

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI:

GALVUS 50 mg Tablet

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Vildagliptin 50 mg

Yardımcı maddeler:

Susuz laktoz 47.82 mg

Sodyum nişasta glikolat 4.0 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz ila açık sarımsı renkte, bir yüzünde "NVR", diğer yüzünde "FB" yazılı olan, yuvarlak 8 mm çapında tabletler.

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

Galvus, Tip II 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 tiazolidinedionun uygun olduğu hastalarda bir tiazolidinedion (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.

GALVUS, ayrıca diyabeti tek başına diyet ve egzersiz ile yeterli düzeyde kontrol edilemeyen T2DM hastalarında metformin ile birlikte başlangıç tedavisi olarak endikedir.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Erişkinlerde monoterapi olarak, metformin ile ikili kombinasyon halinde, tiazolidinedion 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 defa 50 mg vildagliptinden daha etkili değildir.

100 miligramdan daha yüksek dozlar önerilmemektedir.

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

Uygulama sıklığı ve süresi:

GALVUS 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:

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

GALVUS, yemeklerle birlikte ya da ayrı olarak uygulanabilir (ayrıca bkz. bölüm 5.2).

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:

GALVUS, 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, GALVUS'un 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılması önerilmez

Geriyatrik popülasyon:

GALVUS 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

GALVUS, 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 :

GALVUS, insüline gereksinimi olan hastalarda insülin yerine kullanılamaz. GALVUS, 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 GALVUS dikkatle kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

GALVUS, 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. GALVUS tedavisine başlanmadan önce hastanın başlangıçtaki değerlerinin bilinmesi amacıyla karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması gerekmektedir. GALVUS 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, GALVUS tedavisinin kesilmesi önerilmektedir.

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

GALVUS tedavisinin sonlandırılması ve karaciğer fonksiyon testi (KFT) normalizasyonundan sonra GALVUS tedavisi yeniden başlatılmamalıdır.

Kalp yetmezliği :

Faydaları, potansiyel risklere ağır basmadığı sürece vildagliptin genellikle NYHA sınıf III düzeyindeki hastalarda önerilmemektedir: NYHA fonksiyonel sınıf I-III düzeyindeki hastalar ile gerçekleştirilen bir vildagliptin klinik çalışmasında, plasebo karşısında vildagliptin tedavisinin sol ventriküler fonksiyonda değişiklik ya da mevcut KKY'de kötüleşme ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. NYHA fonksiyonel sınıf III düzeyindeki hastalarda bildirilen kardiyak advers olayların oranları, vildagliptin ile tedavi edilenlerde plaseboya göre hafif

oranda daha yüksek olmuştur, ancak başlangıçta, plasebo kolu lehine olan KV riskteki dengesizlik ve NYHA sınıf III alt grubundaki düşük hasta sayısı, kesin sonuçlara varılmasını engellemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

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

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.

Yardımcı maddeler:

Tabletler laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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.

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.

Vildagliptinin hipoglisemik etkisi, sülfonilüreler, 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):

GALVUS 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, GALVUS gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Vildagliptinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, vildagliptinin sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da GALVUS tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve GALVUS tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. GALVUS emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite:

Sıçanlarda, insan dozunun 200 katına varan dozlar kullanılarak yapılan fertilite çalışmaları, fertilitenin veya embriyonun erken dönemdeki gelişmesinin Vildagliptin'e bağlı olarak bozulduğunu gösteren hiçbir kanıt vermemiştir. GALVUS'un insanlar üzerindeki üreme yeteneğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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 verileri, kontrol gruplarına yer vererek yapılan ve 12 haftadan daha uzun süre devam eden çalışmalarda, günde 50 mg (günde bir kez) ya da 100 mg (günde iki kez 50'şer mg ya da günde bir kez 100 mg) vildagliptine maruz kalan 3.784 hastadan (vildagliptin 2.264 hastaya monoterapi olarak, 1.520 hastaya da başka bir ajanla kombinasyon halinde verilmiştir) derlenmiştir. 2.682 hasta günde 100 mg vildagliptin (günde iki kez 50'şer mg ya da günde bir kez 100 mg) ile, 1.102 hasta da günde 50 mg vildagliptin ile tedavi 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 ≥ 2.5 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 ya da ilave kombinasyon tedavisi içinde GALVUS uygulanan hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfına ve mutlak sıklık değerine göre aşağıda listelenmiştir.

Advers reaksiyonların sıklığı; çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmeyen (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmıştır. İstenmeyen etkiler, her sıklık grubu içinde azalan ciddilik derecesine göre sıralanmıştır.

Metformin ile kombinasyon

Günde 100 mg vildagliptin ve metformin kombinasyonu ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, günde 100 mg vildagliptin + metformin ya da plasebo + metformin gruplarında advers reaksiyon nedeniyle çalışmadan ayrılan hiçbir hasta olmamıştır.

Klinik çalışmalarda hipoglisemi insidansı metformin ile kombinasyon halinde, günde 100 mg vildagliptin alan hastalarda hipoglisemi yaygın (%1), plasebo + metformin alan hastalarda ise yaygın olmayan (%0.4) şeklinde bildirilmiştir. Vildagliptin kollarında şiddetli hipoglisemik olay bildirilmemiştir.

Klinik çalışmalarda, metformin tedavisine günde 100 mg vildagliptin eklendiğinde, vücut ağırlığında başlangıca göre değişiklik olmamıştır (vildagliptin ve plasebo için sırasıyla +0.2 kg ve -1.0 kg).

Çift-kör çalışmalarda, metformin ile kombinasyon halinde günde 100 mg GALVUS alan hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar (N=208):

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Titreme, baş ağrısı, sersemlik

Yaygın olmayan: Yorgunluk

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Mide bulantısı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipoglisemi

2 yıldan daha uzun süren klinik çalışmalarda, vildagliptin metformin tedavisine eklendiğinde ilave güvenlik sinyalleri veya öngörülemeyen riskler gözlenmemiştir.

Sülfonilüre ile kombinasyon

Vildagliptin 50 mg ve bir sülfonilüre kombinasyonu ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, advers reaksiyonlar nedeniyle çalışmadan ayrılma insidansı, plasebo + sülfonilüre tedavi grubunda %0'ken, vildagliptin 50 mg + sülfonilüre grubunda %0.6 olmuştur.

Klinik çalışmalarda, günde 50 mg vildagliptine glimepirid eklendiğinde, hipoglisemi insidansı %1.2 olurken, bu değer plasebo + glimepirid için 0.6 olmuştur. Vildagliptin kollarında şiddetli hipoglisemik olay bildirilmemiştir.

Klinik çalışmalarda, glimepiride günde bir defa 50 mg vildagliptin eklendiğinde, vücut ağırlığında başlangıca göre değişiklik olmamıştır (vildagliptin ve plasebo için sırasıyla -0.1 kg ve -0.4 kg).

Çift-kör çalışmalarda bir sülfonilüre ile kombinasyon halinde 50 mg GALVUS alan hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar (N=170) :

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok seyrek: Nazofarenjit

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Titreme, baş ağrısı, sersemlik, asteni

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Konstipasyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipoglisemi

Deri ve Derialtı Doku Hastalıkları

Yaygın: Hiperhidroz

Tiazolidinedion ile kombinasyon

Vildagliptin 100 mg/gün + bir tiazolidinedion ile yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda, vildagliptin 100 mg/gün + tiazolidinedion ya da plasebo + tiazolidinedion tedavi gruplarında advers reaksiyonlar nedeniyle çalışmadan çekilme bildirilmemiştir.

Klinik çalışmalarda vildagliptin + pioglitazon alan hastalarda hipoglisemi insidansı yaygın olmayan (%0.6) şeklinde iken plasebo + pioglitazon alan hastalarda yaygın (%1.9) saptanmıştır. Vildagliptin kollarında hiçbir şiddetli hipoglisemik olay bildirilmemiştir.

Pioglitazon ile kombinasyon çalışmasında, plaseboya kıyasla vücut ağırlığındaki değişiklik günde bir kez 50 mg vildagliptin ve günde iki kez 50 mg vildagliptin ile sırasıyla +0.1 ve +1.3 kg olarak saptanmıştır.

Maksimum doz pioglitazon (günde bir kez 45 mg) tedavisine vildagliptin eklendiğinde, periferik ödem insidansı, günde bir kez 50 mg vildagliptin ile %8.2, günde iki kez 50 mg vildagliptin ile %7.0, tek başına pioglitazon kullanımında ise %2.5 saptanmıştır. Diğer yandan, daha önce ilaç kullanmamış olan hastalarda ikili başlangıç tedavisi olarak pioglitazon ile vildagliptin birlikte kullanıldığında ödem insidansı, tek başına pioglitazon kullanımına kıyasla daha düşük olmuştur (günde bir kez 50 mg için %3.5, günde iki kez 50 mg için %6.1 karşısında pioglitazon 30 mg için %9.3)

Çift kör çalışmalarda bir tiazolidinedion ile kombinasyon halinde günde 100 mg Galvus alan hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar (N=158):

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: Kilo artışı

Yaygın olmayan: Hipoglisemi

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, asteni

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Periferik ödem

Monoterapi

Ayrıca vildagliptinle yapılan kontrollü monoterapi çalışmalarında advers reaksiyonlar nedeniyle çalışmadan ayrılmanın 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 komparator 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 Galvus almış hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar (N=1855):

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok seyrek: Üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Hipoglisemi

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Sersemlik

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Periferik ödem

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Kabızlık

İskelet-kas ve bağ doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Artralji

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

Metformin ve sülfonilüre ile kombinasyon

Vildagliptin + metformin + glimepirid tedavi grubunda advers reaksiyonlar nedeniyle çalışmadan ayrılan hasta olmamışken bu oran plasebo + metformin + glimepirid tedavi grubunda %0.6 olmuştur.

Hipoglisemi insidansı her iki tedavi grubunda yaygın bulunmuştur (vildagliptin + metformin + glimepirid için %5.1 karşısında plasebo + metformin + glimepirid grubu için %1.9).

Vildagliptin grubunda bir şiddetli hipoglisemik olay bildirilmiştir.

Çalışmanın sonunda, ortalama vücut ağırlığı üzerindeki etkinin nötr olduğu görülmüştür (vildagliptin grubunda +0.6 kg ve plasebo grubunda -0.1 kg).

Metformin ve bir sülfonilüre ile kombinasyon halinde günde iki kez Galvus 50 mg alan hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar (N=157):

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipoglisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik, titreme

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Hiperhidroz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni

İnsülin ile kombinasyon

Eşzamanlı metforminli ya da metforminsiz, insülin ile kombinasyon olarak günde iki kez 50 mg vildagliptinin kullanıldığı kontrollü klinik çalışmalarda, advers olaylar nedeniyle çalışmalardan ayrılmaların genel insidansı, vildagliptin tedavi grubunda %0.3 iken plasebo grubunda çalışmadan ayrılan hasta olmamıştır.

Hipoglisemi insidansı iki tedavi grubunda da benzer bulunmuştur (vildagliptin grubunda %14.0 iken plasebo grubunda %16.4). Vildagliptin grubunda 2 hasta, plasebo grubunda 6 hasta şiddetli hipoglisemik olay bildirmiştir.

Çalışmanın sonunda ortalama vücut ağırlığı üzerindeki etkinin nötr olduğu belirlenmiştir (başlangıca göre değişiklik vildagliptin grubunda +0.6 kg iken plasebo grubunda herhangi bir değişiklik olmamıştır).

Çift kör çalışmalarda insülin ile kombinasyon halinde (metformin ile ya da metforminsiz) günde 100 mg Galvus alan hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar (N=371):

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Kan şekeri düşüş

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, üşüme hissi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, gastroözofageal reflü hastalığı

Yaygın olmayan: İshal, flatulans

Pazarlama sonrası deneyim:

Pazarlama sonrası deneyim süresince aşağıdaki ilave istenmeyen etkiler rapor edilmiştir :

- İlacın kesilmesi ile geri dönen nadir hepatit vakaları ve anormal karaciğer fonksiyon testleri olan vakalar* (bkz bölüm 4.4).
- (sıklığı bilinmeyen*) ürtiker, pankreatit, lokalize büllöz veya ekfoliyatif deri lezyonları

*Bu reaksiyonlar, belirli olmayan büyüklükteki bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edildiğinden, güvenilir bir şekilde sıklıklarını tahmin etmek mümkün olamamaktadır. Bu nedenle, “sıklığı bilinmeyen” şeklinde kategorize edilmiştir.

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, ard arda 10 güne varan süreler boyunca günde bir defa 25, 50, 100, 200, 400, ve 600 mg GALVUS verilmiştir. Günde 200 mg'a kadar olan dozlar iyi tolere edilmiş; Olası doz aşımı semptomları hakkındaki bilgiler, 10 gün boyunca GALVUS 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 uzaklaştırılmaz. Diğer yandan, temel hidroliz metaboliti (LAY 151) hemodiyalizle vücuttan uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: 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 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 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 ya da metformin veya bir sülfonilüre veya bir tiazolidinedion 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 1).

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 bir çalışmada, metformin tedavisi ile (günlük ortalama doz: 2020 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 %-1.0 olarak belirlenmiştir. Başlangıç değeri ortalama >%9 olan HbA_{1c} düzeylerinde gözlenen ortalama düşüşler her iki grupta da daha fazla olmuştur. (%-1.5) 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: 1894 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 (LAF237A2338), metformin tedavisi ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda tedaviye eklenen vildagliptin (günde iki kez 50 mg) ile gliklazid (320 mg/güne kadar, 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 elde edilmiştir. Vildagliptin ile vücut ağırlığı değişikliği +0.1 kg iken, gliklazid ile +1.4 kg'lık bir kilo artışı gözlenmiştir. Hipoglisemik olay yaşayan hastaların sayısı her iki tedavi grubunda da benzer bulunmuş olmakla birlikte iki veya daha fazla hipoglisemik olay yaşayan hasta sayısı gliklazid artı metformin grubunda (% 0.8) vildagliptin artı metformin grubundakinden (% 0.2) daha yüksek bulunmuştur.

24 haftalık bir çalışmada (LMF237A2302) 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/1,000 mg vildagliptin/metformin ile % -1.82, günde iki kez 50 mg/500 mg vildagliptin/metformin ile % -1.61, günde iki kez 1,000 mg metformin ile -%1.36 ve günde iki kez 50 mg vildagliptin ile -%1.09 oranında azalmıştır. Başlangıç HbA_{1c} değeri ≥% 10.0 olan hastalarda daha fazla HbA_{1c} azalması gözlenmiştir. Vücut ağırlığında tüm gruplarda her iki vildagliptin/metformin kombinasyonu ile ortalama -1.2 kg'lık bir azalma saptanmıştır. Hipoglisemi insidansı tedavi grupları arasında benzer bulunmuştur (vildagliptin/metformin kombinasyonları ile % 0 ve her bir monoterapi ile % 0.7).

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.).

Metformin (≥ 1500 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 1: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 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 | | | |
| Ek tedavi / Kombinasyon çalışmaları | | | |
| Çalışma 2303: günde iki kez 50 mg Vildagliptin + metformin (N= 143) | 8.4 | -0.9 | -1.1* (-1.4,-0.8) |

| | | | |
|--|-----|------|--------------------|
| Çalışma 2305: günde bir kez 50 mg Vildagliptin + glimepirid (N=132) | 8.5 | -0.6 | -0.6* (-0.9, -0.4) |
| Çalışma 2304: günde iki kez 50 mg Vildagliptin + pioglitazon (N=136) | 8.7 | -1.0 | -0.7* (-0.9, -0.4) |
| Çalışma 23135: Günde iki kez Vildagliptin 50 mg + insülin | 8.8 | -0.8 | -0.7* (-0.9, -0.5) |
| Çalışma 23152: 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 | | | |

Tip2 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 KSV olayların [akut koroner sendrom (AKS), geçici iskemik atak (infarktüs kanıtının görüntülenmesi ile), 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 güvenliliğini desteklemektedir. Toplamda vildagliptin grubunda 8956 hastanın 99'u, karşılaştırma grubunda ise 6061 hastanın 91'i bir olay bildirmiştir.

5.2.Farmakokinetik 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 GALVUS 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:

Vildagliptinin C_{maks} değeri 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 gönüllülerde ve son dönem böbrek yetmezliği (ESRD) bulunan hemodiyaliz hastalarında, normal böbrek fonksiyonuna sahip gönüllülerle karşılaştırıldığında vildagliptine sistemik maruziyet artmıştır (C_{maks} %8 ila %66; EAA %32 ila %134). İnaktif metabolite (LAY151) maruziyet böbrek yetmezliğinin şiddetinin artmasıyla yükselmiştir (EAA 1.6 ila 6.7 kat). Vildagliptine maruziyetteki değişikliklerle böbrek yetmezliğinin şiddeti arasında bir korelasyon bulunmamıştır; diğer yandan inaktif metabolite maruziyetteki değişikliklerle korelasyon mevcuttur. Vildagliptinin eliminasyon yarı ömrü böbrek yetmezliğinden etkilenmemiştir. Hafif şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekli değildir. Orta ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ya da son dönem böbrek yetmezliği (ESRD) bulunan hemodiyaliz hastalarında önerilen vildagliptin dozu günde bir kez 50 mg'dır (bkz. bölüm 4.2).

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 fertilité ve erken embriyonik gelişim çalışmasında, vildagliptine bağlı olarak fertilité, 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 feotal 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

Susuz laktoz
Mikrokristalin selüloz
Sodyum nişasta glikolat
Magnezyum stearat.

6.2.Geçimsizlikler

Mevcut veri bulunmamaktadır.

6.3.Raf ömrü

36 ay.

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden koruyunuz.
Orijinal ambalajı içerisinde saklayınız.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

Alu/Alu blister ambalajlarda sunulmaktadır.
Ambalaj büyüklüğü: 28 Tablet, 56 Tablet ve 180 Tablet

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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri
34912 Kurtköy – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

129/48

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.12.2009

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

.....