

1. IME ZDRAVILA

Galvus 50 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 47,82 mg laktoze (brezvodne).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Bela do svetlo rumenkasta, okrogla (premera 8 mm) tableta z ravnima ploskvama in zaobljenim robom ter oznakama "NVR" na eni strani in "FB" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Vildagliptin je indiciran kot dodatek dieti in telesni dejavnosti za izboljšanje urejenosti glikemije pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2:

- kot monoterapija pri bolnikih, za katere metformin ni primeren zaradi kontraindikacij ali neprenašanja,
- v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, kar vključuje insulin, kadar ta ne zagotavljajo zadostne urejenosti glikemije (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1 za razpoložljive podatke o različnih kombinacijah).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Pri uporabi v monoterapiji, v kombinaciji z metforminom, v kombinaciji s tiazolidindionom, v kombinaciji z metforminom in sulfonilsečnino ali v kombinaciji z insulinom (z metforminom ali brez njega), je priporočeni dnevni odmerek vildagliptina 100 mg, ki ga vzamete kot en odmerek 50 mg zjutraj in en odmerek 50 mg zvečer.

V kombinaciji s sulfonilsečnino je priporočeni dnevni odmerek vildagliptina 50 mg, in sicer zjutraj. Pri tej skupini bolnikov vildagliptin v odmerku 100 mg dnevno ni bil učinkovitejši od odmerka 50 mg dnevno.

Kadar bolnik jemlje to zdravilo v kombinaciji s sulfonilsečnino, je treba razmisliti o nižjem odmerku sulfonilsečnine, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo.

Odmerki nad 100 mg niso priporočljivi.

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Galvus, naj ga vzame takoj, ko se spomni. Na isti dan ne sme vzeti dvojnega odmerka zdravila.

Varnost in učinkovitost vildagliptina v tretirnem zdravljenju v kombinaciji z metforminom in

tiazolidindionom ni bila ugotovljena.

Drugi podatki o posebnih skupinah bolnikov

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Za starejše bolnike prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte tudi poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara ledvic

Za bolnike z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 50 ml/min) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo (ESRD - end-stage renal disease) je priporočen odmerek zdravila Galvus 50 mg enkrat na dan (glejte tudi poglavja 4.4, 5.1 in 5.2).

Okvara jeter

Zdravila Galvus ne smejo uporabljati bolniki z okvaro jeter, vključno z bolniki, ki imajo pred zdravljenjem vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) ali aspartat-aminotransferaze (AST) nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (upper limit of normal - ULN) (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Galvus pri otrocih in mladostnikih (< 18 let) ni priporočljiva. Varnost in učinkovitost zdravila Galvus pri otrocih in mladostnikih (< 18 let) nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo (glejte tudi poglavje 5.1).

Način uporabe

Peroralna uporaba

Zdravilo Galvus se lahko jemlje z obrokom ali brez njega (glejte tudi poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravilo Galvus ne more nadomestiti zdravljenja z insulinom pri bolnikih, ki potrebujejo insulin. Zdravila Galvus se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali za zdravljenje diabetične ketoacidoze.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ESRD na hemodializi so izkušnje omejene, zato je treba zdravilo Galvus pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte tudi poglavja 4.2, 5.1 in 5.2).

Okvara jeter

Zdravilo Galvus se ne sme uporabljati pri bolnikih z okvaro jeter, vključno z bolniki, ki imajo pred zdravljenjem vrednosti ALT ali AST nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.2).

Spremljanje jetrnih encimov

Poročali so o redkih primerih motenega delovanja jeter (vključno s hepatitisom). V teh primerih bolniki večinoma niso imeli niti simptomov niti kliničnih posledic, izvidi jetrnih testov pa so se ponovno normalizirali po prekinitvi zdravljenja. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Galvus je treba opraviti pregled jetrnih testov za določitev bolnikovih izhodiščnih vrednosti. Delovanje jeter je treba v prvem letu zdravljenja z zdravilom Galvus spremljati vsake 3 mesece in občasno tudi kasneje.

Bolnikom, pri katerih pride do zvišanja vrednosti aminotransferaz, je treba za potrditev opraviti še drugo preiskavo delovanja jeter, nato pa jih je treba spremljati s pogostimi pregledi jetrnih testov, dokler se nenormalni izvid(i) ne normalizira(jo). Če zvišanje AST ali ALT na ali nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti vztraja, je priporočena prekinitev zdravljenja z zdravilom Galvus.

Bolniki, pri katerih pride do ikterusa ali drugih znakov, ki nakazujejo moteno delovanje jeter, morajo prekiniti zdravljenje z zdravilom Galvus.

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Galvus in normalizaciji vrednosti jetrnih testov se zdravljenja z zdravilom Galvus ne sme ponovno uvesti.

Srčno popuščanje

Rezultati kliničnega preskušanja vildagliptina pri bolnikih iz funkcijskih razredov I-III po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (New York Heart Association, NYHA) so pokazali, da zdravljenje z vildagliptinom v primerjavi s placebom ni povzročalo spremembe funkcije levega prekata ali poslabšanja že prej prisotnega kongestivnega popuščanja srca. Kliničnih izkušenj pri bolnikih iz funkcijskega razreda III po klasifikaciji NYHA, ki so prejeli vildagliptin, je še vedno malo, rezultati pa niso prepričljivi (glejte poglavje 5.1).

Iz kliničnih preskušanj ni nobenih izkušenj z uporabo vildagliptina pri bolnikih iz funkcijskega razreda IV po klasifikaciji NYHA, zato uporaba pri teh bolnikih ni priporočena.

Kožne spremembe

V nekliničnih toksikoloških študijah so poročali o kožnih spremembah, med drugim o mehurčastem izpuščaju in razjedah na okončinah opic (glejte poglavje 5.3). V kliničnih študijah niso opazili zvišane incidence kožnih sprememb, vendar je pri bolnikih s kožnimi obolenji kot zapletom sladkorne bolezni obseg izkušenj omejen. Poleg tega so v obdobju trženja zdravila poročali o mehurčastih in eksfoliacijskih kožnih spremembah. Zato je v okviru rutinske oskrbe sladkornih bolnikov priporočeno opazovanje kože glede kožnih sprememb kot so mehurčast izpuščaj ali razjede na koži.

Akutni pankreatitis

Uporabo vildagliptina povezujejo s tveganjem za razvoj akutnega pankreatitisa. Bolnike je potrebno obvestiti o značilnem simptomu akutnega pankreatitisa.

Če obstaja sum na pankreatitis, je potrebno prenehati z jemanjem vildagliptina, če pa je diagnoza akutnega pankreatitisa potrjena, bolnik ne sme ponovno začeti z jemanjem vildagliptina. Pri bolnikih z anamnezo akutnega pankreatitisa je potrebna previdnost.

Hipoglikemija

Znano je, da sulfonilsečnine povzročajo hipoglikemijo. Pri bolnikih, ki prejemajo vildagliptin v kombinaciji s sulfonilsečnino, je lahko tveganje za hipoglikemijo povečano, zato je treba razmisliti o nižjem odmerku sulfonilsečnine, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vildagliptin ima le majhno možnost medsebojnega delovanja s sočasno uporabljenimi zdravili. Ker vildagliptin ni niti substrat encimov citokrom P (CYP) 450 niti ne zavira ali inducira encimov CYP 450, ni verjetno, da bi prišlo do interakcij z učinkovinami, ki so substrati, zaviralci ali induktorji teh encimov.

Kombinacija s pioglitazonom, metforminom in gliburidom

Rezultati študij s temi peroralnimi antidiabetiki niso pokazali nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Digoksin (substrat P-glikoproteina), varfarin (substrat CYP2C9)

Klinične študije na zdravih prostovoljcih niso pokazale nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij. Vendar pa le-teh niso ugotavljali pri ciljni populaciji.

Kombinacija z amlodipinom, ramiprilom, valsartanom ali simvastatinom

Na zdravih prostovoljcih so izvajali klinične študije medsebojnega delovanja z amlodipinom, ramiprilom, valsartanom in simvastatinom. V teh študijah niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij pri sočasni uporabi vildagliptina.

Kombinacija z zaviralci angiotenzinske konvertaze

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce angiotenzinske konvertaze, je lahko prisotno povečano tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.8).

Kot velja za druga peroralna antidiabetična zdravila, lahko določene učinkovine, med drugim tiazidi, kortikosteroidi, ščitnični hormoni in simpatikomimetiki, zmanjšajo hipoglikemični učinek vildagliptina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi vildagliptina pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja pri visokih odmerkih (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zaradi nezadostnih podatkov o uporabi med nosečnostjo pri ljudeh zdravila Galvus ne smete uporabljati pri nosečnicah.

Dojenje

Ni znano, ali se vildagliptin izloča v materino mleko. Študije so pokazale, da se pri živalih vildagliptin izloča v mleko. Zdravila Galvus se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Študij o vplivu zdravila Galvus na plodnost pri ljudeh niso izvajali (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Bolniki, pri katerih prihaja do neželenega učinka v obliki omotičnosti, naj se izogibajo vožnji ali upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Podatke o varnosti so pridobili pri skupno 5451 bolnikih, ki so prejeli vildagliptin v dnevni odmerku 100 mg (50 mg dvakrat dnevno) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih preskušanjih, ki so trajala najmanj 12 tednov. Od teh bolnikov jih je 4622 prejelo vildagliptin kot monoterapijo, 829 bolnikov pa je prejelo placebo.

Neželeni učinki v teh preskušanjih so bili večinoma blagi in prehodne narave, zdravljenja zaradi njih ni bilo treba prekinjati. Povezave med neželenimi učinki in starostjo, etnično pripadnostjo, trajanjem zdravljenja ali velikostjo dnevnega odmerka niso ugotovili. O hipoglikemiji so poročali pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin sočasno s sulfonilsečnino in insulinom. Pri uporabi vildagliptina so poročali o tveganju za akutni pankreatitis (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

V spodnjih preglednicah so po organskih sistemih in po absolutni pogostnosti za vsako indikacijo navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Galvus v dvojno slepih študijah kot monoterapijo ali v shemah zdravljenja z dodatno terapijo. Pogostnosti so definirane kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin kot monoterapijo ali kot dodatno terapijo v kontroliranih kliničnih študijah in v okviru izkušenj v obdobju trženja zdravila

Organski sistem – neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	
nazofaringitis	zelo pogosti
okužba zgornjih dihal	pogosti
Presnovne in prehranske motnje	
hipoglikemija	občasni
Bolezni živčevja	
omotičnost	pogosti
glavobol	pogosti
tremor	pogosti
Očesne bolezni	
zamegljen vid	pogosti
Bolezni prebavil	
obstipacija	pogosti
navzea	pogosti
gastroezofagealna refluksna bolezen	pogosti
diareja	pogosti
bolečine v trebuhu, vključno z zgornjim delom trebuha	pogosti
bruhanje	pogosti
flatulenca	občasni
pankreatitis	redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
hepatitis	pogostnost neznana*

Bolezni kože in podkožja	
hiperhidroza	pogosti
izpuščaj	pogosti
srbenje	pogosti
dermatitis	pogosti
urtikarija	občasni
eksfoliativne in bulozne kožne spremembe, vključno z buloznim pemfigoidom	pogostnost neznana*
kožni vaskulitis	pogostnost neznana*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
artralgiya	pogosti
mialgiya	pogosti
Motnje reprodukcije in dojk	
erektilna disfunkcija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
astenija	pogosti
periferni edemi	pogosti
utrujenost	občasni
mrazenje	občasni
Preiskave	
nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije	občasni
povečanje telesne mase	občasni
* na osnovi izkušenj v obdobju trženja zdravila	

Opis izbranih neželenih učinkov

Okvara jeter

Poročali so o redkih primerih motenj delovanja jeter (vključno s hepatitisom). V teh primerih bolniki večinoma niso imeli niti simptomov niti kliničnih posledic, izvidi jetrnih testov pa so se ponovno normalizirali po prekinitvi zdravljenja. V podatkih iz kontroliranih preskušanj z monoterapijo in iz tistih z dodanim zdravilom, ki so trajala do 24 tednov, so bile incidence zvišanj ALT ali AST na ali nad 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (zvišanje opredeljeno kot prisotno na vsaj dveh zaporednih izvidih ali na zadnjem obisku v času zdravljenja) 0,2 % za vildagliptin 50 mg enkrat dnevno, 0,3 % za vildagliptin 50 mg dvakrat dnevno in 0,2 % za vsa primerjalna zdravila. Ta zvišanja vrednosti aminotransferaz so bila večinoma asimptomatska, neprogresivne narave in niso bila povezana solestazo ali z ikterusom.

Angioedem

Poročali so o redkih primerih angioedema, do katerega je prišlo ob jemanju vildagliptina enako pogosto kot pri kontrolnih bolnikih. O večjem deležu primerov so poročali ob jemanju vildagliptina v kombinaciji z zaviralcem angiotenzinske konvertaze (zaviralcem ACE). Neželeni učinki so bili večinoma blagi in so izzveneli kljub nadaljevanju zdravljenja z vildagliptinom.

Hipoglikemija

Pojavljanje hipoglikemije je bilo občasno pri bolnikih, ki so uporabljali vildagliptin v monoterapiji (0,4 %) v primerjalnih kontroliranih študijah monoterapije z aktivnim primerjalnim zdravilom ali s placebom (0,2 %). Pri tem niso poročali o nobenem primeru hude ali resne hipoglikemije. Pri uporabi vildagliptina kot dodatka metforminu je do hipoglikemije prišlo pri 1 % bolnikov, ki so prejeli vildagliptin, in pri 0,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri dodajanju pioglitazona je do hipoglikemije prišlo pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli vildagliptin, in pri 1,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri dodajanju sulfonilsečnine je do hipoglikemije prišlo pri 1,2 % bolnikov, ki so prejeli vildagliptin, in pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri dodajanju sulfonilsečnine in metformina je do hipoglikemije prišlo pri 5,1 % bolnikov, ki so prejeli vildagliptin, in pri 1,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin v kombinaciji z insulinom, je bila incidenca hipoglikemije 14 % v skupini z vildagliptinom in 16 % v skupini s placebom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki o prevelikem odmerjanju vildagliptina so omejeni.

Simptomi

Podatki o verjetnih simptomih prevelikega odmerjanja temeljijo na študiji prenašanja naraščajočih odmerkov, izvedeni na zdravih osebah, ki so prejemale zdravilo Galvus 10 dni. Pri 400 mg je v treh primerih prišlo do bolečin v mišicah in v posameznih primerih do blage in prehodne parestezije, povišane telesne temperature, edemov in prehodnega zvišanja koncentracije lipaz. Pri 600 mg je pri eni osebi prišlo do otekanja rok in stopal ter zvišanja koncentracij kreatin-kinaze (CK), aspartat-aminotransferaze (AST), C-reaktivnega proteina (CRP) in mioglobina. Pri treh drugih osebah je prišlo do otekanja stopal, v dveh primerih s parestezijami. Vsi simptomi in nenormalni laboratorijski izvidi so izzveneli brez zdravljenja po prekinitvi jemanja preiskovanega zdravila.

Obravnava

V primeru zaužitja prevelikega odmerka je priporočeno podporno zdravljenje. Vildagliptina se ne da odstraniti s hemodializo, vendar je s hemodializo mogoče odstraniti glavni hidrolizni metabolit (LAY 151).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, zaviralci dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), oznaka ATC: A10BH02

Vildagliptin iz skupine spodbujevalcev Langerhansovih otočkov je močan in selektiven zaviralec DPP-4.

Mehanizem delovanja

Uporaba vildagliptina povzroči hitro in popolno zaviranje delovanja DPP-4, kar povzroča zvišanje endogenih koncentracij hormonov inkretinov GLP-1 (glukagonu podoben peptid 1; glucagon-like peptide 1) in GIP (od glukoze odvisni insulinotropni polipeptid; glucose-dependent insulinotropic polypeptide) na tešče in po obroku.

Farmakodinamični učinki

Z zviševanjem endogenih koncentracij hormonov inkretinov vildagliptin okrepi občutljivost celic beta za glukozo, kar izboljša od glukoze odvisno izločanje insulina. Zdravljenje z vildagliptinom v odmerkih 50-100 mg dnevno je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 pomembno izboljšalo vrednosti kazalcev delovanja beta celic, vključno z modelom ocene homeostaze HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), razmerjem med proinsulinom in insulinom ter merjenjem odzivnosti beta celic po obroku s pogostim vzorčenjem. Pri osebah brez sladkorne bolezni (z normalnimi koncentracijami glukoze v krvi) vildagliptin ne spodbuja izločanja insulina in ne znižuje koncentracije glukoze.

Z zviševanjem endogenih koncentracij GLP-1 vildagliptin okrepi tudi občutljivost celic alfa za glukozo, kar povzroči ustreznejše izločanje glukagona glede na koncentracijo glukoze.

Pri hiperglikemiji zaradi zvišanih koncentracij hormonov inkretinov pride do dodatnega zvišanja razmerja insulin/glukagon, kar povzroči zmanjšanje tvorbe glukoze v jetrih na tešče in po obroku, to pa zniža koncentracije glukoze v krvi.

Pri zdravljenju z vildagliptinom niso opažali počasnejšega praznjenja želodca, kar je sicer znan učinek pri zvišanih koncentracijah GLP-1.

Klinična učinkovitost in varnost

V dvojno slepih kontroliranih kliničnih preskušanjih s placebom ali s primerjalnim zdravilom, med katerimi so nekatera trajala tudi več kot 2 leti, je bilo vključenih več kot 15 000 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. V teh študijah je vildagliptin prejelo več kot 9000 bolnikov in sicer v dnevni odmerki 50 mg enkrat dnevno, 50 mg dvakrat dnevno ali 100 mg enkrat dnevno. Odmerke 50 mg vildagliptina enkrat dnevno ali 100 mg dnevno je prejelo več kot 5000 moških in več kot 4000 žensk. Več kot 1900 bolnikov, ki so prejeli odmerke 50 mg vildagliptina enkrat dnevno ali 100 mg dnevno, je bilo starih 65 let ali več. V teh preskušanjih so vildagliptin v monoterapiji prejeli bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2, ki prej še niso prejeli nobenih zdravil za sladkorno bolezen, v kombinaciji z drugimi zdravili pa tisti bolniki, pri katerih sladkorna bolezen ni bila dovolj dobro urejena z drugimi antidiabetičnimi zdravili.

V celoti je vildagliptin bodisi v monoterapiji bodisi v kombinaciji z metforminom, s sulfonilsečnino ali s tiazolidindionom izboljšal urejenost glukoze v krvi, kar se je pokazalo kot klinično pomembno znižanje vrednosti HbA_{1c} od izhodišča do časa opazovanja v študiji (glejte preglednico 2).

V kliničnih preskušanjih je bil obseg znižanja vrednosti HbA_{1c} večji pri bolnikih z višjo izhodiščno vrednostjo HbA_{1c}.

V 52-tedenskem dvojno slepem kontroliranem preskušanju je vildagliptin (50 mg dvakrat dnevno) znižal vrednost izhodiščnega HbA_{1c} za 1 % v primerjavi z znižanjem za 1,6 % pri metforminu (titriranjem do 2 g/dan), pri tem pa statistično ni bilo mogoče potrditi, da vildagliptin ni manj učinkovit od metformina (ne-inferiornost). Pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin, so poročali o pomembno nižji incidenci gastrointestinalnih neželenih učinkov v primerjavi s tistimi, ki so prejeli metformin.

V 24-tedenskem dvojno slepem kontroliranem preskušanju so primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat dnevno) z rosiglitazonom (8 mg enkrat dnevno). Pri bolnikih s povprečno izhodiščno vrednostjo HbA_{1c} 8,7 % je pri vildagliptinu prišlo do povprečnega znižanja za 1,20 %, pri rosiglitazonu pa za 1,48 %. Pri bolnikih, ki so prejeli rosiglitazon, je v povprečju prišlo do povečanja telesne mase za 1,6 kg v nasprotju s tistimi, ki so prejeli vildagliptin, pri katerih ni prišlo do povečanja telesne mase (-0,3 kg). Incidenca perifernih edemov je bila nižja v skupini z vildagliptinom v primerjavi s skupino z rosiglitazonom (2,1 % v primerjavi s 4,1 %).

V kliničnem preskušanju, ki je trajalo 2 leti, so primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat dnevno) z gliklazidom (do 320 mg na dan). Po dveh letih je pri uporabi vildagliptina prišlo do povprečnega

znižanja vrednosti HbA_{1c} za 0,5 %, pri uporabi gliklazida pa za 0,6 % od povprečne izhodiščne vrednosti 8,6 %, pri tem pa statistično ni bilo mogoče potrditi, da vildagliptin ni manj učinkovit od gliklazida (ne-inferiornost). Vildagliptin je bil povezan z manjšo pogostnostjo hipoglikemij (0,7 %) kot gliklazid (1,7 %).

V 24-tedenskem preskušanju so primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat dnevno) s pioglitazonom (30 mg enkrat dnevno) pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo ob zdravljenju z metforminom (s povprečnim dnevnim odmerkom 2020 mg). Pri dodajanju vildagliptina metforminu je prišlo do povprečnega znižanja vrednosti HbA_{1c} za 0,9 % od izhodiščne vrednosti 8,4 %, pri dodajanju pioglitazona metforminu pa do znižanja za 1,0 %. Pri bolnikih, ki so poleg metformina prejeli pioglitazon, je prišlo do povprečnega povečanja telesne mase za 1,9 kg v primerjavi z povečanjem za 0,3 kg pri bolnikih, ki so poleg metformina prejeli vildagliptin.

V preskušanju, ki je trajalo 2 leti, so primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat na dan) z glimepiridom (do 6 mg/dan, s povprečnim odmerkom 4,6 mg po 2 letih) pri bolnikih, ki so prejeli metformin (v povprečnem dnevnem odmerku 1894 mg). Po 1 letu je pri dodajanju vildagliptina metforminu prišlo do povprečnega znižanja vrednosti HbA_{1c} za 0,4 %, pri dodajanju glimepirida metforminu pa za 0,5 % od povprečne izhodiščne vrednosti HbA_{1c} 7,3 %. Pri uporabi vildagliptina je prišlo do zmanjšanja telesne mase za 0,2 kg, pri uporabi glimepirida pa do povečanja za 1,6 kg. V skupini z vildagliptinom je bila incidenca hipoglikemije bistveno nižja (1,7 %) kot v skupini z glimepiridom (16,2 %). Po določenem času v študiji (po 2 letih) je bila v obeh skupinah vrednost HbA_{1c} podobna izhodiščni, medtem ko je telesna masa ostala spremenjena, obdržale pa so se tudi spremembe glede hipoglikemij.

V preskušanju, ki je trajalo 52 tednov, so primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat na dan) z gliklazidom (v povprečnem dnevnem odmerku 229,5 mg) pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo ob zdravljenju z metforminom (z izhodiščnim odmerkom metformina 1928 mg/dan). Po 1 letu je pri dodajanju vildagliptina metforminu prišlo do povprečnega znižanja vrednosti HbA_{1c} za 0,81 % (povprečna izhodiščna vrednost HbA_{1c} je bila 8,4 %), pri dodajanju gliklazida metforminu pa za 0,85 % (povprečna izhodiščna vrednost HbA_{1c} je bila 8,5 %); pri tem so s statistično značilnostjo potrdili ne-inferiornost (95% IZ -0,11 – 0,20). Pri uporabi vildagliptina je prišlo do povečanja telesne mase za 0,1 kg v primerjavi s povečanjem telesne mase za 1,4 kg pri uporabi gliklazida.

V preskušanju, ki je trajalo 24 tednov, so pri bolnikih, ki prej še niso prejeli nobenih zdravil za sladkorno bolezen, ocenjevali učinkovitost začetnega zdravljenja s fiksno kombinacijo vildagliptina in metformina (odmerek so postopno titrirali do 50 mg/500 mg dvakrat na dan ali do 50 mg/1000 mg dvakrat na dan). Odmerek kombinacije vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg dvakrat na dan je znižal vrednost HbA_{1c} za 1,82 %, odmerek kombinacije vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg dvakrat na dan za 1,61 %, metformin 1000 mg dvakrat na dan za 1,36 % in vildagliptin 50 mg dvakrat na dan za 1,09 % od povprečne izhodiščne vrednosti HbA_{1c} 8,6 %. Pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo HbA_{1c} ≥10,0 % so opazili večje znižanje vrednosti HbA_{1c}.

24-tedensko multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano preskušanje za oceno učinka zdravljenja z vildagliptinom v odmerku 50 mg enkrat dnevno v primerjavi s placebom so izvedli pri 515 bolnikih, ki so imeli sladkorno bolezen tipa 2 in zmerno okvaro ledvic (N=294) ali hudo okvaro ledvic (N=221). Ob izhodišču je prejelo insulin 68,8 % bolnikov z zmerno okvaro ledvic (povprečno 56 enot insulina na dan) in 80,5 % bolnikov s hudo okvaro ledvic (povprečno 51,6 enot insulina na dan). Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je vildagliptin statistično značilno znižal vrednost HbA_{1c} od povprečne izhodiščne vrednosti 7,9 % v primerjavi s placebom (z razliko -0,53 %). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je vildagliptin statistično značilno znižal vrednost HbA_{1c} od povprečne izhodiščne vrednosti 7,7 % v primerjavi s placebom (z razliko -0,56 %).

V 24-tedenskem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranem preskušanju so pri 318 bolnikih ocenjevali učinkovitost in varnost vildagliptina (v odmerku 50 mg dvakrat na dan) v kombinaciji z metforminom (v odmerku ≥ 1500 mg na dan) in glimepiridom (v odmerku ≥ 4 mg na dan). Vildagliptin je v kombinaciji z metforminom in glimepiridom statistično značilno znižal vrednost HbA_{1c} v primerjavi s placebom. Povprečno znižanje vrednosti HbA_{1c} od povprečne izhodiščne vrednosti 8,8 % je z upoštevanjem vrednosti pri uporabi placeba znašalo 0,76 %.

V 24-tedenskem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim preskušanju so pri 449 bolnikih ocenjevali učinkovitost in varnost vildagliptina (v odmerku 50 mg dvakrat na dan) v kombinaciji s stabilnim odmerkom bazalnega ali dvofaznega insulina (v povprečnem dnevnem odmerku 41 enot) in s sočasno uporabo metformina (N=276) ali brez sočasne uporabe metformina (N=173). Vildagliptin je v kombinaciji z insulinom statistično značilno znižal vrednost HbA_{1c} v primerjavi s placebom. V celotni populaciji je povprečno znižanje vrednosti HbA_{1c} od povprečne izhodiščne vrednosti 8,8 % z upoštevanjem vrednosti pri uporabi placeba znašalo 0,72 %. V podskupini bolnikov, ki so prejeli insulin in sočasno metformin, je povprečno znižanje vrednosti HbA_{1c} z upoštevanjem vrednosti pri uporabi placeba znašalo 0,63 %, v skupini brez sočasne uporabe metformina pa 0,84 %. V celotni populaciji je bila pogostnost hipoglikemije v skupini z vildagliptinom 8,4 %, v skupini s placebom pa 7,2 %. Pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin, ni prišlo dopovečanja telesne mase (+ 0,2 kg), pri tistih, ki so prejeli placebo, pa je prišlo do zmanjšanja telesne mase (- 0,7 kg).

V drugi 24-tedenski študiji pri bolnikih z napredovalo sladkorno boleznijo tipa 2, ki ni bila ustrezno urejena z insulinom (kratkodelujočim in dolgodelujočim, s povprečnim odmerkom insulina 80 i.e. na dan), je bilo povprečno znižanje vrednosti HbA_{1c} pri dodatku vildagliptina (v odmerku 50 mg dvakrat na dan) statistično značilno večje kot pri uporabi placeba poleg insulina (0,5 % v primerjavi z 0,2 %). Pogostnost hipoglikemij je bila manjša v skupini z vildagliptinom kot v skupini s placebom (22,9 % v primerjavi z 29,6 %).

52-tedensko multicentrično, randomizirano, dvojno slepo preskušanje so izvedli pri bolnikih, ki so imeli sladkorno bolezen tipa 2 in kongestivno popuščanje srca (funkcijskih razredov I-III po klasifikaciji NYHA) za oceno učinka zdravljenja z vildagliptinom v odmerku 50 mg dvakrat dnevno (N=128) v primerjavi s placebom (N=126), in sicer za oceno učinka na iztisni delež levega prekata (angl. left-ventricular ejection fraction, LVEF). Vildagliptin ni povzročal spremembe funkcije levega prekata ali poslabšanja že prej prisotnega kongestivnega popuščanja srca. Dogodki, ki so jih ocenili kot kardiovaskularne, so bili približno enako pogosti v obeh študijskih skupinah. V skupini bolnikov s srčnim popuščanjem funkcijskega razreda III po klasifikaciji NYHA, ki so prejeli vildagliptin, je bilo več s srcem povezanih dogodkov v primerjavi s placebom, vendar je bilo tveganje za kardiovaskularne bolezni ob izhodišču bolj ugodno v skupini s placebom, skupno število dogodkov pa je bilo majhno, zato ni mogoče postaviti trdnih zaključkov. Vildagliptin je po 16 tednih statistično značilno bolj znižal vrednost HbA_{1c} v primerjavi s placebom (z razliko 0,6 %) od povprečne vrednosti ob izhodišču 7,8 %. V podskupini bolnikov funkcijskega razreda III po klasifikaciji NYHA je prišlo do manjšega znižanja vrednosti HbA_{1c} v primerjavi z uporabo placeba (z razliko 0,3 %), vendar je pomen te ugotovitve omejen zaradi majhnega števila bolnikov (N=44). Pogostnost hipoglikemije pri vseh bolnikih, ki so prejeli vildagliptin je znašala 4,7 %, pri tistih, ki so prejeli placebo pa 5,6 %.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 so izvedli petletno multicentrično randomizirano dvojno slepo študijo (VERIFY) za oceno učinka zdravljenja s kombinacijo vildagliptina in metformina (N = 998) v primerjavi s standardno oskrbo z začetnim zdravljenjem z metforminom v monoterapiji in kasnejšo uvedbo kombinacije z vildagliptinom (skupina z zaporednim zdravljenjem) (N = 1003) pri bolnikih z novo odkrito sladkorno boleznijo tipa 2. Režima zdravljenja s kombinacijo vildagliptina 50 mg dvakrat na dan skupaj z metforminom je v petletnem poteku študije omogočil statistično značilno in klinično pomembno relativno zmanjšanje tveganja za "čas do potrjenega neuspeha začetnega zdravljenja" (vrednost HbA_{1c} ≥ 7 %) v primerjavi z uporabo metformina v monoterapiji pri zdravljenju bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, ki prej še niso prejeli nobenih zdravil za sladkorno bolezen (razmerje ogroženosti, HR: 0,51 [0,45; 0,58], 95-odstotni interval zaupanja; p<0,001). Incidenca neuspeha začetnega zdravljenja (vrednost HbA_{1c} ≥ 7 %) je bila v skupini z zgodnjim zdravljenjem s kombinacijo 43,6 % (pri 429 bolnikih), v skupini z zaporednim zdravljenjem pa 62,1 % (pri 614 bolnikih).

Kardiovaskularno tveganje

Izvedli so metaanalizo podatkov o dogodkih, ki so jih neodvisno in prospektivno ocenili kot kardiovaskularne v 37 kliničnih študijah faze III in IV z monoterapijo in s kombinacijo zdravil, ki so trajale do več kot 2 leti (s povprečnim trajanjem izpostavljenosti vildagliptinu 50 tednov, primerjalnim

zdravilom pa 49 tednov). Rezultati te metaanalize so pokazali, da zdravljenje z vildagliptinom ni povezano z večjim kardiovaskularnim tveganjem kot zdravljenje s primerjalnimi zdravili. Rezultati pri sestavljenem cilju opazovanja, ki je obsegal dogodke, ocenjene kot pomembne neželene kardiovaskularne dogodke (MACE - *major adverse cardiovascular events*), ki vključujejo akutni miokardni infarkt, možgansko kap ali kardiovaskularno smrt, so bili pri uporabi vildagliptina podobni kot pri uporabi aktivnih primerjalnih zdravil oziroma placeba [razmerje tveganj po Mantel–Haenszelovi metodi (M-H RR) 0,82 (95-odstotni interval zaupanja 0,61-1,11)]. Do pomembnega neželenega kardiovaskularnega dogodka je prišlo pri 83 od 9599 (0,86 %) bolnikov, ki so prejeli vildagliptin, in pri 85 od 7102 (1,20 %) bolnikov, ki so prejeli katero od primerjalnih zdravil. Pri ocenjevanju posameznih kategorij pomembnih neželenih kardiovaskularnih dogodkov pri nobeni niso odkrili povečanja tveganja (razmerje M-H RR je bilo podobno). O potrjenih dogodkih v povezavi s srčnim popuščanjem, ki so bili opredeljeni kot srčno popuščanje, zaradi katerega mora biti bolnik sprejet v bolnišnico, ali pojav srčnega popuščanja na novo, so poročali pri 41 (0,43 %) bolnikih, ki so prejeli vildagliptin, in pri 32 (0,45 %) bolnikih, ki so prejeli katero od primerjalnih zdravil, z razmerjem M-H RR 1,08 (95-odstotni interval zaupanja 0,68-1,70).

Preglednica 2 Ključni rezultati učinkovitosti vildagliptina v preskušanjih, kontroliranih s placebom, in sicer z monoterapijo oziroma s kombinacijo z dodanim zdravilom (primarna ITT populacija za oceno učinkovitosti)

Študije z monoterapijo, kontrolirane s placebom	Povprečna izhodiščna vrednost HbA_{1c} (%)	Povprečna sprememba vrednosti HbA_{1c} od izhodišča po 24 tednih (%)	Povprečna sprememba vrednosti HbA_{1c} po 24 tednih, korigirana glede na vrednosti pri placebu (% (95 % IZ))
študija 2301: vildagliptin 50 mg dvakrat dnevno (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
študija 2384: vildagliptin 50 mg dvakrat dnevno (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
* p< 0,05 za primerjavo s placebom			
Študije z dodanim zdravilom / s kombinacijami zdravil			
vildagliptin 50 mg dvakrat dnevno + metformin (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
vildagliptin 50 mg dnevno + glimepirid (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
vildagliptin 50 mg dvakrat dnevno + pioglitazon (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
vildagliptin 50 mg dvakrat dnevno + metformin + glimepirid (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p< 0,05 za primerjavo s placebom + primerjalnim zdravilom			

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z vildagliptinom za vse podskupine pediatrične populacije s sladkorno boleznijo tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni aplikaciji na tešče se vildagliptin hitro absorbira in doseže najvišje koncentracije v plazmi po 1,7 ure. Hrana nekoliko podaljša čas do najvišje plazemske koncentracije na 2,5 ure, ne spremeni pa celotne izpostavljenosti zdravilu (AUC). Zaradi uživanja vildagliptina skupaj s hrano se je znižala C_{max} (19 %), vendar velikost te spremembe ni klinično pomembna, zato se lahko zdravilo Galvus uživa s hrano ali brez nje. Absolutna biološka uporabnost je 85 %.

Porazdelitev

Vildagliptin se v majhni meri veže na proteine v plazmi (9,3 %) in se enakomerno porazdeli med plazmo in eritrocite. Povprečen volumen porazdelitve vildagliptina v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenski aplikaciji (V_{ss}) je 71 litrov, kar kaže na ekstrasvaskularno porazdelitev.

Biotransformacija

Glavna pot izločanja vildagliptina pri človeku je njegova presnova, ki odstrani 69 % odmerka. Glavni metabolit (LAY 151) nima farmakološkega učinka in nastane s hidrolizo ciano skupine ter predstavlja 57 % odmerka, sledijo pa mu glukuronid (BQS867) in produkti hidrolize amida (4 % odmerka). *In vitro* podatki, pridobljeni na mikrosomih človeških ledvic, nakazujejo, da bi bile ledvice lahko eden pomembnejših organov za hidrolizo vildagliptina v njegov glavni neaktivni metabolit LAY 151. Glede na izsledke *in vivo* študije na podganah s pomanjkanjem DPP-4 kaže, da DPP-4 deloma sodeluje pri hidrolizi vildagliptina. Vildagliptin se ne metabolizira z encimi CYP 450 v zaznavni meri. Glede na to ni pričakovati, da bi na presnovni očistek vildagliptina vplivala sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci in/ali induktorji encimov CYP 450. *In vitro* študije so pokazale, da vildagliptin ne zavira/inducira encimov CYP 450. Zato ni verjetno, da bi vildagliptin vplival na presnovni očistek sočasno uporabljenih zdravil, ki se presnavljajo z encimi CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ali CYP 3A4/5.

Izločanje

Po peroralni aplikaciji s ^{14}C označenega vildagliptina se je približno 85 % odmerka izločilo z urinom, 15 % odmerka pa so našli v blatu. Po peroralni aplikaciji je izločanje nespremenjenega vildagliptina preko ledvic predstavljalo 23 % odmerka. Po intravenski aplikaciji zdravim osebam je znašal celotni plazemski očistek vildagliptina 41 l/h, ledvični očistek pa 13 l/h. Po intravenski aplikaciji je povprečni razpolovni čas izločanja približno 2 uri. Po peroralni aplikaciji je razpolovni čas izločanja približno 3 ure.

Linearnost/nelinearnost

C_{max} vildagliptina in AUC (površina pod krivuljo časovne porazdelitve koncentracij v plazmi) sta se v okviru terapevtskih odmerkov povečevali približno sorazmerno z velikostjo odmerka.

Značilnosti pri specifičnih skupinah bolnikov

Spol

Med zdravimi moškimi in ženskami v širokem razponu starosti in indeksa telesne mase (ITM) niso opazili klinično pomembnih razlik glede farmakokinetičnih lastnosti vildagliptina. Spol ne vpliva na zaviranje DPP-4 z vildagliptinom.

Starejši bolniki

V primerjavi z zdravimi mladimi osebami (18-40 let) je bila pri zdravih starejših osebah (≥ 70 let) pri odmerjanju 100 mg enkrat dnevno skupna izpostavljenost vildagliptinu večja za 32 % z 18-odstotnim zvišanjem najvišje koncentracije v plazmi. Vendar te spremembe ne veljajo za klinično pomembne. Starost ne vpliva na inhibicijo DPP-4 z vildagliptinom.

Okvara jeter

Vpliv motenega delovanja jeter na farmakokinetične lastnosti vildagliptina so proučevali pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter po Child-Pughovi lestvici (v obsegu od 6 za blago okvaro do 12 za hudo) v primerjavi z zdravimi osebami. Po enkratnem odmerku je bila izpostavljenost vildagliptinu pri bolnikih z blago okvaro jeter manjša za 20 % in pri bolnikih z zmerno okvaro jeter za 8 %, medtem ko je bila pri bolnikih s hudo okvaro jeter izpostavljenost vildagliptinu večja za 22 %. Največja razlika (povečanje ali zmanjšanje) izpostavljenosti vildagliptinu je bila približno 30 %, kar ocenjujejo za klinično nepomembno. Med stopnjo okvare jeter in razliko v izpostavljenosti vildagliptinu ni bilo korelacije.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z različnimi stopnjami kronične okvare ledvic, opredeljenimi z očistkom kreatinina (blaga okvara: 50 do < 80 ml/min, zmerna okvara: 30 do < 50 ml/min in huda okvara: < 30 ml/min) so izvedli odprto študijo večkratnih odmerkov za oceno farmakokinetike nižjega terapevtskega odmerka vildagliptina (50 mg enkrat dnevno) v primerjavi s farmakokinetiko pri normalnih zdravih kontrolnih osebah.

Pri bolnikih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro je bila AUC vildagliptina v povprečju 1,4-krat, 1,7-krat oziroma 2-krat večja od vrednosti pri normalnih zdravih osebah, AUC presnovkov LAY151 in BQS867 pa sta bili pri bolnikih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro ledvic v povprečju 1,5-krat, 3-krat oziroma 7-krat večji. Maloštevilni podatki bolnikov s končno ledvično odpovedjo (ESRD) kažejo, da je pri njih izpostavljenost vildagliptinu podobna kot pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. Koncentracije presnovka LAY151 so bile približno 2-3-krat višje kot pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Vildagliptin se je s hemodializo izločil le v majhni meri (samo 3 % v 3-4 urah hemodialize z začetkom 4 ure po odmerjanju).

Etnična pripadnost

Podatki omejenega obsega nakazujejo, da rase pripadnost nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko vildagliptina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri psih so opazali upočasnjeno prevajanje impulzov v srcu, pri tem je bil odmerek brez učinka 15 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 7-krat večja od izpostavljenosti pri človeku glede na C_{max}).

Pri miših in podganah so opazali kopičenje penastih alveolarnih makrofagov v pljučih. Pri podganah je bil odmerek brez učinka 25 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 5-krat večja od izpostavljenosti pri človeku glede na AUC), pri miših pa 750 mg/kg (izpostavljenost, ki je 142-krat večja od izpostavljenosti pri človeku).

Pri psih so opazali gastrointestinalne simptome, zlasti mehko blato, sluzavo blato, drisko in pri višjih odmerkih kri v blatu. Odmerka brez učinka niso ugotovili.

V običajnih testih genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo* vildagliptin ni bil mutagen.

V študijah plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka pri podganah ni bilo nobenih znakov slabše plodnosti, motene sposobnosti razmnoževanja ali motenj zgodnjega razvoja zarodka zaradi vildagliptina. Toksičnost za zarodek in plod so ocenjevali pri podganah in kuncih. Pri podganah so opazili zvišano incidenco valovite deformacije reber v povezavi s parametri zmanjšane telesne mase mater, pri tem je bil odmerek brez učinka 75 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 10-krat večja od izpostavljenosti pri človeku). Pri kuncih so samo v primerih hude toksičnosti za mater zabeležili zmanjšano telesno maso zarodkov in skeletne različice, ki nakazujejo zaostanke v razvoju, pri tem je bil odmerek brez učinka 50 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 9-krat večja od izpostavljenosti pri človeku). Pri podganah so opravili študijo razvoja pred rojstvom in po njem. Učinke so opazili

samo v povezavi s toksičnostjo za mater pri odmerkih ≥ 150 mg/kg, vključevali pa so prehodno zmanjšanje telesne mase in zmanjšano motorično aktivnost v F1 generaciji.

Dvoletno študijo karcinogenosti so opravili na podganah s peroralnimi odmerki do 900 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je približno 200-krat večja od izpostavljenosti pri človeku pri največjih priporočenih odmerkih). Pri tem niso opazili zvišanih incidenc tumorjev, ki bi jih lahko pripisali vildagliptinu. Drugo dvoletno študijo karcinogenosti so opravili na miših s peroralnimi odmerki do 1000 mg/kg. Opazili so višjo incidenco adenokarcinomov dojke, pri čemer je bil odmerek brez učinka 500 mg/kg (izpostavljenost, ki je 59-krat večja od izpostavljenosti pri človeku) in hemangiosarkomov, pri čemer je bil odmerek brez učinka 100 mg/kg (izpostavljenost, ki je 16-krat večja od izpostavljenosti pri človeku). Ocenjeno je, da zvišana incidenca teh tumorjev pri miših ne predstavlja pomembnega tveganja za ljudi glede na to, da vildagliptin in njegov glavni metabolit nista genotoksična, da je do tumorjev prišlo le pri eni živalski vrsti in glede na visoka razmerja med izpostavljenostmi, pri katerih so tumorje opazili.

V 13-tedenski toksikološki študiji na opicah (javanski makaki) so zabeležili kožne spremembe pri odmerkih ≥ 5 mg/kg/dan. Te spremembe so dosledno opazili na udih (rokah, stopalih, uhljih in repu). Pri odmerku 5 mg/kg/dan (kar približno ustreza izpostavljenosti AUC pri človeku pri odmerku 100 mg) so opazili samo mehurčke. Ti so bili reverzibilni kljub nadaljevanju zdravljenja in jih niso spremljale histopatološke nepravilnosti. Pri odmerku ≥ 20 mg/kg/dan (kar približno ustreza 3-kratni izpostavljenosti AUC pri človeku pri odmerku 100 mg) so opazili luskavost in luščenje kože, kraste in ranice na repu z ustreznimi histopatološkimi spremembami. Pri odmerku ≥ 80 mg/kg/dan so opazili nekrotične lezije na repu. Pri opicah, ki so prejemale 160 mg/kg/dan, kožne lezije niso bile reverzibilne v 4-tedenskem obdobju okrevanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodna laktoza
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

pretisni omot iz aluminija/aluminija (PA/Al/PVC//Al)

Na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 ali 336 tablet ali v skupnem pakiranju, ki vsebuje 336 (3 pakiranja po 112) tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/07/414/001-010
EU/1/07/414/018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. september 2007
Datum zadnjega podaljšanja: 23 julij 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

07. julij 2022

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.