

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vildagliptin STADA 50 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 45 mg vedetöntä laktoosia ja 0,20 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai vaaleankellertävä, pyöreä, litteäpintainen, viistoreunainen tabletti, jonka halkaisija on $8,0 \pm 0,2$ mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vildagliptin Stada on tarkoitettu tyypin 2 diabetes mellituksen hoitoon aikuisilla:

Monoterapiana

- potilaille, joiden sokeritasapainoa ei saada riittävästi hallintaan ruokavaliolla ja liikunnalla ja jotka eivät siedä metformiinia tai joille metformiini on vasta-aiheinen.

Suun kautta otettavana kaksoishoitona yhdistettynä

- metformiiniin potilaille, joiden sokeritasapainoa ei saada riittävästi hallintaan huolimatta suurimmasta siedetystä metformiiniannoksesta ainoana lääkkeenä
- sulfonyyliureaan potilaille, joiden sokeritasapainoa ei saada riittävästi hallintaan huolimatta suurimmasta siedetystä sulfonyyliurea-annoksesta ja jotka eivät siedä metformiinia tai joille metformiini on vasta-aiheinen
- tiatsolidiinidioniin potilaille, joiden sokeritasapainoa ei saada riittävästi hallintaan ja joille tiatsolidiinidionin käyttö on tarkoituksenmukaista.

Kolmen suun kautta otettavan lääkkeen yhdistelmähoidossa

- sulfonyyliurean ja metformiinin kanssa, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja näiden kahden lääkevalmisteen yhdistelmähoidolla.

Vildagliptin Stada on tarkoitettu käytettäväksi myös yhdessä insuliinin kanssa (metformiinin kanssa tai ilman sitä), kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja vakaalla insuliiniannoksella.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Monoterapiana, yhdistettynä metformiiniin, yhdistettynä tiatsolidiinidioniin, yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan tai yhdistettynä insuliiniin (metformiinin kanssa tai ilman), suositeltu vuorokausiannos on 100 mg vildagliptiinia, joka otetaan yhtenä 50 mg:n annoksena aamulla ja yhtenä 50 mg:n annoksena illalla.

Kaksoishoidossa yhdistettynä sulfonyyliureaan vildagliptiinin suositeltu annos on 50 mg kerran vuorokaudessa aamuisin. Tässä potilasryhmässä vildagliptiinin 100 mg:n vuorokausiannos ei ollut tehokkaampi kuin kerran vuorokaudessa otettu 50 mg:n vildagliptiiniannos.

Sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä voidaan harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi yhdistelmähoidossa sulfonyyliurean kanssa.

Yli 100 mg:n annoksia ei suositella.

Jos potilas unohtaa yhden Vildagliptin Stada -annoksen, hänen on otettava se heti muistaessaan asian. Kaksinkertaista annosta ei saa ottaa samana päivänä.

Vildagliptiinin turvallisuutta ja tehoa kolmen suun kautta otettavan lääkkeen yhdistelmähoidossa metformiinin ja tiatsolidiinidionin kanssa ei ole vahvistettu.

Lisätiedot erityisryhmistä

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. myös kohdat 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievässä munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma ≥ 50 ml/min). Kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastaville potilaille suositeltu Vildagliptin Stada -annos on 50 mg kerran vuorokaudessa (ks. myös kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Vildagliptin Stada -valmistetta ei tulisi käyttää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, mukaan lukien ne potilaat, joiden alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) on ennen hoidon aloittamista 3 kertaa yli viitearvojen ylärajan (ULN, upper limit of normal) (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Vildagliptin Stada -valmisteen käyttöä lapsille ja nuorille (< 18-vuotiaat) ei suositella. Vildagliptin Stada -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten (< 18-vuotiaat) hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. myös kohta 5.1).

Antotapa

Suun kautta

Vildagliptin Stada voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. myös kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Vildagliptiini ei korvaa insuliinia tarvitsevien potilaiden insuliinihoitoa. Vildagliptiinia ei tulisi käyttää tyyppin 1 diabetesta sairastavien potilaiden eikä diabeettisen ketoasidoosin hoidossa.

Munuaisten vajaatoiminta

Loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavien ja hemodialyysipotilaiden hoidosta on vähän kokemusta. Vildagliptiinia tulisi käyttää varoen näiden potilaiden hoidossa (ks. myös kohdat 4.2, 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Vildagliptiinia ei tulisi käyttää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, mukaan lukien ne potilaat, joiden ALAT- tai ASAT-arvo on ennen hoidon aloittamista 3 kertaa yli viitearvojen ylärajan (ks. myös kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksaentsyymien seuranta

Harvinaisia maksan toiminnan häiriöitä (mukaan lukien hepatiitti) on raportoitu. Näissä tapauksissa potilaat olivat yleensä oireettomia eikä kliinisiä jälkiseurauksia ilmennyt. Maksan toimintakokeiden tulokset palautuivat normaaleiksi hoidon keskeyttämisen jälkeen. Ennen vildagliptiinihoidon aloittamista tulee ottaa maksan toimintakokeet potilaan maksan toiminnan selvittämiseksi. Maksan toimintaa tulee seurata vildagliptiinihoidon aikana kolmen kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä ajoittain sen jälkeen. Jos potilaan transaminaasiarvot suurenevat, hänen tilaansa on seurattava toisen maksan toimintakokeen avulla löydöksen varmistamiseksi ja tilaa on sen jälkeen seurattava usein tehtävillä maksan toimintakokeilla siihen saakka, kunnes poikkeavuus(det) palautuu(uvat) normaal(e)iksi. Jos potilaan ASAT- tai ALAT-arvo suurenee kolminkertaiseksi viitearvojen ylärajaan nähden tai suuremmaksi, suositellaan vildagliptiinihoidon lopettamista.

Potilaiden, joille kehittyy keltaisuutta tai muita maksan toiminnan häiriöön viittaavia merkkejä, tulee keskeyttää vildagliptiinin käyttö.

Vildagliptiinihoidon ei tule aloittaa uudelleen vildagliptiinihoidon lopettamisen ja maksan toimintakokeiden tulosten normalisoitumisen jälkeen.

Sydämen vajaatoiminta

Vildagliptiinihoidon ei liittynyt vasemman kammion toiminnan muutoksia tai sydämen kongestiivisen vajaatoiminnan pahenemista plaseboon verrattuna kliinisessä tutkimuksessa NYHA-luokkien I–III potilailla. Kliininen kokemus vildagliptiinihoidon vaikutuksista NYHA toiminnallisen luokan III potilailla on edelleen rajallista ja tulosten perusteella ei voida tehdä varmoja johtopäätöksiä (ks. kohta 5.1).

Vildagliptiinin käytöstä NYHA-luokan IV potilaille kliinisissä tutkimuksissa ei ole kokemusta eikä valmisteen käyttöä näiden potilaiden hoitoon sen vuoksi suositella.

Ihomuutokset

Ei-kliinisissä toksisuustutkimuksissa ilmoitettiin apinoiden raajoissa esiintyneen ihovaurioita, kuten rakkuloita ja haavaumia (ks. kohta 5.3). Vaikka iholeesioiden esiintyvyyden ei havaittu suurentuvan kliinisissä tutkimuksissa, oli tieto potilaista, joilla oli diabeettisia ihokomplikaatioita, vähäistä. Lisäksi markkinoille tulon jälkeen on raportoitu rakkulaisia ja hilseileviä iholeesioita. Sen vuoksi suositellaan diabetespotilaiden hoitoon liittyvää rutiiniluonteista ihomuutosten, kuten rakkuloiden ja haavaumien muodostumisen, seuraamista.

Akuutti haimatulehdus

Vildagliptiinihoidon on yhdistetty akuutin haimatulehduksen riski. Potilaille pitää kertoa akuutin haimatulehduksen tyypillisistä oireista.

Jos haimatulehdusta epäillään, tulee vildagliptiinin käyttö lopettaa. Vildagliptiinihoidon ei tule aloittaa uudestaan, mikäli epäily akuutista haimatulehduksesta vahvistuu. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on aikaisemmin ollut akuutti haimatulehdus.

Hypoglykemia

Sulfonyyliureoiden tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa. Potilailla, jotka saavat vildagliptiinia yhdessä sulfonyyliurean kanssa, voi olla hypoglykemiariski. Tästä syystä sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä voidaan harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi.

Apuaineet

Vildagliptin Stada sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Vildagliptin Stada sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutusten todennäköisyys samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden kanssa on vildagliptiinihoidossa vähäinen. Koska vildagliptiini ei ole sytokromi P (CYP) 450 -entsyymin substraatti eikä se estä eikä indusoi CYP 450 -entsyymejä, sillä ei todennäköisesti ole yhteisvaikutuksia sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat näiden entsyymien substraatteja, estäjiä tai indusojia.

Yhdistelmähoito pioglitatsonin, metformiinin ja glyburidin kanssa

Näiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa tehtyjen tutkimusten tulokset eivät ole viitanneet kliinisesti merkittäviin farmakokineettisiin yhteisvaikutuksiin.

Digoksiini (Pgp:n substraatti), varfariini (CYP 2C9-substraatti)

Terveillä koehenkilöillä tehdyt kliiniset tutkimukset eivät ole viitanneet kliinisesti merkittäviin farmakokineettisiin yhteisvaikutuksiin. Tätä ei ole kuitenkaan tutkittu kohderyhmässä.

Yhdistelmähoito amlodipiinin, ramipriilin, valsartaanin tai simvastatiinin kanssa

Lääkkeiden yhteisvaikutuksia terveissä koehenkilöissä on tutkittu amlodipiinin, ramipriilin, valsartaanin ja simvastatiinin kanssa. Näissä tutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia samanaikaisen vildagliptiinin annon yhteydessä.

Yhdistelmähoito angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjien (ACE:n estäjien) kanssa

Angioedeeman riski saattaa olla suurentunut potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti ACE:n estäjiä (ks. kohta 4.8).

Tietyt lääkeaineet, kuten tiatsidit, kortikosteroidit, kilpirauhaslääkkeet ja sympatomimeetit, saattavat heikentää vildagliptiinin, kuten muidenkin suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden, hypoglykeemistä vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vildagliptiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole olemassa riittävästi tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurten annosten yhteydessä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Koska valmisteen käytöstä ihmisillä ei ole tietoja, vildagliptiinia ei pitäisi käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö vildagliptiini ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että vildagliptiini erittyy maitoon. Vildagliptiinia ei saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Vildagliptiinilla ei ole tehty tutkimuksia lääkkeen vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Potilaiden, joilla ilmenee hättävänä heitehuimausta, on vältettävä ajamista ja koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Turvallisuustiedot kattavat 3 784 potilasta, jotka saivat vähintään 12 viikkoa kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa vildagliptiinia joko 50 mg:n (kerran vuorokaudessa) tai 100 mg:n (50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 100 mg kerran vuorokaudessa) vuorokausiannoksina. Näistä potilaista 2 264 sai vildagliptiinia monoterapiana ja 1 520 potilasta sai vildagliptiinia yhdistelmänä toisen lääkevalmisteen kanssa. Potilaista 2 682 sai 100 mg vildagliptiinia vuorokaudessa (joko 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 100 mg kerran vuorokaudessa) ja 1 102 potilasta sai 50 mg vildagliptiinia kerran vuorokaudessa.

Suurin osa näissä tutkimuksissa ilmenneistä hättävistä vaikutuksista oli lieviä ja ohimeneviä eivätkä ne vaatineet hoidon keskeyttämistä. Haittavaikutusten ja iän, rodun, altistuksen keston tai vuorokausiannoksen välillä ei havaittu yhteyttä.

Harvinaisia maksan toiminnan häiriöitä (mukaan lukien hepatiitti) on raportoitu. Näissä tapauksissa potilaat olivat yleensä oireettomia eikä kliinisiä jälkiseurauksia ilmennyt. Maksan toiminta palautui normaaliksi hoidon keskeyttämisen jälkeen. ALAT- tai ASAT-arvojen suurenemista vähintään kolme kertaa yli viitearvojen ylärajan (suurentuneet arvot vähintään kahdella peräkkäisellä mittauskerralla tai viimeisellä hoidon aikaisella tutkimuskäynnillä tehdyn määrityksen yhteydessä) ilmeni enintään 24 viikkoa kestäneissä kontrolloiduissa monoterapia- ja lisälääkitystutkimuksissa 0,2 %:lla vildagliptiinia 50 mg kerran vuorokaudessa saaneista, 0,3 %:lla vildagliptiinia 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 0,2 %:lla vertailuvalmisteita saaneista. Nämä transaminaasiarvojen nousut eivät yleensä aiheuttaneet oireita, eivätkä ne olleet luonteeltaan eteneviä. Nihin ei myöskään liittynyt kolestaasia eikä keltaisuutta.

Angioedeemaa on ilmoitettu vildagliptiinin käytön yhteydessä harvinaisina tapauksina yhtä harvoin kuin verrokeilla. Tapauksia ilmoitettiin useammin, kun vildagliptiinia annettiin yhdistelmänä angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjän (ACE:n estäjän) kanssa. Suurin osa tapauksista oli vaikeusasteeltaan lieviä ja ne hävisivät, kun vildagliptiinihoitoa jatkettiin.

Haittavaikutustaulukko

Vildagliptiinia kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa monoterapiana ja yhdistelmähoitoina saaneilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa jokaiselle käyttöaiheelle elinjärjestelmittäin ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Yhdistettynä metformiiniin

Taulukko 1 Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat 100 mg:n vuorokausiannoksen vildagliptiinia yhdistettynä metformiiniin (N = 208)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Hypoglykemia
Hermosto	
Yleinen	Vapina Päänsärky Heitehuimaus
Melko harvinainen	Uupumus
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Pahoinvointi

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 100 mg:n vildagliptiini yhdistettynä metformiiniin ei aiheuttanut haittavaikutusten vuoksi tapahtuneita keskeyttämisistä tässä eikä lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Hypoglykemian esiintyvyys oli kliinisissä tutkimuksissa yleistä potilailla, jotka saivat 100 mg vildagliptiinia vuorokaudessa yhdessä metformiinin kanssa (1 %) ja melko harvinaista potilailla, jotka saivat lumelääkettä ja metformiinia (0,4 %). Vildagliptiiniryhmissä ei ilmoitettu vaikeita hypoglykemia tapauksia.

Kliinisissä tutkimuksissa paino ei muuttunut lähtötilanteesta, kun metformiiniin lisättiin 100 mg vildagliptiinia vuorokaudessa (+0,2 kg vildagliptiini ja -1,0 kg plasebo).

Pisimmillään yli kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa ei ilmennyt uusia turvallisuussignaaleja tai odottamattomia riskejä, kun vildagliptiini lisättiin metformiinihoitoon.

Yhdistettynä sulfonyyliureaan

Taulukko 2 Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat 50 mg vildagliptiinia yhdistettynä sulfonyyliureaan (N = 170)

Infektiot	
Hyvin harvinainen	Nasofaryngiitti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Hypoglykemia
Hermosto	
Yleinen	Vapina Päänsärky Heitehuimaus Voimattomuus

Ruoansulatuselimistö	
Melko harvinainen	Ummetus

Tiettyjen hättavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Vildagliptiinin 50 mg:n annoksen ja sulfonyyliurean yhdistelmäkäyttöä selvittävässä kliinisissä tutkimuksissa hättavaikutusten vuoksi tapahtuneiden keskeyttämisten kokonaisesiintyvyys oli 0,6 % vildagliptiinin 50 mg:n annoksen ja sulfonyyliurean yhdistelmäryhmässä ja 0 % lumelääkkeen ja sulfonyyliurean yhdistelmää saaneissa ryhmässä.

Hypoglykemian esiintyvyys oli kliinisissä tutkimuksissa 1,2 %, kun kerran vuorokaudessa annettava 50 mg:n vildagliptiiniannos lisättiin glimepiridiin, ja 0,6 % lumelääkkeen ja glimepiridin yhdistelmää annettaessa. Vildagliptiinia saaneissa tutkimusryhmissä ei ilmoitettu hättavaikutuksena vaikeaa hypoglykemiaa.

Kliinisissä tutkimuksissa paino ei muuttunut lähtötilanteesta, kun glimepiridiin lisättiin 50 mg vildagliptiinia vuorokaudessa (-0,1 kg vildagliptiini ja -0,4 kg plasebo).

Yhdistettynä tiatsolidiinidioniin

Taulukko 3 Kaksosokkoutetuissa tutkimuksissa ilmoitetut hättavaikutukset potilailla, jotka saivat 100 mg:n vuorokausiannoksen vildagliptiinia yhdistettynä tiatsolidiinidioniin (N = 158)

Aineenvaihdunta ja ravitus	
Yleinen	Painon nousu
Melko harvinainen	Hypoglykemia
Hermosto	
Melko harvinainen	Päänsärky Voimattomuus
Verisuonisto	
Yleinen	Perifeerinen turvotus

Tiettyjen hättavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Vildagliptiinin 100 mg:n vuorokausiannosten ja tiatsolidiinidionin yhdistelmäkäyttöä selvittävässä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu hättavaikutusten vuoksi tapahtuneita keskeyttämisä vildagliptiinin 100 mg:n vuorokausiannosten ja tiatsolidiinidionin yhdistelmää eikä lumelääkkeen ja tiatsolidiinidionin yhdistelmää saaneissa ryhmissä.

Hypoglykemian esiintyvyys oli kliinisissä tutkimuksissa melko harvinaista (0,6 %), kun potilaat saivat vildagliptiinin ja pioglitatsonin yhdistelmää, mutta yleistä lumelääkkeen ja pioglitatsonin yhdistelmää saaneilla (1,9 %). Vildagliptiinia saaneissa tutkimusryhmissä ei ilmoitettu hättavaikutuksena vaikeaa hypoglykemiaa.

Pioglitatsonin käyttöä lisälääkkeenä selvittäneessä tutkimuksessa absoluuttinen painon nousu oli lumelääkkeen yhteydessä 1,4 kg ja vildagliptiinin 100 mg:n vuorokausiannoksen yhteydessä 2,7 kg.

Kun 100 mg:n vuorokausiannos vildagliptiinia lisättiin potilaan jo ennestään käyttämän pioglitatsonihoidon enimmäisannokseen (45 mg kerran vuorokaudessa), perifeerisen turvotuksen esiintyvyys oli 7,0 % verrattuna 2,5 %:iin, kun potilaan jo ennestään käyttämää pioglitatsonihoitoa jatkettiin yksinään.

Monoterapia

Taulukko 4 Kaksosokkoutetuissa tutkimuksissa ilmoitettavat haittavaikutukset potilailla, jotka saivat 100 mg:n vuorokausiannoksen vildagliptiinia monoterapiana (N = 1 855)

Infektiot	
Hyvin harvinainen	Ylähengitystieinfektio Nasofaryngiitti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Melko harvinainen	Hypoglykemia
Hermosto	
Yleinen	Heitehuimaus
Melko harvinainen	Päänsärky
Verisuonisto	
Melko harvinainen	Perifeerinen turvotus
Ruoansulatuselimistö	
Melko harvinainen	Ummetus
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinainen	Nivelsärky

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Lisäksi vildagliptiinilla tehdyissä kontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa tutkimuksesta vetäytyminen haittavaikutusten vuoksi ei ollut kokonaisuudessaan yleisempää vildagliptiinia 100 mg:n vuorokausiannoksina saaneilla (0,3 %) kuin lumelääkettä (0,6 %) tai vertailuvalmisteita (0,5 %) saaneilla.

Vertailuvalmistekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa hypoglykemia oli melko harvinaista, ja sitä ilmoitettiin esiintyneen 0,4 %:lla (7/1 855) vildagliptiinihoitoa 100 mg:n vuorokausiannoksena saaneista potilaista verrattuna 0,2 %:iin (2/1 082) vertailuvalmistetta tai lumelääkehoitoa saaneiden ryhmien potilaista. Vakavia tai vaikeita haittavaikutuksia ei ilmoitettu.

Kliinisissä tutkimuksissa potilaiden paino ei muuttunut lähtötilanteesta, kun vildagliptiinia annettiin monoterapiana 100 mg vuorokaudessa (-0,3 kg vildagliptiini ja -1,3 kg plasebo).

Enintään kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa ei ilmennyt uusia turvallisuussignaaleja tai odottamattomia riskejä vildagliptiinimonoterapialla.

Käyttö yhdessä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa

Taulukko 5 Ilmoitettavat haittavaikutukset potilailla, jotka saivat vildagliptiinia 50 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (N = 157)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Hypoglykemia
Hermosto	
Yleinen	Heitehuimaus Vapina
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen	Voimakas hikoilu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Voimattomuus

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Haittavaikutusten vuoksi tapahtuneita keskeyttämisistä ei ilmoitettu vildagliptiinin, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmää saaneissa hoitoryhmässä. Lumelääkkeen, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmää saaneissa hoitoryhmässä luku oli 0,6 %.

Hypoglykemia oli yleistä molemmissa hoitoryhmissä (5,1 % vildagliptiinin, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmää saaneissa ryhmässä ja 1,9 % lumelääkkeen, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmää saaneissa ryhmässä). Vildagliptiini-ryhmässä raportoitiin yksi vaikea hypoglykemia-tapaus.

Tutkimuksen lopussa vaikutus keskimääräiseen painoon oli neutraali (+0,6 kg vildagliptiini-ryhmässä ja -0,1 kg lumeryhmässä).

Käyttö yhdessä insuliinin kanssa

Taulukko 6 Ilmoite tut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat vildagliptiinia 100 mg vuorokaudessa yhdessä insuliinin kanssa (metformiinin kanssa tai ilman) kaksiosokkoutetuissa tutkimuksissa (N = 371)

Aineenvaihdunta ja ravitseminen	
Yleinen	Verensokeriarvojen lasku
Hermosto	
Yleinen	Päänsärky Vilunväristykset
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Pahoinvointi Ruokatorven refluksitauti
Melko harvinainen	Ripuli Ilmavaivat

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Kun kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa käytettiin vildagliptiinia 50 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä insuliinin kanssa (samanaikaisen metformiinihoidon kanssa tai ilman), tutkimuksesta vetäytyminen haittavaikutusten vuoksi oli vildagliptiinihoitoryhmässä kokonaisuudessaan 0,3 %. Lumeryhmässä ei tapahtunut keskeytyksiä.

Hypoglykemian ilmaantuvuus oli samaa luokkaa molemmissa hoitoryhmissä (14,0 % vildagliptiini-ryhmässä ja 16,4 % lumeryhmässä). Vaikeita hypoglykemia-tapauksia raportoitiin vildagliptiini-ryhmässä kahdella potilaalla ja lumeryhmässä 6 potilaalla.

Tutkimuksen lopussa vaikutus painokeskiarvoon oli neutraali (vildagliptiini-ryhmässä +0,6 kg muutos lähtötilanteesta, lumeryhmässä ei muutosta).

Markkinoille tulon jälkeinen kokemus

Taulukko 7 Markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset

Ruoansulatuselimistö	
Tuntematon	Haimatulehdus
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Hepatiitti (joka on ollut palautuvaa lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen) Poikkeavia maksan toimintakokeiden tuloksia (jotka ovat olleet palautuvia lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon	Lihassärky

Iho ja ihonalainen kudος	
Tuntematon	Nokkosihottuma Hilseilevät ja rakkulaiset ihovauriot, mukaan lukien rakkulainen pemfigoidi

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tiedot vildagliptiiniyliannostuksesta ovat vähäiset.

Oireet

Tiedot yliannostuksen todennäköisistä oireista on saatu terveille koehenkilöille tehdystä, annoksen suurentamista selvittäneestä siedettävyystutkimuksesta, joissa koehenkilöille annettiin vildagliptiinia 10 vuorokauden ajan. 400 mg:n annoksella kolmelle koehenkilölle ilmaantui lihaskipua ja yksittäisissä tapauksissa lieviä ja ohimeneviä tuntoharhoja, kuumetta, turvotusta sekä ohimenevää veren lipaasiarvojen suurenemista. 600 mg:n annoksella yhdelle potilaalle ilmaantui käsien ja jalkojen turvotusta sekä kreatiinifosfokinaasi- ja aspartaattiaminotransferaasientsyymien (ASAT), C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ja myoglobiiniarvojen suurenemista. Kolmelle muulle potilaalle ilmaantui jalkojen turvotusta, joista kahdessa tapauksessa esiintyi myös tuntoharhoja. Kaikki oireet ja laboratorioarvojen poikkeavuudet hävisivät ilman hoitoa tutkimuslääkityksen lopettamisen jälkeen.

Hoito

Yliannostustapauksessa suositellaan elintoimintoja tukevaa hoitoa. Vildagliptiinia ei voi poistaa verestä hemodialyysillä. Pääasiallinen hydrolyysimetaboliitti (LAY 151) voidaan kuitenkin poistaa hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4) estäjät, ATC-koodi: A10BH02

Vildagliptiini, joka kuuluu saarekesolujen toimintaa tehostavien lääkeaineiden ryhmään, on DPP-4:n voimakas ja selektiivinen estäjä.

Vaikutusmekanismi

Vildagliptiinin antaminen johtaa DPP-4:n toiminnan nopeaan ja täydelliseen estymiseen, mikä johtaa inkretiinihormonien GLP-1 (glukagonin kaltainen peptidi 1) ja GIP (glukoosiriippuva inen insulinoitrooppinen polypeptidi) endogeenisten pitoisuuksien suurenemiseen paastotilassa ja ruokailun jälkeen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vildagliptiini parantaa beetasolujen herkkyyttä glukoosille suurentamalla sisäsyntyisten inkretiinihormonien pitoisuuksia, mikä johtaa glukoosista riippuvaisen insuliinin erityksen paranemiseen. Vuorokausiannoksina 50–100 mg tyyppin 2 diabetesta sairastaville annettu vildagliptiinihoito paransi huomattavasti beetasolujen toimintaa osoittavia markkereita, kuten HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), proinsuliinin ja insuliinin suhdetta sekä lyhyin väliajoin otettuihin näytteisiin perustuvan ateriarasituskokeen beetasolujen reaktioherkkyysmittareita. Vildagliptiini ei stimuloi diabetesta sairastamattomien (normaali sokeritasapaino) insuliinin eritystä eikä pienennä glukoosipitoisuutta.

Vildagliptiini parantaa myös alfasolujen herkkyyttä glukoosille suurentamalla endogeenisen GLP-1:n pitoisuutta, mikä johtaa glukoositason kannalta tarkoituksenmukaisempaan glukagonin eritykseen.

Inkretiinihormonipitoisuuksien suurenemisen aiheuttama insuliini/glukagoni-suhteen kasvun voimistuminen hyperglykemian aikana johtaa maksan glukoosituotannon vähenemiseen paastotilassa ja ruokailun jälkeen, mikä puolestaan johtaa sokeripitoisuuden pienemiseen.

Suurentuneen GLP-1-pitoisuuden tiedetään hidastavan mahalaukun tyhjenemistä, mutta tällaista ei havaittu vildagliptiinihoidon yhteydessä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Yli 15 000 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta osallistui kaksoissokkoutettuun lume- tai vertailulääkekontrolloituun kliiniseen tutkimukseen, joissa hoitojakson kesto oli pisimmillään yli kaksi vuotta. Vildagliptiinia annettiin näissä tutkimuksissa yli 9 000 potilaalle 50 mg kerran vuorokaudessa, 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 100 mg kerran vuorokaudessa. Yli 5 000 mies- ja yli 4 000 naispotilasta sai vildagliptiinia 50 mg kerran vuorokaudessa tai 100 mg vuorokaudessa. Yli 1 900 vildagliptiinia 50 mg kerran vuorokaudessa tai 100 mg vuorokaudessa saaneista potilaista oli ≥ 65 -vuotiaita. Vildagliptiinia annettiin näissä tutkimuksissa monoterapiana tyyppin 2 diabetesta sairastaville potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet lääkettä sairauteensa, tai yhdistelmähoitona potilaille, joiden tilaa ei saatu riittävästi hallintaan muilla diabeteslääkkeillä.

Kaiken kaikkiaan vildagliptiini paransi sokeritasapainoa, kun sitä annettiin monoterapiana tai yhdistelmähoitona metformiinin, sulfonyyliurean ja tiatsolidiinidionin kanssa, mikä osoitettiin tutkimuksen lopussa HbA_{1c}-arvon kliinisesti merkittävänä pienemisenä hoitoa edeltävään tilanteeseen nähden (ks. Taulukko 8).

Kliinisissä tutkimuksissa vildagliptiinihoidolla saadun HbA_{1c}-arvon pienemisen suurusluokka oli suurempi potilailla, joiden HbA_{1c}-lähtöarvo oli suurempi.

52 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa tutkimuksessa vildagliptiini (50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) pienensi HbA_{1c}-arvoa lähtötilanteesta -1 % verrattuna -1,6 %:iin metformiinihoidon yhteydessä (titrattu annokseen 2 g/vrk). Tilastollista yhdenvertaisuutta ei saavutettu. Vildagliptiinihoitoa saaneille potilaille tuli huomattavasti vähemmän ruoansulatuselimistöön kohdistuvia haittoja kuin metformiinihoitoa saaneille.

24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa tutkimuksessa vildagliptiinin (50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) tehoa verrattiin rosiglitatsonin (8 mg kerran vuorokaudessa) tehoon. Vildagliptiini laski HbA_{1c}-arvoa keskimäärin -1,20 % ja rosiglitatsoni keskimäärin -1,48 %, jos potilaan lähtötason HbA_{1c}-arvo oli 8,7 %. Rosiglitatsonia saaneiden potilaiden paino nousi keskimäärin (+1,6 kg), kun taas vildagliptiinia saaneiden paino ei noussut (-0,3 kg). Perifeerisen turvotuksen esiintyvyys oli vildagliptiiniyryhmässä vähäisempää (2,1 %) kuin rosiglitatsoniryhmässä (4,1 %).

Kaksi vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa vildagliptiinia (50 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin gliklatsidiin (ad 320 mg/vrk). Kahden vuoden kuluttua keskimääräinen HbA_{1c}-arvon lasku

lähtötason keskimääräisestä HbA_{1c}-arvosta 8,6 % oli vildagliptiinilla -0,5 % ja -0,6 % gliklatsidilla. Tilastollista samanarvoisuutta (non-inferiority) ei saavutettu. Vildagliptiiniryhmässä esiintyi vähemmän hypoglykemiaa (0,7 %) kuin gliklatsidiryhmässä (1,7 %).

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, jotka eivät olleet saavuttaneet riittävää hoitovastetta metformiinilla (keskimääräinen vuorokausiannos: 2 020 mg), verrattiin vildagliptiinia (50 mg kahdesti vuorokaudessa) pioglitatsoniin (30 mg kerran vuorokaudessa). Keskimääräinen HbA_{1c}-arvon lasku 8,4 %:n lähtötasosta oli vildagliptiinia metformiinin lisäksi saaneilla -0,9 % ja pioglitatsonia metformiinin lisäksi saaneilla -1,0 %. Pioglitatsonia metformiinin lisäksi saaneiden potilaiden paino nousi keskimäärin 1,9 kg, kun vildagliptiinia metformiinin lisäksi saaneiden potilaiden paino nousi 0,3 kg.

Kaksi vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joka tehtiin metformiinilla hoidetuille potilaille (keskimääräinen vuorokausiannos: 1 894 mg), vildagliptiinia (50 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin glimepiridiin (ad 6 mg/vrk – keskimääräinen annos 2 vuoden kohdalla: 4,6 mg). Yhden vuoden kuluttua keskimääräinen HbA_{1c}-arvon lasku lähtötason keskimääräisestä HbA_{1c}-arvosta 7,3 % oli -0,4 % vildagliptiinia metformiinin lisäksi saaneilla ja -0,5 % glimepiridiä metformiinin lisäksi saaneilla. Muutos painossa oli vildagliptiiniryhmässä -0,2 kg ja glimepiridiryhmässä +1,6 kg. Hypoglykemian esiintyvyys oli merkittävästi alhaisempi vildagliptiiniryhmässä (1,7 %) kuin glimepiridiryhmässä (16,2 %). Tutkimuksen päättyessä (2 vuotta) HbA_{1c}-arvo oli lähtötason mukainen molemmissa hoitoryhmissä ja erot painonmuutoksen sekä hypoglykemioiden suhteen säilyivät.

52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa vildagliptiinia (annoksella 50 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin gliklatsidiin (keskimääräinen vuorokausiannos: 229,5 mg) sellaisten potilaiden hoidossa, jotka eivät olleet saavuttaneet riittävää hoitovastetta metformiinilla (metformiiniannos lähtötasossa 1 928 mg/vrk). Yhden vuoden kuluttua keskimääräinen HbA_{1c}-arvon lasku oli -0,81 % metformiinin lisäksi vildagliptiinia saaneiden potilaiden ryhmässä (keskimääräinen HbA_{1c}-arvo lähtötasossa: 8,4 %) ja -0,85 % metformiinin lisäksi gliklatsidia saaneiden ryhmässä (keskimääräinen HbA_{1c}-arvo lähtötasossa: 8,5 %). Tutkimuksessa saavutettiin tilastollinen samanarvoisuus (non-inferiority) (95 %:n luottamusväli -0,11–0,20). Vildagliptiiniryhmässä painonmuutos oli +0,1 kg verrattuna +1,4 kg:n painon nousuun gliklatsidiryhmässä.

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, jotka eivät aiemmin olleet saaneet lääkehoitoa, arvioitiin vildagliptiinin ja metformiinin kiinteän yhdistelmäannoksen (annos nostettiin asteittain kahdesti vuorokaudessa annosteltavaan annokseen 50 mg/500 mg tai 50 mg/1 000 mg) tehoa aloitushoitona. Yhdistelmäannos vildagliptiini 50 mg/ metformiini 1000 mg kahdesti vuorokaudessa laski HbA_{1c}-arvoa -1,82 %, yhdistelmäannos vildagliptiini 50 mg/ metformiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa laski HbA_{1c}-arvoa -1,61 %, metformiini 1000 mg kahdesti vuorokaudessa -1,36 % ja vildagliptiini 50 mg kahdesti vuorokaudessa -1,09 %, kun lähtötason keskimääräinen HbA_{1c}-arvo oli 8,6 %. Potilailla, joiden HbA_{1c}-lähtötasot olivat $\geq 10,0$ %, HbA_{1c}-arvon laskut olivat vielä suurempia.

24 viikkoa kestänyt, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus tehtiin arvioimaan vildagliptiinihoidon (50 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta lumelääkkeeseen verrattuna 515:llä tyypin 2 diabetespotilaalla, jotka sairastivat kohtalaista (N = 294) tai vaikeaa (N = 221) munuaisten vajaatoimintaa. Lähtötilanteessa insuliinihoitoa sai 68,8 % kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista (päivittäinen keskimääräinen annos 56 yksikköä) ja vastaavasti 80,5 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista (päivittäinen keskimääräinen annos 51,6 yksikköä). Vildagliptiini laski merkittävästi HbA_{1c}-arvoa kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna (erotus -0,53 %), kun lähtötason keskimääräinen arvo oli 7,9 %. Vildagliptiini laski merkittävästi HbA_{1c}-arvoa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna (erotus -0,56 %), kun lähtötason keskimääräinen arvo oli 7,7 %.

Vildagliptiinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa), metformiinin ($\geq 1 500$ mg/vrk) ja glimepiridin (≥ 4 mg/vrk) yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 318 potilaalla 24 viikon pituisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa. Vildagliptiinin, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmä pienensi HbA_{1c}-arvoa merkittävästi verrattuna lumelääkkeeseen,

metformiinin ja glimepiridin yhdistelmään. Lumehoitoon verrattuna HbA_{1c}-arvo pieneni keskimäärin 0,76 % lähtötilanteen HbA_{1c}-keskiarvosta 8,8 %.

24 viikon pituiseen, satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen osallistui 449 potilasta. Tutkimuksessa arvioitiin vildagliptiinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa) ja vakaa-annoksisen perus- tai sekoiteinsuliinin yhdistelmän (keskimääräinen vuorokausiannos 41 yksikköä) tehoa ja turvallisuutta samanaikaisesti käytettävän metformiinin kanssa (N = 276) tai ilman samanaikaisesti käytettävää metformiinia (N = 173). Vildagliptiinin ja insuliinin yhdistelmä pienensi HbA_{1c}-arvoa merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen. Lumehoitoon verrattuna HbA_{1c}-arvo pieneni koko populaatiossa keskimäärin 0,72 % lähtötilanteen HbA_{1c}-keskiarvosta 8,8 %. Insuliinia ja metformiinia samanaikaisesti saaneessa alaryhmässä HbA_{1c}-arvo pieneni keskimäärin 0,63 % ja pelkkää insuliinia saaneessa alaryhmässä 0,84 % lumehoitoon verrattuna. Hypoglykemian ilmaantuvuus koko populaatiossa oli vildagliptiiniiryhmässä 8,4 % ja lumeryhmässä 7,2 %. Vildagliptiiniä saaneilla potilailla ei esiintynyt painonnousua (+0,2 kg). Lumelääkettä saaneilla esiintyi painonlaskua (-0,7 kg).

Toiseen 24 viikon pituiseen tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli pidemmälle edennyt tyyppin 2 diabetes ja joiden hoitotasapaino oli riittämätön, kun käytössä oli insuliini (lyhytvaikutteinen ja pidempivaikutteinen, keskimääräinen insuliiniannos 80 ky/vrk). Kun vildagliptiini (50 mg kahdesti vuorokaudessa) lisättiin insuliinihoitoon, HbA_{1c}-arvo pieneni keskimäärin tilastollisesti merkitsevästi enemmän (0,5 %) kuin lumelääkkeen ja insuliinin yhdistelmää käytettäessä (0,2 %). Hypoglykemian ilmaantuvuus oli vähäisempää vildagliptiiniiryhmässä (22,9 %) kuin lumeryhmässä (29,6 %).

52 viikkoa kestänyt, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus suoritettiin arvioimaan vildagliptiinihoidon (50 mg 2 kertaa vuorokaudessa) (N = 128) vaikutusta vasemman kammion ejektiofraktioon lumelääkkeeseen (N = 126) verrattuna tyyppin 2 diabetespotilailla, jotka sairastivat sydämen kongestiivista vajaatoimintaa (NYHA-luokka I-III). Vildagliptiinihoitoon ei liittynyt vasemman kammion toiminnan muutoksia tai jo olemassa olevan sydämen kongestiivisen vajaatoiminnan pahenemista. Todennetut sydän- ja verisuonitapahtumat olivat kaiken kaikkiaan tasapainossa. Sydäntapahtumia oli enemmän vildagliptiinihoitoa saaneilla NYHA-luokan III potilailla verrattuna plaseboon. Lähtötilanteessa oli kuitenkin hieman epätasapainoa sydän- ja verisuonitautiriskien osalta plasebon eduksi, ja koska tapahtumien lukumäärä oli pieni, vankkoja johtopäätöksiä ei voi tehdä. Vildagliptiini laski merkittävästi HbA_{1c}-arvoa verrattuna plaseboon viikolla 16 (erotus 0,6 %) keskimääräisen lähtötason arvon ollessa 7,8 %. NYHA-luokan III alaryhmässä HbA_{1c}-arvon lasku oli vähäisempää plaseboryhmään verrattuna (ero 0,3 %), mutta johtopäätöstä rajoittaa potilaiden pieni lukumäärä (N = 44). Hypoglykemian esiintyvyys tutkimuksen koko aineistossa oli 4,7 % vildagliptiiniiryhmässä ja 5,6 % plaseboryhmässä.

Sydän- ja verisuonitapahtumien riski

Meta-analyysissä, jossa riippumattomasti ja prospektiivisesti todennettuja sydän- ja verisuonitapahtumia tarkasteltiin 37:ssä osin yli 2 vuotta kestäneissä faasin III ja IV kliinisissä tutkimuksissa koskien monoterapiaa ja kombinaatioterapiaa (keskimääräinen altistuminen vildagliptiinille oli 50 viikkoa ja verrokkivalmisteille 49 viikkoa), vildagliptiinihoitoon ei liittynyt suurentunutta sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä verrattuna vertailuhoitoihin. Yhdistetty päätetapahtuma, todennetut merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat (MACE, major adverse cardiovascular events) mukaan lukien akuutti sydäninfarkti, aivohalvaus tai kardiovaskulaarinen kuolema, oli samanlainen vildagliptiinillä ja yhdistetyillä aktiivi- ja plaseboverrokeilla [Mantel-Haenszel riskisuhde (M-H RR) 0,82 (95 %:n luottamusväli 0,61–1,11)]. Merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumia ilmeni 83 potilaalla 9 599:stä vildagliptiinillä hoidetusta potilaasta (0,86 %) ja 85 potilaalla 7 102:sta (1,20 %) verrokkilääkkeellä hoidetusta potilaasta. Arvioitaessa kutakin MACE-osatekijää erikseen ei havaittu yhdelläkään niistä lisääntyntä riskiä (samanlainen M-H RR). Vahvistettuja sydämen vajaatoimintatapauksia, mukaan luettuna sairaanhoitoa vaativat sydämen vajaatoimintatapahtumat ja uudet sydämen vajaatoimintatapahtumat, raportoitiin 41:llä (0,43 %) vildagliptiinillä hoidetulla potilaalla ja 32:lla (0,45 %) verrokkilääkkeellä hoidetulla potilaalla, joilla M-H RR oli 1,08 (95 %:n luottamusväli 0,68–1,70).

Taulukko 8 Vildagliptiinin tehoa koskevat keskeiset tulokset lumelääkekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa sekä lisälääkityksenä yhdistelmähoitotutkimuksissa (ensisijainen teho ITT-väestössä)

Lumelääkekontrolloidut monoterapiatutkimukset	HbA _{1c} -arvon keskimääräinen lähtöarvo (%)	HbA _{1c} -arvon keskimääräinen muutos lähtöarvosta (%) viikolla 24	HbA _{1c} -arvon lumelääke korjattu keskimääräinen muutos (%) viikolla 24 (95 %:n luottamusväli)
Tutkimus 2301: Vildagliptiini 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (N = 90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Tutkimus 2384: Vildagliptiini 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (N = 79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
* p < 0,05 vs. lumelääke			
Lisälääkitys- /yhdistelmähoitotutkimukset			
Vildagliptiini 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa + metformiini (N = 143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Vildagliptiini 50 mg vuorokaudessa + glimepiridi (N = 132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptiini 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa + pioglitatsoni (N = 136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Vildagliptiini 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa + metformiini + glimepiridi (N = 152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p < 0,05 vs. lumelääke + vertailuvalmiste			

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset vildagliptiinin käytöstä tyypin 2 diabetes mellituksen hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Paastotilassa suun kautta annettu vildagliptiini imeytyy nopeasti ja plasman huippupitoisuus havaitaan 1,7 tunnin kuluttua. Ruoka viivästyttää plasman huippupitoisuuden saavuttamista hieman 2,5 tuntiin, mutta ei muuta kokonaisaltistusta (AUC). Vildagliptiinin antaminen ruoan yhteydessä johti huippupitoisuuden (C_{max}) pienenemiseen (19 %). Muutoksen suuruus ei kuitenkaan ole kliinisesti merkittävä, joten vildagliptiini voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 85 %.

Jakautuminen

Vildagliptiini sitoutuu plasman proteiineihin heikosti (9,3 %) ja jakautuu tasaisesti plasmaan ja veren punasoluihin. Laskimoon annetun vildagliptiinin keskimääräinen jakautumistilavuus on vakaassa tilassa (V_{ss}) 71 litraa, mikä viittaa ekstrasvaskulaariseen jakautumiseen.

Biotransformaatio

Metabolia on ihmisessä vildagliptiinin pääasiallinen eliminaatioreitti ja sen osuus eliminaatiosta on 69 % annoksesta. Pääasiallinen metaboliitti (LAY 151, 57 % annoksesta) on farmakologisesti

inaktiivinen ja syano-osan hydrolyysituote. Seuraavat merkittävät ovat glukuronidi (BQS867) ja amidihydrolyysituotteet (4 % annoksesta). *In vitro* -tiedot ihmisen munuaisten mikrosomitutkimuksista viittaavat siihen, että munuaiset saattavat olla yksi tärkeimmistä elimistä, jotka osallistuvat vildagliptiinin hydrolysoitumiseen pääasialliseksi metaboliitiksi, LAY151:ksi. DPP-4 osallistuu osittain vildagliptiinin hydrolyysiin *in vivo* -tutkimuksen perusteella, jossa käytettiin rottia, joilla oli DPP-4:n puutos. Vildagliptiini ei metaboloidu mitattavissa määrin CYP 450 -entsyymien kautta. Sen vuoksi CYP 450 -estäjien ja/tai -induktoreiden ei odoteta vaikuttavan vildagliptiinin metaboliseen puhdistumaan. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, ettei vildagliptiini estä/indusoi CYP 450-entsyymejä. Vildagliptiini ei sen vuoksi todennäköisesti vaikuta CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eikä CYP 3A4/5 -entsyymien kautta metaboloituvien samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden metaboliseen puhdistumaan.

Eliminaatio

Niellystä [¹⁴C]-leimatusta vildagliptiinistä noin 85 % erittyi virtsaan ja 15 % ulosteisiin. Muuttumattomana virtsaan erittyneen vildagliptiinin osuus oli 23 % niellystä annoksesta. Kun vildagliptiinia annettiin terveille koehenkilöille laskimoon, vildagliptiinin kokonaispuhdistuma plasmasta oli 41 l/h ja munuaishuuhdistuma 13 l/h. Laskimoon annetun vildagliptiinin eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika on noin 2 tuntia ja suun kautta annetun noin 3 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Vildagliptiinin huippupitoisuus (C_{max}) ja altistus (AUC) suurenevät terapeuttisilla annoksilla suunnilleen samana pysyvässä suhteessa annokseen.

Ominaisuudet tietyissä potilasryhmissä

Sukupuoli

Vildagliptiinin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja terveiden eri-ikäisten ja erilaisen painoindeksin omaavien mies- ja naiskoehenkilöiden välillä. Sukupuoli ei vaikuta vildagliptiinin aikaan saamaan DPP-4:n estymiseen.

Ikäkkäät henkilöt

Terveiden, iäkkäiden koehenkilöiden (≥ 70 -vuotiaita) altistus vildagliptiinille (100 mg kerran vuorokaudessa) oli 32 % suurempi kuin nuorten, ja plasman huippupitoisuus suureni 18 % verrattuna nuoriin, terveisiin koehenkilöihin (18–40-vuotiaisiin). Näiden muutosten ei kuitenkaan katsota olevan kliinisesti merkityksellisiä. Ikä ei vaikuta vildagliptiinin aikaan saamaan DPP-4:n estymiseen.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta vildagliptiinin farmakokinetiikkaan tutkittiin Child-Pugh-pisteiden perusteella lievää, keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (lievää vajaatoimintaa sairastavien 6 pisteestä vaikeaa vajaatoimintaa sairastavien 12 pisteeseen) verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien altistus pieneni (lievää vajaatoimintaa sairastavien 20 % ja keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavien 8 %) vildagliptiinikerta-annoksen jälkeen, kun taas vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien altistus suureni 22 %. Suurin muutos (suureneminen tai pieneminen) vildagliptiini-altistuksessa oli ~30 %, jonka ei katsota olevan kliinisesti merkitsevää. Maksasairauden vaikeusasteen ja vildagliptiini-altistuksen muutosten välillä ei ollut korrelaatiota.

Munuaisten vajaatoiminta

Moniannoksinen, avoin tutkimus tehtiin arvioimaan vildagliptiinin farmakokinetiikkaa alhaisemmalla annoksella (50 mg kerran vuorokaudessa) kreatiniinipuhdistuman mukaan määriteltynä eriasteista kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (lievä: 50 – < 80 ml/min, kohtalainen: 30 – < 50 ml/min, vaikea: < 30 ml/min) verrattuna normaaleihin terveisiin verrokkeihin.

Vildagliptiinin systeeminen altistus (AUC-arvo) nousi normaaleihin terveisiin verrokkeihin verrattuna keskimäärin 1,4-kertaiseksi niillä potilailla, joilla oli lievä, 1,7-kertaiseksi potilailla, joilla oli

kohtalainen ja vastaavasti 2-kertaiseksi potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta. Metaboliittien LAY151 ja BQS867 AUC-arvot nousivat keskimäärin 1,5-kertaiseksi potilailla, joilla oli lievä, 3-kertaiseksi potilailla, joilla oli kohtalainen ja vastaavasti 7-kertaiseksi potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta. Rajoitettu kokemus loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavien potilaiden hoidossa viittaa siihen, että vildagliptiinialtistus on samankaltainen näillä potilailla kuin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. LAY151-pitoisuus oli noin 2-3-kertaa korkeampi kuin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Vildagliptiinin poistuma hemodialyysissä oli rajallinen (3 % 3–4 tunnin hemodialyysijakson aikana 4 tuntia annostelun jälkeen).

Etniset ryhmät

Saataavissa olevat vähäiset tiedot viittaavat siihen, että rodulla ei ole merkittävää vaikutusta vildagliptiinin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koirilla havaittiin sydämensisäisten impulssien johtumisen viivästymistä vaikutuksettoman annoksen ollessa 15 mg/kg (7-kertainen ihmisen altistukseen nähden $C_{max,n}$ perusteella).

Hiiressä ja rotilla havaittiin alveolaaristen vaahtomaisten makrofagien kertymistä keuhkoihin. Vaikutukseton annos rotille oli 25 mg/kg (5-kertainen ihmisen annostukseen nähden AUC-arvon perusteella) ja hiirille 750 mg/kg (142-kertainen ihmisen altistukseen nähden).

Koirilla havaittiin ruoansulatuselimistön oireita, etenkin ulosteiden pehmenemistä, limaisia ulosteita, ripulia ja suurempien annosten yhteydessä verta ulosteissa. Vaikutuksetonta annosta ei tutkittu.

Vildagliptiini ei ollut mutageeninen tavanomaisissa genotoksisuutta selvittäneissä *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksissa.

Hedelmällisyyttä ja alkion varhaisvaiheen kehitystä selvittäneissä rottatutkimuksissa ei tullut esiin näyttöä vildagliptiinin aiheuttamasta hedelmällisyyden, lisääntymiskyvyn tai alkion varhaiskehityksen heikkenemisestä. Alkio- ja sikiötoksisuutta arvioitiin rotilla ja kaniineilla. Rotilla havaittiin aaltomaisten kylkiluumuutosten esiintyvyyden lisääntyneen emon ruumiinpainoparametrien pienenemisen yhteydessä vaikutuksettoman annoksen ollessa 75 mg/kg (10-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Kaniineilla havaittiin kehitysviiveisiin viittaavia sikiön painon alenemisiä ja luuston muutoksia vain emon vaikean toksisuuden yhteydessä vaikutuksettoman annoksen ollessa 50 mg/kg (9-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Pre- ja postnataalista kehitystä selvittävä tutkimus tehtiin rotilla. Löydöksiä todettiin vain annoksilla ≥ 150 mg/kg esiintyneen emon toksisuuden yhteydessä, ja niitä olivat painon aleneminen ja ensimmäisen sukupolven jälkeläisten motoristen toimintojen heikkeneminen.

Kahden vuoden mittaisessa, rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa käytettiin enintään 900 mg/kg annoksia suun kautta (noin 200 kertaa ihmiselle suurimmilla suositelluilla annoksilla aiheutuva altistus). Vildagliptiinista johtuvaa kasvainten esiintyvyyden lisääntymistä ei havaittu. Toinen kahden vuoden mittainen karsinogeenisuustutkimus tehtiin hiirillä ja siinä käytettiin suun kautta annettavia annoksia, jotka olivat enintään 1 000 mg/kg. Rintarauhasen adenokarsinooman esiintyvyyden havaittiin lisääntyneen vaikutuksettoman annoksen ollessa 500 mg/kg (59-kertainen ihmisen altistukseen nähden) ja hemangiosarkooman esiintyvyyden havaittiin lisääntyneen vaikutuksettoman annoksen ollessa 100 mg/kg (16-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Näiden kasvainten esiintyvyyden lisääntymisen hiirillä ei katsota muodostavan merkitsevää riskiä ihmiselle, koska vildagliptiini ja sen pääasiallinen metaboliitti eivät ole genotoksisia, kasvaimia esiintyi vain yhdellä lajilla ja koska kasvaimia havaittiin vain suurilla systeemisillä altistussuhteilla.

Cynomolgus-apinoilla tehdyssä 13 viikon mittaisessa toksisuustutkimuksessa todettiin iholeesioita annoksilla ≥ 5 mg/kg/vrk. Niitä esiintyi johdonmukaisesti ääreisosissa (käsissä, jaloissa, korvissa ja hännässä). Annoksella 5 mg/kg/vrk (vastaa suunnilleen ihmisen altistusta 100 mg:n annoksella)

havaittiin vain rakkuloita. Ne korjaantuivat hoidon jatkamisesta huolimatta eikä niihin liittynyt histopatologisia poikkeavuuksia. Ihon hilseilyä ja kuoriutumista, rupia ja hännän haavaumia, jotka korreloivat histopatologisten muutosten kanssa, havaittiin annoksilla ≥ 20 mg/kg/vrk (noin kolminkertainen altistus ihmisen altistukseen 100 mg:n annoksilla). Hännän nekroottisia leesioita havaittiin annoksella ≥ 80 mg/kg/vrk. Annoksella 160 mg/kg/vrk hoidettujen apinoiden iholeesiot eivät korjautuneet 4 viikon lääkkeettömän jakson aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen (E460)
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti (E470b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Alumiini/alumiini (oPA/Al/PVC//Al) läpipainopakkaus, joka sisältää 14, 28, 30, 56, 60, 90, 105, 112 tai 180 tablettia.

Alumiini/alumiini (oPA/Al/PVC//Al) perforoitu yksittäispakattu läpipainopakkaus, joka sisältää 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 105 x 1, 112 x 1 tai 180 x 1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36817

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.5.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vildagliptin STADA 50 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 50 mg vildagliptin.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 45 mg laktos (vattenfri) och 0,20 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit till ljus gulaktig, rund, platt tablett med fasad kant med $8,0 \pm 0,2$ mm i diameter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vildagliptin Stada är indicerat för behandling av diabetes mellitus typ 2 hos vuxna:

Som monoterapi

- till patienter där enbart kost och motion inte ger tillfredställande glykemisk kontroll och för vilka metformin är olämpligt på grund av kontraindikationer eller intolerans.

Som peroral kombinationsbehandling med

- metformin, till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av metformin i monoterapi,
- en sulfonureid, till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av en sulfonureid och för vilka metformin är olämpligt på grund av kontraindikationer eller intolerans,
- en tiazolidindion, till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll och för vilka tiazolidindion är lämpligt.

Som peroral trippelkombinationsbehandling med

- en sulfonureid och metformin när diet och fysisk aktivitet plus kombinationsbehandling med dessa läkemedel inte ger en adekvat glykemisk kontroll.

Vildagliptin Stada är också indicerat för användning i kombination med insulin (med eller utan metformin) när diet och fysisk aktivitet plus en stabil dos av insulin inte ger en adekvat glykemisk kontroll.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Vid användning som monoterapi, i kombination med metformin, i kombination med tiazolidindion, i kombination med metformin och en sulfonureid, eller i kombination med insulin (med eller utan metformin) är den rekommenderade dosen av vildagliptin 100 mg om dagen, som tas som en dos om 50 mg på morgonen och en dos om 50 mg på kvällen.

Vid användning i kombination med en sulfonureid är den rekommenderade dosen vildagliptin 50 mg, att tas en gång om dagen, på morgonen. Hos denna patientgrupp var 100 mg vildagliptin om dagen inte effektivare än 50 mg om dagen.

Vid kombinationsbehandling med en sulfonureid så kan en lägre dos av sulfonureiden övervägas för att minska risken för hypoglykemi.

Högre doser än 100 mg rekommenderas inte.

Om en dos av Vildagliptin Stada glöms, så ska den tas så snart patienten kommer ihåg. En dubbel dos ska inte tas på samma dag.

Säkerhet och effekt med vildagliptin i oral trippelkombinationsbehandling med metformin och en tiazolidindion har inte fastställts.

Ytterligare information om speciella patientgrupper

Äldre (≥65 år)

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter (se även avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 50 ml/min). Hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion eller med terminal njursjukdom (ESRD), är den rekommenderade dosen av Vildagliptin Stada 50 mg en gång dagligen (se även avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Vildagliptin Stada skall inte användas till patienter med nedsatt leverfunktion, inklusive patienter som inför behandling har alanintransferas (ALAT) eller aspartattransferas (ASAT) högre än 3 gånger övre normalgräns (ULN) (se även avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Vildagliptin Stada rekommenderas inte till barn och ungdomar (<18 år). Säkerhet och effekt av Vildagliptin Stada hos barn och ungdomar (<18 år) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se även avsnitt 5.1).

Administreringsätt

Oral användning

Vildagliptin Stada kan tas med eller utan mat (se även avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Vildagliptin ersätter inte insulin hos patienter med behov av insulin. Vildagliptin skall inte användas till patienter med typ 1-diabetes eller vid behandling av diabetesketoacidosis.

Nedsatt njurfunktion

Erfarenheten från patienter med terminal njursjukdom (ESRD) som får hemodialys är begränsad. Vildagliptin bör därför användas med försiktighet hos dessa patienter (se även avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Vildagliptin skall inte användas till patienter med nedsatt leverfunktion, inklusive patienter som inför behandling har ALAT eller ASAT högre än 3 gånger ULN (se även avsnitt 4.2 och 5.2).

Kontroll av leverenzym

Sällsynta fall av leverdysfunktion (inklusive hepatit) har rapporterats. I dessa fall var patienterna generellt asymptomatiska utan kvarstående kliniska symptom och resultat av leverfunktionstest normaliserades efter avbrytande av behandlingen. Leverfunktionstest skall utföras före start av behandling med vildagliptin för att få kunskap om patientens utgångsvärden. Leverfunktionen skall kontrolleras under behandling med vildagliptin med tre månaders intervall under första året och periodvis därefter. Hos patienter som får förhöjda transaminasnivåer bör leverfunktionen kontrolleras ytterligare en gång, för att bekräfta resultaten, därefter följt av upprepade leverfunktionstester tills värdena åter blir normala. Om förhöjt ASAT- eller ALAT-värde om 3 gånger ULN eller mer kvarstår, rekommenderas utsättande av behandlingen med vildagliptin.

Patienter som utvecklar gulsot eller får andra tecken på leverdysfunktion skall avbryta behandling med vildagliptin.

Efter utsättande av behandling med vildagliptin och normalisering av leverfunktionsprover, skall behandling med vildagliptin inte återupptas.

Hjärtsvikt

En klinisk prövning på vildagliptin hos patienter med NYHA-funktionsklass I-III visade att behandling med vildagliptin inte var associerat med förändrad vänsterkammarmfunktion eller förvärring av preexisterande hjärtsvikt vid jämförelse med placebo. Klinisk erfarenhet hos patienter med NYHA funktionsklass III som behandlas med vildagliptin är fortfarande begränsad och det går inte att dra någon slutsats från erhållna resultat (se avsnitt 5.1).

Erfarenhet från användning av vildagliptin i kliniska prövningar på patienter i NYHA-funktionsklass IV saknas och användning av vildagliptin rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Hudbesvär

Hudlesioner med blåsor och sår har rapporterats på extremiteter hos apor i prekliniska toxikologistudier (se avsnitt 5.3). Trots att hudlesioner inte kunde ses i någon ökad grad i kliniska studier var erfarenheten av hudkomplikationer hos diabetespatienter begränsad. Utöver detta så har det efter marknadsföring funnits rapporter av bullösa och exfoliativa hudlesioner. Därför rekommenderas övervakning i samband med rutinvård för att upptäcka blåsor och sår hos diabetespatienten.

Akut pankreatit

Användning av vildagliptin har associerats med risk för utveckling av akut pankreatit. Patienter bör informeras om det karakteristiska symtomet på akut pankreatit.

Om pankreatit misstänks bör vildagliptin sättas ut; om akut pankreatit bekräftas ska vildagliptin inte återinsättas. Försiktighet ska iakttas hos patienter med tidigare genomgången akut pankreatit.

Hypoglykemi

Läkemedel med en sulfonureid är kända för att kunna orsaka hypoglykemi. Risk för hypoglykemi kan föreligga för patienter som får vildagliptin i kombination med en sulfonureid. Därför bör en lägre dos sulfonureid övervägas för att minska på risken för hypoglykemi.

Hjälpämnen

Vildagliptin Stada innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Vildagliptin Stada innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vildagliptin har låg risk för interaktioner med läkemedel som ges samtidigt. Vildagliptin är inte ett cytokrom P (CYP) 450-enzymsubstrat och hämmar eller inducerar inte CYP 450-enzym. Det torde därför inte interagera med aktiva substanser som är substrat eller som hämmar eller inducerar dessa enzymer.

Kombinationsbehandling med pioglitazon, metformin och glyburid

Resultat från studier som utförts med dessa perorala diabetesmedel har inte visat några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner.

Digoxin (Pgp-substrat), warfarin (CYP2C9-substrat)

Kliniska studier på friska försökspersoner har inte visat några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner. Detta har dock inte fastställts på målgruppen.

Kombinationsbehandling med amlodipin, ramipril, valsartan eller simvastatin

Läkemedelsinteraktionsstudier har utförts på friska försökspersoner med amlodipin, ramipril, valsartan och simvastatin. I dessa studier sågs inga kliniskt relevanta interaktioner vad gäller farmakokinetik vid samtidig administrering av vildagliptin.

Kombinationsbehandling med ACE-hämmare

Det kan finnas en förhöjd risk för angioödem hos patienter som samtidigt behandlas med ACE-hämmare (se avsnitt 4.8).

Liksom andra perorala diabetesmedel kan vildagliptins hypoglykemiska effekt reduceras av vissa aktiva substanser, inklusive tiazider, kortikosteroider, tyroidealäkemedel och sympatomimetika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med vildagliptin saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. På grund av brist på data från studier på människa, skall vildagliptin inte användas under graviditet.

Amning

Det är okänt om vildagliptin utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att vildagliptin utsöndras i mjölk. Vildagliptin skall inte användas under amning.

Fertilitet

Inga studier på effekten på människans fertilitet har utförts för vildagliptin (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som upplever yrsel som biverkning bör undvika att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Säkerhetsdata har erhållits från totalt 3 784 patienter som exponerats för en daglig dos om 50 mg vildagliptin (en gång om dagen) eller 100 mg (50 mg två gånger om dagen eller 100 mg en gång om dagen) i kontrollerade prövningar under minst 12 veckor. Av dessa patienter fick 2 264 vildagliptin i monoterapi och 1 520 patienter fick vildagliptin i kombination med annat läkemedel. 2 682 patienter behandlades med 100 mg vildagliptin om dagen (antingen 50 mg två gånger om dagen eller 100 mg en gång om dagen) och 1 102 patienter behandlades med 50 mg vildagliptin en gång om dagen.

De flesta biverkningarna i dessa prövningar var lätta och övergående, och krävde inte utsättande av behandlingen. Inget samband sågs mellan biverkningar och ålder, etnisk tillhörighet, exponeringstid eller daglig dos.

Sällsynta fall av leverdysfunktion (inklusive hepatit) har rapporterats. I dessa fall var patienterna generellt asymptomatiska utan kvarstående kliniska symptom och leverfunktionen normaliserades efter avbrytande av behandlingen. I data från kontrollerade monoterapi- och tilläggsbehandlingsstudier som pågått i upp till 24 veckor var incidensen av förhöjda ALAT eller ASAT $\geq 3 \times$ ULN (klassificerad som förekommande vid minst 2 efter varandra följande mätningar eller vid det sista besöket på behandling) 0,2%, 0,3% och 0,2% för vildagliptin 50 mg en gång dagligen, vildagliptin 50 mg två gånger dagligen respektive alla jämförelseprodukter. Dessa höjningar i transaminaser var i allmänhet asymptomatiska, av icke-progressiv natur och inte förknippade med kolestas eller gulsot.

Sällsynta fall av angioödem har rapporterats för vildagliptin i samma utsträckning som för kontroller. Ett större antal fall rapporterades när vildagliptin gavs i kombination med angiotensin convertning enzym-hämmare (ACE-hämmare). Majoriteten av dessa händelser var lindriga och avklingade utan behandling under pågående vildagliptinbehandling.

Biverkningstabell

De biverkningar som rapporterats av patienter som fått vildagliptin i dubbelblinda studier som monoterapi och som tilläggsbehandling är listade nedan för varje indikation och efter organsystem och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$),

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Kombination med metformin

Tabell 1 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått vildagliptin 100 mg dagligen i kombination med metformin i dubbelblinda studier (N=208)

Metabolism och nutrition	
Vanliga	Hypoglykemi
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Tremor Huvudvärk Yrsel
Mindre vanliga	Trötthet
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående

Beskrivning av valda biverkningar

I kontrollerade kliniska studier med kombinationen vildagliptin 100 mg dagligen + metformin var det inga patienter som avbröt studien pga. rapporterade biverkningar i någon av behandlingsgrupperna; vildagliptin 100 mg dagligen + metformin eller placebo + metformin.

I kliniska studier var hypoglykemi vanligt förekommande hos patienter som fick vildagliptin 100 mg i kombination med metformin (1 %) och mindre vanligt hos patienter som fick placebo + metformin (0,4 %). Inga svåra händelser av hypoglykemi rapporterades i vildagliptin grupperna.

I kliniska studier förändrades inte kroppsvikten från utgångsvärdet då vildagliptin 100 mg dagligen gavs som tillägg till metformin (+0,2 kg och -1,0 kg för vildagliptin respektive placebo).

Inga ytterligare säkerhetssignaler eller oförutsedda risker sågs i studier som pågått i upp till 2 år eller mer när vildagliptin gavs som tillägg till metformin.

Kombination med sulfonureid

Tabell 2 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått vildagliptin 50 mg i kombination med sulfonureid i dubbelblinda studier (N=170)

Infektioner och infestationer	
Mycket sällsynta	Nasofaryngit
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Hypoglykemi
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Tremor Huvudvärk Yrsel Asteni
Magtarmkanalen	
Mindre vanliga	Förstoppning

Beskrivning av valda biverkningar

I kontrollerade kliniska studier med kombinationen 50 mg vildagliptin + en sulfonureid var förekomsten av patienter som avbröt studien pga. biverkningar 0,6 % i behandlingsgruppen vildagliptin 50 mg + sulfonureid jämförd med 0 % i behandlingsgruppen placebo + sulfonureid.

I kliniska studier var förekomsten av hypoglykemi när vildagliptin 50 mg gavs en gång dagligen som tillägg till glimepirid 1,2 % jämförd med 0,6 % för placebo + glimepirid. Inga svåra händelser av hypoglykemi rapporterades i vildagliptin grupperna.

I kliniska studier förändrades inte kroppsvikten från utgångsvärdet då vildagliptin 50 mg en gång dagligen gavs som tillägg till glimepirid (-0,1 kg och -0,4 kg för vildagliptin respektive placebo).

Kombination med tiazolidindion

Tabell 3 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått vildagliptin 100 mg dagligen i kombination med tiazolidindion i dubbelblinda studier (N=158)

Metabolism och nutrition	
Vanliga	Viktuppgång
Mindre vanliga	Hypoglykemi
Centrala och perifera nervsystemet	
Mindre vanliga	Huvudvärk Asteni
Blodkärl	
Vanliga	Perifert ödem

Beskrivning av valda biverkningar

I kontrollerade kliniska studier med kombinationen 100 mg vildagliptin + tiazolidindion rapporterades inga patienter som avbröt studien pga biverkningar i varken vildagliptin 100 mg dagligen + tiazolidindion eller i placebo + tiazolidindion behandlingsgruppen.

I kliniska studier var förekomsten av hypoglykemi mindre vanlig hos patienter som fick vildagliptin + pioglitazon (0,6 %) men vanlig hos patienter som fick placebo + pioglitazon (1,9 %). Inga svåra händelser av hypoglykemi rapporterades i vildagliptin grupperna.

I pioglitazon tilläggstudien var den absoluta viktuppgången för placebo och vildagliptin 100 mg dagligen, 1,4 kg respektive 2,7 kg.

Förekomsten av perifera ödem när vildagliptin 100 mg om dagen gavs som tillägg till maximal basdos av pioglitazon (45 mg en gång dagligen) var 7,0 %, jämfört med 2,5 % vid enbart basdosen pioglitazon.

Monoterapi

Tabell 4 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått vildagliptin 100 mg dagligen som monoterapi i dubbelblinda studier (N=1 855)

Infektioner och infestationer	
Mycket sällsynta	Övre luftvägsinfektion Nasofaryngit
Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga	Hypoglykemi
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Yrsel
Mindre vanliga	Huvudvärk
Blodkärl	
Mindre vanliga	Perifert ödem
Magtarmkanalen	
Mindre vanliga	Förstoppning
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga	Ledvärk

Beskrivning av valda biverkningar

I kontrollerade monoterapistudier med vildagliptin var dessutom den totala incidensen av patienter som avbröt studien på grund av biverkningar inte större för patienter som behandlades med vildagliptin vid doser på 100 mg dagligen (0,3 %) än för placebo (0,6%) eller jämförelseläkemedel (0,5 %).

I jämförande kontrollerade monoterapistudier var hypoglykemi mindre vanligt, rapporterat hos 0,4 % (7 av 1 855) av patienterna som behandlades med vildagliptin 100 mg dagligen jämfört med 0,2 % (2 av 1 082) av patienterna som behandlades med aktivt jämförelseläkemedel eller placebo, utan att några allvarliga eller svåra händelser rapporterades.

I kliniska studier, förändrades inte kroppsvikten från ursprungsvärdet när vildagliptin 100 mg en gång dagligen gavs som monoterapi (-0,3 kg och -1,3 kg för vildagliptin respektive placebo).

Inga ytterligare säkerhetssignaler eller oförutsedda risker sågs i studier som pågått i upp till 2 år med vildagliptin i monoterapi.

Kombination med metformin och en sulfonureid

Tabell 5 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått vildagliptin 50 mg två gånger dagligen i kombination med metformin och en sulfonureid (N=157)

Metabolism och nutrition	
Vanliga	Hypoglykemi
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Yrsel Tremor
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hyperhidros
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Asteni

Beskrivning av valda biverkningar

I behandlingsgruppen med vildagliptin + metformin + glimepirid rapporterades ingen avbruten behandling på grund av biverkningar mot 0,6 % i behandlingsgruppen med placebo + metformin + glimepirid.

Förekomsten av hypoglykemi var vanlig i båda behandlingsgrupperna (5,1 % för gruppen med vildagliptin + metformin + glimepirid mot 1,9 % för gruppen med placebo + metformin + glimepirid gruppen). Ett fall av allvarlig hypoglykemi rapporterades i vildagliptingruppen.

Vid slutet av studien så var effekten på medelkroppsvikten neutral (+0,6 kg i vildagliptingruppen och -0,1 kg i placebogruppen).

Kombination med insulin

Tabell 6 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått vildagliptin 100 mg dagligen i kombination med insulin (med eller utan metformin) i dubbelblinda studier (N=371)

Metabolism och nutrition	
Vanliga	Minskat blodglukos
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Huvudvärk Frossa
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående

	Gastroesofageal refluxsjukdom
Mindre vanliga	Diarré Gasbildning

Beskrivning av valda biverkningar

I kontrollerade kliniska studier med vildagliptin 50 mg två gånger dagligen i kombination med insulin, med eller utan samtidigt användning av metformin, var den totala förekomsten av patienter som avbröt studien på grund av biverkningar 0,3 % i vildagliptingruppen och inga som avbröt studien i placebogruppen.

Förekomsten av hypoglykemi var likartad i båda behandlingsgrupperna (14,0 % i vildagliptingruppen mot 16,4 % i placebogruppen). Två patienter rapporterade allvarliga hypoglykemiska händelser i vildagliptingruppen och 6 patienter i placebogruppen.

Vid slutet av studien var effekten på medelkroppsvikten neutral (+0,6 kg ändring från studiestart i vildagliptingruppen och ingen viktändring i placebogruppen).

Erfarenheter efter att läkemedlet godkänts för försäljning

Tabell 7 Biverkningar som rapporteras efter att läkemedlet godkänts för försäljning

Magtarmkanalen	
Ingen känd frekvens	Pankreatit
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	Hepatit (reversibelt vid utsättning av läkemedlet) Onormala leverfunktionstester (reversibelt vid utsättning av läkemedlet)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens	Myalgi
Hud och subkutan vävnad	
Ingen känd frekvens	Urtikaria Exfoliativa och bullösa hudlesioner, såsom bullös pemfigoid

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Information om överdosering med vildagliptin är begränsad.

Symtom

Information om sannolika symtom på överdosering har hämtats från en tolerabilitetsstudie på friska försökspersoner som fått stigande doser av vildagliptin i 10 dagar. Vid 400 mg rapporterades tre fall av muskelsmärta och enstaka fall av lätt och övergående parestesi, feber och ödem samt en tillfällig ökning av lipasnivåerna. Vid 600 mg upplevde en försöksperson ödem i fötter och händer samt ökade nivåer av kreatinkinasa (CK), aspartataminotransferas (ASAT), C-reaktivt protein (CRP) och

myoglobin. Tre andra försökspersoner upplevde ödem i fötterna, med parestesi i två fall. Alla symtom och onormala laboratorievärden avklingade utan behandling efter utsättande av studieläkemedlet.

Behandling

I händelse av en överdos rekommenderas stödåtgärder. Vildagliptin kan inte avlägsnas med hemodialys. Den främsta hydrolysmetaboliten (LAY 151) kan dock avlägsnas med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, dipeptidylpeptidas 4 (DPP-4)-hämmare, ATC-kod: A10BH02

Vildagliptin tillhör klassen inkretinförstärkare och är en potent och selektiv DPP-4 hämmare.

Verkningsmekanism

Administrering av vildagliptin leder till en snabb och fullständig hämning av DPP-4-aktiviteten som leder till ökade endogena nivåer vid fasta och efter måltid av inkretinhormonerna GLP-1 (glukagonlik peptid-1) och GIP (glukosberoende insulinotropisk peptid).

Farmakodynamisk effekt

Genom att öka de endogena nivåerna av dessa inkretinhormoner förstärker vildagliptin betacellernas känslighet för glukos, vilket leder till förbättrad glukosberoende utsöndring av insulin. Behandling med vildagliptin 50-100 mg dagligen hos patienter med typ 2 diabetes gav en signifikant förbättring av markörer över betacellsfunktionen inklusive HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), förhållandet mellan proinsulin och insulin och mått på betacellernas respons från ofta tagna måltidstoleranstester. Hos icke-diabetiker (med normal glykemisk kontroll) stimulerar inte vildagliptin insulinutsöndringen och minskar inte glukosnivåerna.

Genom att öka de endogena GLP-1-nivåerna förstärker vildagliptin också alfacellernas känslighet för glukos, vilket leder till mer adekvat glukosberoende glukagonutsöndring.

Den förstärkta ökningen av insulin/glukagon-kvoten under hyperglykemi, på grund av ökade inkretinhormonnivåer, leder till nedgång av glukosproduktionen i levern vid fasta och efter måltid, med reducerad glukosnivå i blod som följd.

Den kända effekten att ökade GLP-1-nivåer ger fördröjning av ventrikeltömningen har inte observerats vid vildagliptinbehandling.

Klinisk effekt och säkerhet

Fler än 15 000 patienter med typ 2-diabetes har deltagit i dubbelblinda, placebo- eller aktivt kontrollerade kliniska prövningar med behandlingstider på upp till 2 år. I dessa studier gavs vildagliptin till fler än 9 000 patienter i dagliga doser om 50 mg en gång dagligen, 50 mg två gånger dagligen eller 100 mg en gång dagligen. Fler än 5 000 män respektive 4 000 kvinnor fick vildagliptin 50 mg en gång dagligen eller 100 mg dagligen. Fler än 1 900 patienter som fick vildagliptin 50 mg en gång dagligen eller 100 mg dagligen var ≥ 65 år. I dessa prövningar gavs vildagliptin som monoterapi till tidigare ej läkemedelsbehandlade patienter med typ 2-diabetes eller som kombinationsbehandling till patienter med otillräcklig kontroll av andra diabetesläkemedel.

Totalt sett förbättrade vildagliptin den glykemiska kontrollen när det gavs som monoterapi eller i kombination med metformin, en sulfonureid eller en tiazolidindion, mätt som kliniskt relevanta minskningar av HbA_{1c} vid endpoint, jämfört med utgångsvärdet (se Tabell 8).

I kliniska studier var storleksordningen på HbA_{1c}-minskningarna med vildagliptin större hos patienter med högre utgångsvärde på HbA_{1c}.

I en 52-veckors, dubbelblind, kontrollerad prövning minskade HbA_{1c} med 1 % vid behandling med vildagliptin (50 mg två gånger om dagen), jämfört med en minskning om 1,6 % för metformin (upptitrerat till 2 g/dag). Det kunde inte statistiskt visas att vildagliptin inte var sämre än metformin. Patienter som behandlades med vildagliptin rapporterade signifikant lägre incidens av gastrointestinala biverkningar, jämfört med dem som fick metformin.

I en 24-veckors, dubbelblind, kontrollerad prövning jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger om dagen) med rosiglitazon (8 mg en gång om dagen). De genomsnittliga minskningarna var 1,20 % med vildagliptin och 1,48 % med rosiglitazon hos patienter med ett genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} om 8,7 %. Patienter som fick rosiglitazon upplevde en viktökning om i genomsnitt 1,6 kg, medan de som fick vildagliptin inte hade någon viktökning (-0,3 kg). Förekomsten av perifert ödem var lägre i gruppen som fick vildagliptin jämfört med gruppen som fick rosiglitazon (2,1 % jämförd med 4,1 %).

I en studie som pågått i 2 år jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med gliclazid (upp till 320 mg dagligen). Efter 2 år var den genomsnittliga minskningen av HbA_{1c} 0,5 % med vildagliptin och 0,6 % med gliclazid från ett genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} på 8,6 %. Statistisk noninferiority uppnåddes inte.

Vildagliptin var förenat med färre hypoglykemier (0,7 %) än gliclazid (1,7 %).

I en 24-veckors studie på patienter som var otillräckligt kontrollerade med metformin (genomsnittlig daglig dos: 2 020 mg) jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med pioglitazon (30 mg en gång dagligen). Med ett utgångsvärde för HbA_{1c} på 8,4 % var den genomsnittliga minskningen 0,9 % med vildagliptin som tillägg till metformin och 1,0 % med pioglitazon som tillägg till metformin. En genomsnittlig viktökning om +1,9 kg sågs hos patienter som fick pioglitazon som tillägg till metformin, jämfört med +0,3 kg för de som fick vildagliptin som tillägg till metformin.

I en studie som pågått i 2 år jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med glimepirid (upp till 6 mg dagligen – genomsnittlig dos efter 2 år: 4,6 mg) hos patienter behandlade med metformin (genomsnittlig daglig dos: 1 894 mg). Efter 1 år var den genomsnittliga minskningen av HbA_{1c} 0,4 % med vildagliptin som tillägg till metformin och 0,5 % med glimepirid som tillägg till metformin från ett genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} på 7,3 %. Förändringen av kroppsvikten var -0,2 kg med vildagliptin och +1,6 kg med glimepirid. Incidensen av hypoglykemier var signifikant lägre i vildagliptin-gruppen (1,7 %) jämfört med glimepirid-gruppen (16,2 %). Vid studiens slut (efter 2 år) var HbA_{1c} för båda behandlingsgrupperna jämförbara med utgångsvärdena, medan förändringen av kroppsvikten och skillnaderna i hypoglykemifrekvensen mellan behandlingsgrupperna kvarstod.

I en 52-veckors studie på patienter som var otillräckligt kontrollerade med metformin (metformindosen vid baseline var 1 928 mg/dag) jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med gliclazid (genomsnittlig daglig dos: 229,5 mg). Efter ett år var den genomsnittliga minskningen av HbA_{1c} -0,81 % med vildagliptin som tillägg till metformin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} var 8,4 %) och -0,85 % med gliclazid som tillägg till metformin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} var 8,5 %), statistisk non-inferiority uppnåddes (95 % CI; -0,11 – 0,20). Förändringen av kroppsvikten var +0,1 kg med vildagliptin jämfört med en viktuppgång på +1,4 kg med gliclazid.

I en 24-veckors studie utvärderades effekten av en fast doskombination med vildagliptin och metformin (gradvist titrerat till en dos av 50 mg/500 mg två gånger dagligen eller 50 mg/1 000 mg två gånger dagligen) som initial behandling hos tidigare icke läkemedelsbehandlade patienter. Med ett utgångsvärde av HbA_{1c} på 8,6 %, gav vildagliptin/metformin 50 mg/1 000 mg två gånger dagligen en minskning av HbA_{1c} på -1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,61 %, metformin 1 000 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,36 % och vildagliptin 50 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,09 %. Hos patienter med ett utgångsvärde som var ≥10,0 % observerades en större minskning av HbA_{1c}.

En 24-veckors, multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie genomfördes för att utvärdera behandlingseffekten av vildagliptin 50 mg en gång dagligen jämfört med placebo hos 515 patienter med typ 2 diabetes och måttligt nedsatt njurfunktion (N=294) eller gravt nedsatt njurfunktion (N=221). Av patienterna med måttligt och gravt nedsatt njurfunktion behandlades 68,8 % respektive 80,5 % med insulin (genomsnittlig daglig dos var 56 enheter respektive 51,6 enheter) vid baseline. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion gav vildagliptin en signifikant minskning av HbA_{1c} jämfört med placebo (en skillnad på -0,53 %) från ett genomsnittligt utgångsvärde på 7,9 %. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion gav vildagliptin en signifikant minskning av HbA_{1c} jämfört med placebo (en skillnad på -0,56 %) från ett genomsnittligt utgångsvärde på 7,7 %.

En 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie utfördes på 318 patienter för att utvärdera vildagliptins effekt och säkerhet (50 mg två gånger dagligen) i kombination med metformin (≥1500 mg dagligen) och glimepirid (≥4 mg dagligen). Vildagliptin i kombination med metformin och glimepirid minskade signifikant HbA_{1c} i jämförelse med placebo. Från ett medelbasvärde av HbA_{1c} på 8,8 % var den placebojusterade medelminskningen -0,76 %.

En 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie utfördes på 449 patienter för att utvärdera vildagliptins effekt och säkerhet (50 mg två gånger dagligen) i kombination med en stabil dos av basal- eller mix-insulin (daglig medeldos 41 IU), och samtidig användning med metformin (N=276) eller utan samtidig metformin (N=173). Vildagliptin i kombination med insulin minskade signifikant HbA_{1c} i jämförelse med placebo. Från ett medelbasvärde av HbA_{1c} på 8,8 % var den placebojusterade medelminskningen i den totala populationen -0,72 %. I subgrupperna som behandlats med insulin med samtidig eller utan samtidig användning med metformin så var den placebojusterade medelminskningen av HbA_{1c} -0,63 % respektive -0,84 %. Förekomsten av hypoglykemi i den totala populationen var 8,4 % i vildagliptin och 7,2 % i placebogruppen. För patienter som fått vildagliptin uppstod ingen viktökning (+0,2 kg) medan för de som fått placebo uppstod en viktminskning (-0,7 kg).

I en annan 24-veckors studie med patienter med en mer avancerad typ 2 diabetes som var otillräckligt kontrollerade med insulin (kort och medellångverkande, medelinsulindos 80 IU/dag), så var medelminskningen av HbA_{1c} när vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) adderades till insulin statistiskt signifikant större än med placebo plus insulin (0,5 % mot 0,2 %). Förekomsten av hypoglykemi var lägre i vildagliptingruppen än i placebogruppen (22,9 % mot 29,6 %).

En 52-veckors randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie genomfördes på patienter med typ 2-diabetes och hjärtsvikt (NYHA-funktionsklass I-III) för att utvärdera effekten av vildagliptin 50 mg två gånger dagligen (N=128) på vänster kammars ejektionsfraktion (LVEF) i jämförelse med placebo (N=126). Vildagliptin var inte associerat med en förändring av vänsterkammerfunktion eller förvärring av preexisterande hjärtsvikt. Verifierade hjärtkärlhändelser var över lag balanserade. Det var fler hjärthändelser hos vildagliptinbehandlade patienter med hjärtsvikt NYHA-funktionsklass III jämfört med placebo. Emellertid var det obalans i kardiovaskulära risker vid baseline till fördel för placebo och antalet händelser var lågt, vilket hindrar säkra slutsatser. Vildagliptin minskade signifikant HbA_{1c} jämfört med placebo (skillnad på 0,6 %) från ett baseline-medelvärde på 7,8 % vid vecka 16. I den subgrupp patienter med NYHA-funktionsklass III var minskningen i HbA_{1c} lägre jämfört med placebo (skillnad på 0,3 %) men denna slutsats begränsas av det låga antalet patienter (n=44). Förekomsten av hypoglykemi i den totala populationen var 4,7 % i vildagliptingruppen och 5,6 % i placebogruppen.

Kardiovaskulär risk

En metaanalys av oberoende och prospektivt verifierade hjärt-kärlhändelser från 37 kliniska fas III och IV-studier som monoterapi och kombinationsterapi med upp till mer än 2 års duration (exponering i medelvärde 50 veckor för vildagliptin och 49 veckor för jämförelseläkemedlen) genomfördes och visade att vildagliptinbehandling inte var associerat med en ökad kardiovaskulär risk mot jämförelseläkemedel. Den sammansatta effektvariabeln av större negativa hjärt-kärlhändelser (major adverse cardiovascular events, MACE) inklusive akut hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död, var likartad för vildagliptin jämfört med kombinerade aktiva jämförelseläkemedel och placebo [Mantel-Haenszel risk ratio (M-H RR) 0,82 (95 % CI; 0,61–1,11)]. En MACE inträffade hos 83 av 9 599 (0,86 %) vildagliptinbehandlade patienter och hos 85 av 7 102 (1,20 %) jämförelsebehandlade patienter. Bedömning av varje enskild MACE-händelse visade ingen ökad risk (liknande M-H RR). Bekräftade

hjärtsviktshändelser (HF) som definieras som en HF som kräver sjukhusvistelse eller på uppkomst av HF, rapporterades hos 41 (0,43 %) vildagliptinbehandlade patienter och hos 32 (0,45 %) jämförelsebehandlade patienter med M-H RR 1,08 (95 % CI; 0,68–1,70).

Tabell 8 Viktigaste effektergebnat för vildagliptin som getts som monoterapi i placebokontrollerade prövningar och i tilläggsstudier med kombinationsbehandling (primär effekt på ITT-population)

Monoterapi i placebokontrollerade studier	Genomsnittligt utgångsvärde HbA _{1c} (%)	Genomsnittlig förändring vid vecka 24 av HbA _{1c} (%) jämfört med utgångsvärdet	Placebokorrigerad genomsnittlig förändring av HbA _{1c} (%) vid vecka 24 (95 % CI)
Studie 2301: Vildagliptin 50 mg två gånger om dagen (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8; -0,1)
Studie 2384: Vildagliptin 50 mg två gånger om dagen (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1; -0,4)
* p <0,05 jämfört med placebo			
Tilläggs-/Kombinationsstudier			
Vildagliptin 50 mg två gånger om dagen + metformin (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4; -0,8)
Vildagliptin 50 mg daglig + glimepirid (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9; -0,4)
Vildagliptin 50 mg två gånger om dagen + pioglitazon (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9; -0,4)
Vildagliptin 50 mg två gånger om dagen + metformin + glimepirid (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0; -0,5)
* p <0,05 jämfört med placebo + jämförelseprodukt			

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för vildagliptin, för alla grupper av den pediatrika populationen med diabetes mellitus typ 2 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering vid fasta absorberas vildagliptin snabbt och maximala plasmakoncentrationer har observerats efter 1,7 timmar. Intag av föda fördröjer tiden till maximala plasmakoncentrationer något, till 2,5 timmar, men förändrar inte den totala exponeringen (AUC). Administrering av vildagliptin tillsammans med föda resulterade i minskat C_{max} (19 %). Förändringens storlek är dock inte kliniskt signifikant, och vildagliptin kan därför ges med eller utan föda. Den absoluta biotillgängligheten är 85 %.

Distribution

Vildagliptins plasmaproteinbindning är låg (9,3 %) och vildagliptin fördelas jämnt mellan plasma och röda blodkroppar. Vildagliptins genomsnittliga distributionsvolym vid steady state efter intravenös administrering (V_{ss}) är 71 liter, vilket tyder på extravaskulär distribution.

Metabolism

Metabolism är den främsta eliminationsvägen för vildagliptin hos människa och svarar för 69 % av dosen. Den främsta metaboliten (LAY 151) är farmakologiskt inaktiv och är cyanodelens hydrolysoprodukt, svarar för 57 % av dosen, följt av glukuroniden (BQS867) och amidens

hydrolysisprodukter (4 % av dosen). *In vitro*-data på humana njurmikrosomer tyder på att njuren kan vara ett av de större organ som bidrar till hydrolysen av vildagliptin till dess inaktiva metabolit, LAY151. DPP-4 bidrar delvis till vildagliptins hydrolysis, baserat på en *in vivo*-studie på råttor med DPP-4-brist. Vildagliptin metaboliseras inte av CYP 450-enzymerna i någon kvantifierbar utsträckning. Således förväntas inte vildagliptins metaboliska clearance påverkas av samtidig behandling med läkemedel som hämmar och/eller inducerar CYP 450. *In vitro*-studier har visat att vildagliptin inte hämmar/inducerar CYP 450-enzymerna. Vildagliptin torde därför inte påverka metabolisk clearance för läkemedel som ges samtidigt och som metaboliseras av CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 3A4/5.

Eliminering

Efter peroral administrering av [¹⁴C] vildagliptin utsöndrades cirka 85 % av dosen i urin, och 15 % av dosen återfanns i feces. Efter peroral administrering utsöndrades 23 % av vildagliptindosen via njurarna som oförändrat läkemedel. Efter intravenös administrering på friska försökspersoner är vildagliptins totala plasma- och njurclearance 41 liter/timme respektive 13 liter/timme. Den genomsnittliga elimineringshalveringstiden är cirka 2 timmar efter intravenös administrering. Elimineringshalveringstiden är cirka 3 timmar efter peroral administrering.

Linjäritet/icke-linjäritet

Vildagliptins C_{max} och området under plasmakoncentrationerna kontra tidskurvorna (AUC) ökade på ett i huvudsak dosproportionerligt sätt över det terapeutiska dosområdet.

Egenskaper hos specifika grupper av patienterna

Kön

Inga kliniskt relevanta skillnader sågs i vildagliptins farmakokinetik mellan friska manliga och kvinnliga studiepatienter med stor spännvidd vad avser ålder och kroppsmasseindex (BMI). Vildagliptins hämning av DPP-4 påverkas inte av kön.

Äldre

Hos friska äldre försökspersoner (≥ 70 år) ökade den totala exponeringen för vildagliptin (100 mg en gång om dagen) med 32 %, med en ökning av den maximala plasmakoncentrationen om 18 %, jämfört med unga friska försökspersoner (18–40 år). Dessa förändringar anses dock inte kliniskt relevanta. Vildagliptins hämning av DPP-4 påverkas inte av ålder.

Nedsatt leverfunktion

Effekten av försämrad leverfunktion på vildagliptins farmakokinetik har studerats på patienter med lätt, måttligt och gravt nedsatt leverfunktion, baserat på Child-Pugh-poäng (från 6 för lätt nedsatt till 12 för gravt nedsatt), jämfört med friska försökspersoner. Exponeringen för vildagliptin efter en engångsdos till patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion minskade (20 % respektive 8 %), medan exponeringen för vildagliptin hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion ökade med 22 %. Den maximala förändringen (ökning eller minskning) i exponeringen för vildagliptin är cirka 30 %, vilket inte anses kliniskt relevant. Det fanns ingen korrelation mellan leversjukdomens svårighetsgrad och förändringarna i exponeringen för vildagliptin.

Nedsatt njurfunktion

En flerdos, öppen studie genomfördes för att utvärdera farmakokinetiken av den lägre terapeutiska dosen av vildagliptin (50 mg en gång dagligen) hos patienter med olika grader av kronisk njurfunktionsnedsättning definierat med kreatininclearance (lätt: 50 till <80 ml/min, måttlig: 30 till <50 ml/min, grav: <30 ml/min) jämfört med normala friska försökspersoner.

AUC för vildagliptin ökade i genomsnitt 1,4-, 1,7- och 2-faldigt hos patienter med lätt, måttligt, respektive gravt nedsatt njurfunktion, jämfört med normala friska försökspersoner. AUC för metaboliterna LAY151 och BQS867 ökade i genomsnitt ca 1,5-, 3- och 7-faldigt hos patienter med lätt, måttligt respektive gravt nedsatt njurfunktion. Begränsade data från patienter med terminal

njursjukdom (ESRD) indikerar att exponeringen av vildagliptin är jämförbar med den hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. LAY151-koncentrationerna var ca 2–3-faldigt högre än hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Vildagliptin-nivåerna sänktes i begränsad omfattning vid hemodialys (3 % över en period på 3–4 timmar med hemodialys startad 4 timmar efter dosering).

Etnisk grupp

Begränsade data visar inte att ras har någon större påverkan på vildagliptins farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Intrakardiella fördröjningar i impulsöverledningen har observerats hos hund med en icke-effekt dosnivå ("no effect level") på 15 mg/kg (7-faldigt högre exponering än hos människa baserat på C_{max}).

Ansamling av skummiga alveolära makrofager i lungan sågs hos råtta och mus. Icke-effekt dosnivån på råtta var 25 mg/kg (5-faldigt högre exponering än hos människa baserat på AUC) och på mus 750 mg/kg (142-faldigt högre exponering än hos människa).

Gastrointestinala symtom, särskilt mjuk avföring, slemmig avföring, diarré och, vid högre doser, blod i avföringen sågs hos hund. Icke-effekt dosnivån har inte fastställts.

Vildagliptin var inte mutagen i traditionella *in vitro* och *in vivo* genotoxicitetsstudier.

En studie av fertilitet och tidig embryonal utveckling som utförts på råtta har inte visat några tecken på försämring vad gäller fertilitet, reproduktion eller tidig embryonal utveckling på grund av vildagliptin. Embryofoetal toxicitet har utvärderats hos råtta och kanin. Ökad incidens av vågformade revben har observerats hos råtta i samband med reducerad kroppsvikt hos modern med en icke-effekt dosnivå på 75 mg/kg (10-faldigt högre exponering än hos människa). Minskad fostervikt och skeletala variationer, vilket tyder på fördröjning i utvecklingen, sågs hos kanin endast i samband med svår maternell toxicitet, med en icke-effekt dosnivå på 50 mg/kg gavs (9-faldigt högre exponering än hos människa). En pre- och postnatal utvecklingsstudie har utförts på råtta. Fynd har endast observerats i samband med maternell toxicitet vid ≥ 150 mg/kg och inkluderade en tillfällig minskning i kroppsvikten och reducerad motorisk aktivitet i F1-generationen.

En karcinogenicitetsstudie har utförts under 2 år på råtta med perorala doser upp till 900 mg/kg (cirka 200 gånger högre exponering än hos människa med maximalt rekommenderad dos). Ingen ökad tumörförekomst sågs, som kunde hänföras till vildagliptin. En annan karcinogenicitetsstudie har utförts under 2 år på mus med perorala doser upp till 1 000 mg/kg. Ökad förekomst av adenokarcinom i bröst samt hemangiosarkom observerades, med icke-effekt dosnivåer på 500 mg/kg (59-faldigt högre exponering än hos människa) respektive 100 mg/kg (16-faldigt högre exponering än hos människa). Den ökade incidensen av dessa tumörer hos mus anses inte utgöra någon signifikant risk hos människa, baserat på: avsaknad av gentoxisk potential hos vildagliptin och dess huvudmetabolit, uppträdande av tumörer endast hos en art samt höga systemiska exponeringskvoter när tumörerna observerades.

I en 13-veckors toxikologistudie på cynomolgusapa har hudskador rapporterats vid doser ≥ 5 mg/kg/dag. Dessa var konsekvent lokaliserade till extremiteterna (händer, fötter, öron och svans). Vid en dos om 5 mg/kg/dag (ungefär motsvarande AUC-exponeringen hos människa vid en dos om 100 mg) observerades endast blåsor. Dessa var reversibla trots fortsatt behandling och förknippades inte med onormal histopatologi. Flagnande och avskalad hud, skorpor och sår på svansen med motsvarande histopatologiska förändringar observerades vid doser ≥ 20 mg/kg/dag (cirka 3 gånger högre AUC-exponering än hos människa vid en dos om 100 mg). Nekrotiska skador på svansen observerades vid ≥ 80 mg/kg/dag. Hudskadorna var inte reversibla under en återhämningsperiod om 4 veckor hos apor som behandlats med 160 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa E460
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat E470b

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i blistret. Fuktkänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium / aluminium (oPA/Al/PVC//Al) blister med 14, 28, 30, 56, 60, 90, 105, 112, 180 tabletter.
Aluminium / aluminium (oPA/Al/PVC//Al) perforerad endosblister med 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 60x1, 90x1, 105x1, 112x1, 180x1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36817

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.5.2021