

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

AGNIS 50 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina.

Pomožne snovi 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 sivo bela, okrogla (premera 8 mm) neobložena tableta z ravnima ploskvama in zaobljenim robom ter oznako "50" na eni strani in brez oznake 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 se vzame 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 vildagliptina, 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  $\geq 50$  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 vildagliptina 50 mg enkrat na dan (glejte tudi poglavja 4.4, 5.1 in 5.2).

##### *Okvara jeter*

Vildagliptina 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 (ZMN) (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Pediatrična populacija*

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

#### Način uporabe

peroralna uporaba

Vildagliptin 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

Vildagliptin ne more nadomestiti zdravljenja z insulinom pri bolnikih, ki potrebujejo insulin. Vildagliptina 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 vildagliptin pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte tudi poglavja 4.2, 5.1 in 5.2).

#### Okvara jeter

Vildagliptina 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 vildagliptinom je treba opraviti pregled jetrnih testov za določitev bolnikovih izhodiščnih vrednosti. Delovanje jeter je treba v prvem letu zdravljenja z vildagliptinom 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 prekinitve zdravljenja z vildagliptinom.

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

Po prekinitvi zdravljenja z vildagliptinom in normalizaciji vrednosti jetrnih testov se zdravljenja z vildagliptinom 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 mehurjih 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 ekfoliacijskih kožnih spremembah. Zato je v okviru rutinske oskrbe sladkornih bolnikov priporočeno opazovanje kože glede kožnih sprememb kot so mehurji 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, obstaja tveganje za hipoglikemijo, zato je treba razmisliti o nižjem odmerku sulfonilsečnine, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo.

#### Pomožne snovi

##### Laktoza

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

##### Natrij

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 se vildagliptina ne sme uporabljati pri

nosečnicah.

### Dojenje

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

### Plodnost

Študij o vplivu vildagliptina 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 strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Podatki o varnosti so pridobljeni iz kontroliranih preskušanj, ki so trajala vsaj 12 tednov, zajemala pa so skupno 3.784 bolnikov, ki so prejeli vildagliptin v dnevni odmerki 50 mg (enkrat dnevno) ali 100 mg (50 mg dvakrat dnevno ali 100 mg enkrat dnevno). Od teh bolnikov jih je 2.264 prejelo vildagliptin kot monoterapijo, 1.520 bolnikov pa je prejelo vildagliptin v kombinaciji z drugim zdravilom. 2.682 bolnikov je prejelo vildagliptin v odmerku 100 mg dnevno (bodisi 50 mg dvakrat dnevno ali 100 mg enkrat dnevno), 1.102 bolnika pa sta prejela vildagliptin v odmerku 50 mg enkrat dnevno.

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.

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. 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 s holestazo ali z ikterusom.

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.

### Tabelarni pregled 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 vildagliptin 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 ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti

so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

#### *Kombinacija z metforminom*

**Preglednica 1** Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin v odmerku 100 mg dnevno v kombinaciji z metforminom v dvojno slepih študijah (N=208)

<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	pogosti	hipoglikemija
<b>Bolezni živčevja</b>	pogosti	tremor
	pogosti	glavobol
	pogosti	omotičnost
	občasni	utrujenost
<b>Bolezni prebavil</b>	pogosti	slabost

#### *Opis izbranih neželenih učinkov*

V kontroliranih kliničnih preskušanjih s kombinacijo 100 mg vildagliptina dnevno in metformina niso poročali o nobenem izstopu iz preskušanja zaradi neželenih učinkov niti v skupini, ki je skupaj z metforminom prejela 100 mg vildagliptina dnevno, niti v skupini, ki je skupaj z metforminom prejela placebo.

V kliničnih preskušanjih je do hipoglikemije prišlo pogosto pri bolnikih, ki so prejeli 100 mg vildagliptina dnevno v kombinaciji z metforminom (1 %), in občasno pri bolnikih, ki so prejeli placebo in metformin (0,4 %). V preiskovanih skupinah z vildagliptinom ni bilo poročil o hudih epizodah hipoglikemije.

Telesna masa se v kliničnih preskušanjih ni bistveno spremenila od izhodiščne: pri dodajanju 100 mg vildagliptina metforminu se je zvečala za 0,2 kg, pri kombinaciji metformina s placebom pa se je zmanjšala za 1,0 kg.

Klinična preskušanja, ki so trajala tudi več kot 2 leti, niso pokazala nobenih dodatnih signalov glede varnosti ali nepredvidenega tveganja, če so vildagliptin dodali metforminu.

#### *Kombinacija s sulfonilsečnino*

**Preglednica 2** Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin v odmerku 50 mg dnevno v kombinaciji s sulfonilsečnino v dvojno slepih študijah (N=170)

<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	zelo redki	nazofaringitis
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	pogosti	hipoglikemija
<b>Bolezni živčevja</b>	pogosti	tremor
	pogosti	glavobol
	pogosti	omotičnost
	pogosti	astenija
<b>Bolezni prebavil</b>	občasni	zaprtje

#### *Opis izbranih neželenih učinkov*

V kontroliranih kliničnih preskušanjih s kombinacijo 50 mg vildagliptina in sulfonilsečnine je bila skupna incidenca izstopov iz preskušanja zaradi neželenih učinkov 0,6 % v skupini, ki je prejela 50 mg vildagliptina s sulfonilsečnino, v primerjavi z 0 % v skupini, ki je skupaj s sulfonilsečnino prejela placebo.

V kliničnih preskušanjih je bila incidenca hipoglikemije 1,2 %, če so 50 mg vildagliptina enkrat dnevno dodali zdravljenju z glimepiridom, v primerjavi z 0,6 % pri zdravljenju z glimepiridom in placebom. V preiskovanih skupinah z vildagliptinom ni bilo poročil o hudih epizodah hipoglikemije.

Telesna masa se v kliničnih preskušanjih ni bistveno spremenila od izhodiščne: pri dodajanju 50 mg vildagliptina glimepiridu se je zmanjšala za 0,1 kg, pri kombinaciji glimepirida s placebom pa se je zmanjšala za 0,4 kg.

#### *Kombinacija s tiazolidindionom*

### **Preglednica 3 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin v odmerku 100 mg dnevno v kombinaciji s tiazolidindionom v dvojno slepih študijah (N=158)**

<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	pogosti	zvečanje telesne mase
	občasni	hipoglikemija
<b>Bolezni živčevja</b>	občasni	glavobol
	občasni	astenija
<b>Žilne bolezni</b>	pogosti	periferni edemi

#### *Opis izbranih neželenih učinkov*

V kontroliranih kliničnih preskušanjih s kombinacijo 100 mg vildagliptina dnevno in tiazolidindiona niso poročali o nobenem izstopu iz preskušanja zaradi neželenih učinkov niti v skupini, ki je skupaj s tiazolidindionom prejela 100 mg vildagliptina dnevno, niti v skupini, ki je skupaj s tiazolidindionom prejela placebo.

V kliničnih preskušanjih je do hipoglikemije prišlo občasno (0,6 %) pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin in pioglitazon, pogosto (1,9 %) pa pri bolnikih, ki so prejeli placebo in pioglitazon. V preiskovanih skupinah z vildagliptinom ni bilo poročil o hudih epizodah hipoglikemije.

V študiji s pioglitazonom in dodanim zdravilom je prišlo do povečanja telesne mase in sicer pri placebu za 1,4 kg, pri vildagliptinu v odmerku 100 mg dnevno pa za 2,7 kg.

Incidenca perifernih edemov pri dodatku 100 mg vildagliptina dnevno k osnovnemu zdravljenju z največjim odmerkom pioglitazona (45 mg enkrat dnevno) je bila 7,0 % v primerjavi z 2,5 % pri zdravljenju samo s pioglitazonom.

#### *Monoterapija*

### **Preglednica 4 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin v odmerku 100 mg dnevno kot monoterapijo v dvojno slepih študijah (N=1.855)**

<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	zelo redki	okužba zgornjih dihal
	zelo redki	nazofaringitis
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	občasni	hipoglikemija

<b>Bolezni živčevja</b>	pogosti	omotičnost
	občasni	glavobol
<b>Žilne bolezni</b>	občasni	periferni edemi
<b>Bolezni prebavil</b>	občasni	zaprtje
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	občasni	artralgija

#### *Opis izbranih neželenih učinkov*

Poleg navedenega skupna incidenca izstopov iz preskušanja zaradi neželenih učinkov, v kontroliranih preskušanjih z vildagliptinom v monoterapiji, pri bolnikih, ki so prejeli 100 mg vildagliptina dnevno, ni bila večja (0,3 %) kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (0,6 %) ali primerjalna zdravila (0,5 %).

V študijah z monoterapijo, kontroliranih s primerjalnim zdravilom, je občasno prišlo do hipoglikemije. O njej so poročali pri 0,4 % (7 od 1.855) bolnikov, ki so prejeli 100 mg vildagliptina dnevno, v primerjavi z 0,2 % (2 od 1.082) bolnikov, ki so prejeli primerjalno zdravilo ali placebo. Poročil o resnih oziroma hudih epizodah ni bilo.

Telesna masa se v kliničnih preskušanjih ni bistveno spremenila od izhodiščne: pri jemanju 100 mg vildagliptina v monoterapiji se je zmanjšala za 0,3 kg, pri placebo pa se je zmanjšala za 1,3 kg.

Klinična preskušanja, ki so trajala tudi do 2 leti, niso pri zdravljenju z vildagliptinom v monoterapiji pokazala nobenih dodatnih signalov glede varnosti ali nepredvidenega tveganja.

#### *Kombinacija z metforminom in sulfonilsečnino*

#### **Preglednica 5 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli 50 mg vildagliptin dvakrat dnevno v kombinaciji z metforminom in sulfonilsečnino (N=157)**

<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	pogosti	hipoglikemija
<b>Bolezni živčevja</b>	pogosti	omotičnost, tremor
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	pogosti	čezmerno znojenje
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	pogosti	astenija

#### *Opis izbranih neželenih učinkov*

V skupini bolnikov, ki so prejeli vildagliptin, metformin in glimepirid, ni noben bolnik prekinil zdravljenja zaradi neželenih učinkov v primerjavi z 0,6 % bolnikov, ki so prekinili zdravljenje v skupini, v kateri so prejeli placebo, metformin in glimepirid.

Pogostnost hipoglikemije je bila v obeh zdravljenih skupinah opredeljena kot pogosta (5,1 % v skupini z vildagliptinom, metforminom in glimepiridom v primerjavi z 1,9 % v skupini s placebo, metforminom in glimepiridom). Poročali so o enem primeru hude hipoglikemije, in sicer v skupini z vildagliptinom.

Vpliv na povprečno telesno maso na koncu študije je bil nevtralen (+ 0,6 kg v skupini z vildagliptinom in - 0,1 kg v skupini s placebo).

#### *Kombinacija z insulinom*

#### **Preglednica 6 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli 100 mg vildagliptina dnevno v kombinaciji z insulinom (z metforminom ali brez njega)**



**v dvojno slepih študijah (N=371)**

<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	pogosti	znižana vrednost glukoze v krvi
<b>Bolezni živčevja</b>	pogosti	glavobol, mraženje
<b>Bolezni prebavil</b>	pogosti	navzea, gastroezofagealna refluksna bolezen
	občasni	diareja, vetrovi

Opis izbranih neželenih učinkov

V kontroliranih kliničnih študijah, v katerih so bolniki prejeli vildagliptin v odmerku 50 mg dvakrat na dan v kombinaciji z insulinom, s sočasno uporabo metformina ali brez nje, je bila v skupini z vildagliptinom skupna pogostnost izstopov iz študije zaradi neželenih učinkov 0,3 %, v skupini s placebom pa ni izstopil noben bolnik.

Pogostost hipoglikemije je bila v obeh zdravljenih skupinah podobna (14,0 % v skupini z vildagliptinom v primerjavi s 16,4 % v skupini s placebom). O epizodah hude hipoglikemije sta v skupini z vildagliptinom poročala dva bolnika, v skupini s placebom pa je o tem poročalo 6 bolnikov.

Vpliv na povprečno telesno maso na koncu študije je bil nevtralen (povečanje telesne mase od izhodiščne vrednosti za 0,6 kg v skupini z vildagliptinom in odsotnost spremembe telesne mase v skupini s placebom).

Obdobje trženja

**Preglednica 7 Neželeni učinki v obdobju trženja za zdravilo, ki vsebuje 50 mg vildagliptina**

<b>Bolezni prebavil</b>	pogostnost neznana	pankreatitis
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	pogostnost neznana	hepatitis (reverzibilen po prekinitvi uporabe zdravila) nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije (reverzibilne po prekinitvi uporabe zdravila)
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	pogostnost neznana	mialgija
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	pogostnost neznana	urtikarija eksfoliativne in bulozne kožne lezije, vključno z buloznim pemfigoidom

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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prevelikem odmerjanju vildagliptina je malo.

### Simptomi

Podatki o verjetnih simptomih prevelikega odmerjanja temeljijo na študiji prenašanja naraščajočih odmerkov, izvedeni na zdravih osebah, ki so prejemale vildagliptin 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 vrednosti 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.

### Obravnavava

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- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), 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 ustrežnejše 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 opazali 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 9.000 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 5.000 moških in več kot 4.000 žensk. Več kot 1.900 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<sub>1c</sub> od izhodišča do časa opazovanja v študiji (glejte preglednico 8).

V kliničnih preskušanjih je bil obseg znižanja vrednosti HbA<sub>1c</sub> večji pri bolnikih z višjo izhodiščno vrednostjo HbA<sub>1c</sub>.

V 52-tedenskem dvojno slepem kontroliranem preskušanju je vildagliptin (50 mg dvakrat dnevno) znižal vrednost izhodiščnega HbA<sub>1c</sub> za 1 % v primerjavi z znižanjem za 1,6 % pri metforminu (titriranem 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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 dnevni odmerkom 2020 mg). Pri dodajanju vildagliptina metforminu je prišlo do povprečnega znižanja vrednosti HbA<sub>1c</sub> 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

prejemali 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 prejemali metformin (v povprečnem dnevnem odmerku 1894 mg). Po 1 letu je pri dodajanju vildagliptina metforminu prišlo do povprečnega znižanja vrednosti HbA<sub>1c</sub> za 0,4 %, pri dodajanju glimepirida metforminu pa za 0,5 % od povprečne izhodiščne vrednosti HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> za 0,81 % (povprečna izhodiščna vrednost HbA<sub>1c</sub> je bila 8,4 %), pri dodajanju gliklazida metforminu pa za 0,85 % (povprečna izhodiščna vrednost HbA<sub>1c</sub> 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 prejemali 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 8,6 %. Pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo HbA<sub>1c</sub> ≥10.0% so opazili večje znižanje vrednosti HbA<sub>1c</sub>.

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 prejemale 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> od povprečne izhodiščne vrednosti 7,7 % v primerjavi s placebom (z razliko -0,56%).

V 24-tedenskem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim 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<sub>1c</sub> v primerjavi s placebom. Povprečno znižanje vrednosti HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> v primerjavi s placebom. V celotni populaciji je povprečno znižanje vrednosti HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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 do povečanja 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 napredovalim diabetesom tipa 2, ki ni bil ustrezno urejen z insulinom (kratkodelujočim in dolgodelujočim, s povprečnim odmerkom insulina 80 i.e. na dan), je bilo povprečno znižanje vrednosti HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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 zgodnjega 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 = 1.003) pri bolnikih z novo odkrito sladkorno boleznijo tipa 2. Režim zdravljenja s kombinacijo vildagliptina 50 mg dvakrat na dan skupaj z metforminom je v petletnem poteku študije dosegel statistično značilno in klinično pomembno relativno zmanjšanje tveganja za "čas do potrjenega neuspeha začetnega zdravljenja" (vrednost HbA<sub>1c</sub> ≥ 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<sub>1c</sub> ≥ 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 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 9.599 (0,86 %) bolnikov, ki so prejeli vildagliptin, in pri 85 od 7.102 (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 8 Ključni rezultati učinkovitosti vildagliptina v preskušanih, kontroliranih s placebom, in sicer v monoterapiji oziroma v kombinaciji z dodanim zdravilom (primarna ITT populacija za oceno učinkovitosti)**

Študije v monoterapiji, kontrolirane s placebom	Povprečna izhodiščna vrednost HbA1c (%)	Povprečna sprememba vrednosti HbA1c od izhodišča po 24 tednih (%)	Povprečna sprememba vrednosti HbA1c 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 vildagliptin 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 ekstravaskularno 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 presnavlja 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 opažali 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 ( $\geq 70$  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.

V primerjavi z vrednostmi pri normalnih zdravih osebah, so bile vrednosti AUC vildagliptina pri bolnikih z blago okvaro v povprečju 1,4-krat, pri bolnikih z zmerno okvaro 1,7-krat in pri bolnikih z hudo okvaro 2-krat večje. AUC presnovkov LAY151 in BQS867 pa sta bili pri bolnikih z blago okvaro ledvic v povprečju 1,5-krat, pri bolnikih z zmerno okvaro 3-krat in pri bolnikih hudo okvaro ledvic 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 rasna pripadnost nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko vildagliptina.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

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  $\geq 150$  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 1.000 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  $\geq 5$  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  $\geq 20$  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  $\geq 80$  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**

36 mesecev

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

pretisni omot iz oPA/Al/PVC//Al

Na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 28, 30, 56, 60 ali 180 tablet.  
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

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

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Belupo lijekovi i kozmetika d.d.  
Ulica Danica 5  
48 000 Koprivnica  
Hrvaška

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

H/17/02405/001-005

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20. 11. 2017  
Datum zadnjega podaljšanja: 13. 10. 2022

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

20. 4. 2022