Plasebo kontrollü monoterapi 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 GA)
Çalışma 2301: Günde bir kez vildagliptin 50 mg (N=104)	8.2	-0.8	-0.5* (-0.8, -0.1)
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

GA: Güven aralığı

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 fonksiyonu (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.

Plasebo ile karşılaştırıldığında vildagliptin HbA1c'yi, ortalama %7.8'lik başlangıç değerinden anlamlı oranda düşürmüştür (%0.6 fark). Genel popülasyonda hipoglisemi insidansı vildagliptin ve plasebo gruplarında sırasıyla %4.7 ve %5.6 olmuştur.

En uzun iki yılın üzerinde süren 25 adet faz III klinik çalışmadan, bağımsız ve prospektif olarak kararlaştırılmış kardiyovasküler olayların bir meta analizi gerçekleştirilmiştir. Bu meta analizde, vildagliptin ile tedavi edilen tip 2 diyabetli 8956 hasta yer almıştır ve analiz vildagliptin tedavisinin kardiyovasküler riskte artış ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Kararlaştırılan Kardiyovasküler (KSV) olayların [akut koroner sendrom (AKS), inme veya KSV ölüm] birleşik sonlanım noktası, kombine aktif ve plasebo komparatörleri ile karşılaştırıldığında vildagliptin için benzerdir. [Mantel– Haenszel risk oranı 0.84 (%95 güven aralığı 0.63-1.12)] vildagliptinin kardiyovasküler güvenliğini desteklemektedir. Toplamda vildagliptin grubunda 8956 hastanın 99'u, karşılaştırma grubunda ise 6061 hastanın 91'i bir olay bildirmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Emilim:

Aç karına oral olarak alınan vildagliptin, hızla emilir ve doruk plazma konsantrasyonuna 1.7nci 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 ekstrasvasküler 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:

[¹⁴C] 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:

Vildagliptin, %85 mutlak oral biyoyararlanım ile hızla emilir.

Vildagliptinin doruk 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:

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'nin EAA değeri sırasıyla 1.6, 3.2 ve 7.3 kat ve BQS867'nin EAA değeri sırasıyla 1.4, 2.7 ve 7.3 kat artmıştır. Son dönem böbrek yetmezliği (ESRD) bulunan hastalardaki sınırlı veriler vildagliptin maruziyetinin, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar ile benzer olduğuna işaret etmektedir. ESRD 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.

İrk:

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 karsinogenesis 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 karsinogenesis 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 genotoksikite 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
Dikalsiyum fosfat anhidrat
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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Adresi : İstinye Mahallesi, Balabandere Caddesi, No:14
34460 Sarıyer/İstanbul
Tel No : 0 212 362 18 00
Faks No : 0 212 362 17 38

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