

 20. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Vildagliptin "Pharmathen", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31181

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vildaglipin "Pharmathen"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 50 mg vildagliptin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 43,84 mg lactose.

Hver tablet indeholder 0,067 mmol (1,53 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Hvid til svagt lysegul, rund, glat tablet med skrå kant. Den ene side er præget med “50”. Tabletten måler 8,1 mm ± 0,1mm i diameter og er 3,2 mm ± 0.3 mm tyk.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Vildagliptin er indiceret som supplement til diæt og motion for at forbedre glykæmisk kontrol hos voksne med type 2-diabetes mellitus:

* som monoterapi hos patienter hvor metformin er uhensigtsmæssigt grundet kontraindikationer eller intolerans
* i kombination med andre lægemidler til behandling af diabetes, herunder insulin, når disse ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol (se også pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgængelige oplysninger om forskellige kombinationer).

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Voksne

Når vildagliptin anvendes som monoterapi, i kombination med metformin, i kombination med glitazon, i kombination med metformin og et sulfonylurinstof eller i kombination med insulin (med eller uden metformin), er den anbefalede daglige dosis af vildagliptin 100 mg, administreret som en dosis på 50 mg om morgenen og en dosis på 50 mg om aftenen.

Når vildagliptin kombineres med et sulfonylurinstof, er den anbefalede dosis af vildagliptin 50 mg en gang daglig om morgenen. I denne patientpopulation var vildagliptin 100 mg daglig ikke mere virksomt end vildagliptin 50 mg en gang daglig.

Ved anvendelse i kombination med et sulfonylurinstof kan en lavere dosis sulfonylurinstof overvejes for at nedsætte risikoen for hypoglykæmi.

Doser på over 100 mg frarådes.

Hvis en dosis af Vildagliptin "Pharmathen" glemmes, skal den tages så snart patienten kommer i tanke om det. Der må ikke tages en dobbeltdosis på samme dag.

Vildagliptins sikkerhed og virkning som trippelbehandling i kombination med metformin og et glitazon er ikke klarlagt.

*Supplerende oplysninger for særlige populationer*

*Ældre (≥65 år)*

Der kræves ingen dosisjustering til ældre patienter (se også pkt. 5.1 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Der kræves ingen dosisjustering for patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 50 ml/min). Hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion eller med nyresygdom i sidste stadie (*end-stage renal disease*: ESRD) er den anbefalede dosis Vildagliptin Pharmathen 50 mg én gang daglig (se også pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Vildagliptin "Pharmathen" må ikke anvendes til patienter med nedsat leverfunktion, inklusive patienter der før behandlingstidspunktet har alanin-aminotransferase (ALAT) eller aspartat-aminotransferase (ASAT) > 3× den øvre normale grænseværdi (ULN) (se også pkt. 4.4 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

Vildagliptin "Pharmathen" må ikke anvendes til børn og unge (< 18 år). Vildagliptins sikkerhed og virkning hos børn og unge (< 18 år) er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se også pkt. 5.1).

Administration

Oral anvendelse

Vildagliptin "Pharmathen" kan tages med eller uden mad (se også pkt. 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Generelt

Vildagliptin kan ikke erstatte insulin hos insulinkrævende patienter. Vildagliptin "Pharmathen" må ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes eller til behandling af diabetisk ketoacidose.

Nedsat nyrefunktion

Der er begrænsede erfaringer med patienter med ESRD i hæmodialyse. Derfor skal Vildagliptin "Pharmathen" anvendes med forsigtighed til disse patienter (se også pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Vildagliptin "Pharmathen" må ikke anvendes til patienter med nedsat leverfunktion, inklusive patienter der før behandlingstidspunktet har ALAT eller ASAT > 3× ULN (se også pkt.4.2 og 5.2).

Monitorering af leverenzymer

Der er rapporteret sjældne tilfælde af leverdysfunktion (inklusive hepatitis). I disse tilfælde var patienterne generelt asymptomatiske uden kliniske følgetilstande og leverfunktionstest blev normale efter behandlingsophør. Leverfunktionstest skal udføres før initiering af behandling med Vildagliptin "Pharmathen" for at kende patientens baseline-værdi. Leverfunktionen skal monitoreres under behandling med Vildagliptin "Pharmathen" med 3 måneders interval i det første år og derefter regelmæssigt. Patienter, som udvikler forhøjede transaminaseniveauer, skal monitoreres med en sekundær evaluering af leverfunktionen for at bekræfte resultatet og skal derefter følges med hyppige leverfunktionstest, indtil abnormaliteten/-erne er tilbage på normalen. Hvis en øgning i ASAT eller ALAT på 3× ULN eller derover varer ved, anbefales seponering af Vildagliptin "Pharmathen".

Patienter, der udvikler gulsot eller andre symptomer, som tyder på leverdysfunktion, skal ophøre behandling med Vildagliptin "Pharmathen".

Efter behandlingsophør med Vildagliptin "Pharmathen" og normalisering af leverfunktion, må behandling med Vildagliptin "Pharmathen" ikke genoptages.

Hjerteinsufficiens

Et klinisk studie med vildagliptin hos patienter med New York Heart Association (NYHA) funktionsklasse I-III-hjerteinsufficiens viste, at behandling med vildagliptin ikke var forbundet med en ændring i venstre ventrikels funktion eller forværring af allerede eksisterende kongestiv hjerteinsufficiens (CHF), sammenlignet med placebo. Den kliniske erfaring hos patienter med NYHA funktionsklasse III, der behandles med vildagliptin, er stadig begrænset, og resultaterne er ikke entydige (se pkt. 5.1).

Der er ingen erfaringer med anvendelse af vildagliptin i kliniske forsøg med patienter med NYHA-funktionsklasse IV, og vildagliptin må derfor ikke anvendes til disse patienter.

Hudsygdomme

Hudlæsioner, herunder blære- og sårdannelse, er rapporteret på abers ekstremiteter i non-kliniske toksikologi undersøgelser (se pkt. 5.3). Selv om der ikke er set øget forekomst af hudlæsioner i kliniske undersøgelser, var der begrænset erfaring hos patienter med diabetiske hudkomplikationer. Derudover er der efter markedsføringen rapporteret om bulløse og eksfoliative hudlæsioner. Det anbefales derfor, i overensstemmelse med rutinekontrollen af diabetespatienten, at monitorere for hudlæsioner, såsom blære- og sårdannelse.

Akut pankreatitis

Anvendelse af vildagliptin er blevet forbundet med en risiko for udvikling af akut pankreatitis. Patienter skal informeres om de karakteristiske symptomer ved akut pankreatitis.

Hvis der er mistanke om pankreatitis, skal vildagliptin seponeres. Hvis akut pankreatitis bekræftes, må behandling med vildagliptin ikke genoptages. Forsigtighed skal udvises hos patienter med akut pankreatitis i anamnesen.

Hypoglykæmi

Det er velkendt, at sulfonylurinstoffer forårsager hypoglykæmi. Patienter i behandling med vildagliptin i kombination med et sulfonylurinstof kan være i risiko for at udvikle hypoglykæmi. For at nedsætte risikoen for hypoglykæmi skal en lavere dosis sulfonylurinstof overvejes.

Hjælpestoffer

Tabletterne indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Vildagliptin har et lavt potentiale for interaktion med samtidigt administrerede lægemidler. Vildagliptin er ikke et cytokrom P (CYP) 450-enzymsubstrat og hæmmer eller inducerer ikke CYP 450-enzymer, og der vil derfor være lav risiko for interaktion med aktive stoffer, som er substrater, hæmmere eller inducere af disse enzymer.

Kombination med pioglitazon, metformin og glyburid

Resultaterne af studier med disse orale antidiabetika har ikke vist nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner.

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

Kliniske studier med raske forsøgspersoner har ikke vist nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner. Dette er dog ikke fastslået i målpopulationen.

Kombination med amlodipin, ramipril, valsartan eller simvastatin

Der er udført lægemiddel-lægemiddel-interaktionsstudier på raske forsøgspersoner med amlodipin, ramipril, valsartan og simvastatin. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner efter samtidig administration med vildagliptin.

Kombination med ACE-hæmmere

Der kan være en øget risiko for angioødem hos patienter, som samtidig tager ACE-hæmmere (se pkt. 4.8).

Som ved andre orale antidiabetika kan den hypoglykæmiske virkning af vildagliptin mindskes af visse aktive stoffer, herunder thiazider, kortikosteroider, thyroideaprodukter og sympatomimetika.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der er ikke udført studier vedrørende vildagliptin virkning på human fertilitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af vildagliptin til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. På grund af manglende data for mennesker må Vildagliptin "Pharmathen" ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om vildagliptin udskilles i human mælk. Dyreforsøg har vist, at vildagliptin udskilles i mælk. Vildagliptin "Pharmathen" må ikke anvendes under amning.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter, som oplever svimmelhed som en bivirkning, skal derfor undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over bivirkningsprofilen

Der er indhentet sikkerhedsdata fra i alt 5.451 patienter, som blev eksponeret for vildagliptin med en daglig dosis på 100 mg (50 mg to gange daglig) i randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede forsøg af mindst 12 ugers varighed. Af disse patienter fik 4.622 patienter vildagliptin som monoterapi, og 829 patienter fik placebo.

De fleste bivirkninger i disse forsøg var milde og forbigående og krævede ikke seponering af behandlingen. Der blev ikke fundet nogen forbindelse mellem bivirkninger og alder, etnicitet, eksponeringsvarighed eller daglig dosis. Der blev indberettet tilfælde af hypoglykæmi hos patienter, der fik vildagliptin samtidig med sulfonylurinstof og insulin. Der er blevet indberettet risiko for akut pankreatitis ved brug af vildagliptin (se pkt. 4.4).

Skematisk oversigt over bivirkninger

De bivirkninger, som blev rapporteret hos patienter, der fik vildagliptin som monoterapi i dobbeltblindede studier og tillægsbehandlinger, er opført nedenfor for hver indikation efter organsystemklasse og absolut hyppighed. Hyppigheden defineres som meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter sværhedsgrad. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 1. Bivirkninger rapporteret hos patienter, der fik vildagliptin som monoterapi eller som tillægsbehandling i kontrollerede kliniske studier og efter markedsføring**

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse – bivirkning** | **Hyppighed** |
|  |  |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Nasofaryngitis | Meget almindelig |
| Øvre luftvejsinfektioner | Almindelig |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Hypoglykæmi | Ikke almindelig |
| **Nervesystemet** |  |
| Svimmelhed | Almindelig |
| Hovedpine | Almindelig |
| Tremor | Almindelig |
| **Øjne** |
| Sløret syn | Almindelig |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Obstipation | Almindelig |
| Kvalme | Almindelig |
| Gastroøsofageal reflukssygdom | Almindelig |
| Diarré | Almindelig |
| Abdominalsmerter, herunder i den øvre del | Almindelig |
| Opkastning | Almindelig |
| Flatulens | Ikke almindelig |
| Pankreatitis | Sjælden |
| **Lever og galdeveje** |
| Hepatitis | Ikke kendt\* |
| **Hud og subkutane væv** |
| Hyperhidrose | Almindelig |
| Udslæt | Almindelig |
| Pruritis | Almindelig |
| Dermatitis | Almindelig |
| Urticaria | Ikke almindelig |
| Eksfoliative og bulløse hudlæsioner, herunder bulløs pemfigoid | Ikke kendt\* |
| Kutan vaskulitis | Ikke kendt\* |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Artralgi | Almindelig |
| Myalgi | Almindelig |
| **Det reproduktive system og mammae** |
| Erektil dysfunktion | Ikke almindelig |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Astheni | Almindelig |
| Perifere ødemer | Almindelig |
| Træthed | Ikke almindelig |
| Kulderystelser | Ikke almindelig |
| **Undersøgelser** |
| Unormale værdier ved leverfunktionstests | Ikke almindelig |
| Vægtstigning | Ikke almindelig |

\* Bivirkninger fra efter markedsføring.

*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

*Nedsat leverfunktion*

Der er indberettet sjældne tilfælde af leverdysfunktion (inklusive hepatitis). I disse tilfælde var patienterne generelt asymptomatiske uden kliniske følgetilstande, og leverfunktionen blev normal efter seponering af behandlingen. I data fra kontrollerede monoterapi- og tillægsbehandlingsstudier af op til 24 ugers varighed var incidensen af ALAT- eller ASAT-forhøjelser > 3 × ULN (klassificeret som værende til stede ved mindst 2 fortløbende målinger eller ved det sidste behandlingsbesøg) hhv. 0,2 % for vildagliptin 50 mg en gang daglig, 0,3 % for vildagliptin 50 mg to gange daglig og 0,2 % for alle sammenlignings­stofferne. Disse transaminaseforhøjelser var generelt asymptomatiske, non-progredierende og ikke associeret med kolestase eller gulsot.

*Angioødem*

Der er indberettet sjældne tilfælde af angioødem med vildagliptin med en hyppighed, der svarer til kontrolgruppens. En større andel af tilfælde blev indberettet, når vildagliptin blev administreret i kombination med en ACE-hæmmer. De fleste hændelser var milde og forsvandt ved fortsat vildagliptin-behandling.

*Hypoglykæmi*

Hypoglykæmi var ikke almindelig, når vildagliptin (0,4 %) blev brugt som monoterapi i sammenlignende kontrollerede monoterapi-studier med aktiv komparator eller placebo (0,2 %). Der blev ikke indberettet nogen svære eller alvorlige tilfælde af hypoglykæmi.

Når det blev brugt som tillægsbehandling til metformin, forekom hypoglykæmi hos 1 % af patienter behandlet med vildagliptin og 0,4 % hos patienter behandlet med placebo.

Når pioglitazon blev tilføjet, forekom hypoglykæmi hos 0,6 % af patienter behandlet med vildagliptin og hos 1,9 % af patienter behandlet med placebo.

Når sulfonylurinstof blev tilføjet, forekom hypoglykæmi hos 1,2 % af vildagliptin behandlede patienter og 0,6 % af patienter behandlet med placebo.

Når sulfonylurinstof og metformin blev tilføjet, forekom hypoglykæmi hos 5,1 % af vildagliptin behandlede patienter og 1,9 % af patienter behandlet med placebo.

Hos patienter der fik vildagliptin i kombination med insulin, var forekomsten af hypoglykæmi 14 % for vildagliptin og 16 % for placebo.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Information om overdosering med vildagliptin er begrænset.

Symptomer

Oplysningerne om de sandsynlige symptomer på overdosering er taget fra et studie af tolerabilitet af stigende doser hos raske forsøgspersoner, som fik vildagliptin i 10 dage. Ved 400 mg var der tre tilfælde af muskelsmerter, et enkelt tilfælde af mild og forbigående paræstesi, feber, ødem og en forbigående stigning i lipaseniveauerne. Ved 600 mg oplevede en forsøgsperson ødem i hænder og fødder og en stigning i kreatininfosfokinase (CPK), aspartataminotransferase (ASAT), C-reaktivt protein (CRP) og myoglobin. Tre andre forsøgspersoner oplevede ødem i fødderne med paræstesi i to tilfælde. Alle symptomer og laboratorieabnormaliteter blev afhjulpet uden behandling efter seponering af forsøgslægemidlet.

Behandling

I tilfælde af en overdosering anbefales understøttende behandling. Vildagliptin kan ikke fjernes ved hæmodialyse. Hydrolysens hovedmetabolit (LAY 151) kan dog fjernes ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til diabetes, dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere, ATC-kode: A10BH02.

Vildagliptin tilhører klassen af ø-celle-forstærkere og er en potent og selektiv DPP-4-hæmmer.

Virkningsmekanisme

Administration af vildagliptin resulterer i hurtig og fuldstændig hæmning af DPP-4-aktiviteten, hvilket resulterer i øgede fastende og postprandiale endogene niveauer af inkretinhormonerne GLP-1 (glukagonlignende peptid 1) og GIP (glucoseafhængigt insulinotropt polypeptid).

Farmakodynamisk virkning

Ved at øge de endogene niveauer af disse inkretinhormoner øger vildagliptin betacellernes følsomhed over for glucose, og dermed forbedres den glucoseafhængige insulinsekretion. Behandling med vildagliptin 50-100 mg daglig hos patienter med type 2-diabetes forbedrede markørerne for betacellefunktionen signifikant, herunder HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), forholdet mellem proinsulin og insulin og målinger af betacellereaktionsevnen fra den hyppigst anvendte måltidstolerancetest. Hos ikke-diabetiske personer (normal glykæmi) stimulerer vildagliptin ikke insulinsekretionen eller sænker glucoseniveauet.

Vildagliptin forbedrer også alfacellernes følsomhed over for glucose ved at øge de endogene GLP-1- niveauer, og det resulterer i mere glucosepassende glukagonsekretion.

Den større øgning af insulin/glukagon-ratioen under hyperglykæmi på grund af forhøjede inkretinhormonniveauer bevirker, at der sker et fald i fastende og postprandial glucoseproduktion i leveren, hvilket fører til mindsket glykæmi.

Forsinket ventrikeltømning er en kendt virkning af forhøjede GLP-1-niveauer. Dette blev ikke observeret med vildagliptinbehandling.

Klinisk virkning og sikkerhed

Mere end 15.000 patienter med type 2-diabetes deltog i dobbeltblindede, placebo- eller aktivkontrollerede kliniske forsøg af op til over 2 års varighed. I disse forsøg blev vildagliptin givet til mere end 9.000 patienter med en daglig dosis på 50 mg en gang daglig, 50 mg to gange daglig eller 100 mg en gang daglig. Mere end 5.000 mandlige patienter og mere end 4.000 kvindelige patienter fik vildagliptin 50 mg en gang daglig eller 100 mg daglig. Mere end 1.900 af de patienter, som fik vildagliptin 50 mg en gang daglig eller 100 mg daglig, var ≥ 65 år. I disse forsøg blev vildagliptin givet som monoterapi til lægemiddel-naive patienter med type 2-diabetes eller som kombinationsbehandling til patienter, som var utilstrækkeligt kontrolleret med andre antidiabetika.

Generelt forbedrede vildagliptin den glykæmiske kontrol, når det blev givet som monoterapi eller kombineret med metformin, et sulfonylurinstof, eller et glitazon, målt ved klinisk relevante reduktioner af HbA1c fra baselineved studiets endpoint (se tabel 2).

I kliniske studier var størrelsen af HbA1c-reduktionerne med vildagliptin større hos patienter med højere baselineHbA1c.

I et 52-ugers dobbeltblindet kontrolleret forsøg reducerede vildagliptin (50 mg to gange daglig) baseline-HbA1c med - 1 % sammenlignet med -1,6 % for metformin (titreret til 2 g daglig) blev statistisk non-inferioritet ikke opnået. De patienter, der blev behandlet med vildagliptin, rapporterede signifikant lavere incidens af gastrointestinale bivirkninger i forhold til de patienter, der blev behandlet med metformin.

I et 24-ugers dobbeltblindet kontrolleret forsøg blev vildagliptin (50 mg to gange daglig) sammenlignet med rosiglitazon (8 mg en gang daglig). Middelreduktionerne var -1,20 % med vildagliptin og -1,48 % med rosiglitazon hos patienter med en gennemsnitlig baseline-HbA1c på 8,7 %. Patienter, der fik rosiglitazon, oplevede en gennemsnitlig vægtstigning (+1,6 kg), mens de, der fik vildagliptin, ikke oplevede nogen vægtstigning (-0,3 kg). Forekomsten af perifert ødem var lavere i vildagliptin-gruppen end i rosiglitazon-gruppen (henholdsvis 2,1 % mod 4,1 %).

I et klinisk forsøg af 2 års varighed blev vildagliptin (50 mg 2 gange daglig) sammenlignet med gliclazid (op til 320 mg daglig). Efter 2 år var middelreduktionen i HbA1c -0,5 % for vildagliptin og -0,6 % for gliclazid fra en middel-baselineHbA1c på 8,6 %. Der blev ikke opnået statistisk non- inferioritet. Behandling med vildagliptin var forbundet med færre hypoglykæmiske tilfælde (0,7 %) end behandling med gliclazid (1,7 %).

I et 24-ugers forsøg blev vildagliptin (50 mg to gange daglig) sammenlignet med pioglitazon (30 mg en gang daglig) hos patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret med metformin (gennemsnitlig daglig dosis: 2.020 mg). Middelreduktionen fra baselineHbA1c på 8,4 % var -0,9 % med vildagliptin lagt til metformin og -1,0 % med pioglitazon lagt til metformin. Der blev observeret en gennemsnitlig vægtøgning på +1,9 kg hos patienter, der fik pioglitazon lagt til metformin sammenlignet med +0,3 kg hos dem, der fik vildagliptin lagt til metformin.

I et klinisk forsøg af 2 års varighed blev vildagliptin (50 mg to gange daglig) sammenlignet med glimepirid (op til 6 mg daglig – gennemsnitlig dosis ved 2 år: 4,6 mg) hos patienter behandlet med metformin (gennemsnitlig daglig dosis: 1.894 mg). Efter 1 år var middelreduktionen i HbA1c -0,4 % med vildagliptin lagt til metformin og -0,5 % med glimepirid lagt til metformin fra en middel-baselineHbA1c på 7,3 %. Ændringer i kropsvægt med vildagliptin var -0,2 kg mod +1,6 kg med glimepirid.

Forekomsten af hypoglykæmi var signifikant lavere i vildagliptin-gruppen (1,7 %) end i glimepirid-gruppen (16,2 %). Ved forsøgets afslutning (2 år) var HbA1c sammenlignelig med baseline-værdier i begge behandlingsgrupper, og ændringerne i kropsvægt og hypoglykæmi blev opretholdt.

I et 52-ugers studie blev vildagliptin (50 mg to gange daglig) sammenlignet med gliclazid (gennemsnitlig daglig dosis 229,5 mg) hos patienter, som var utilstrækkeligt kontrolleret med metformin (metformin-baseline-dosis 1.928 mg/daglig). Efter 1 år var middelreduktionen i HbA1c -0,81 % med vildagliptin i kombination med metformin (gennemsnitlig baseline-HbA1c 8,4 %) og -0,85 % med gliclazid i kombination med metformin (gennemsnitlig baseline-HbA1c 8,5 %); statistisk non-inferioritet blev opnået (95 % CI -0,11-0,20). Ændring i kropsvægt med vildagliptin var +0,1 kg sammenlignet med en vægtforøgelse på +1,4 kg med gliclazid.

Et 24-ugers studie evaluerede virkningen af fast-dosiskombinationen af vildagliptin og metformin (gradvist titreret til en dosis på 50 mg/500 mg to gange daglig eller 50 mg/1.000 mg to gange daglig) som initialbehandling hos lægemiddel-naive patienter. Vildagliptin/metformin 50 mg/1.000 mg to gange daglig reducerede HbA1c med -1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg to gange daglig med -1,61 %, metformin 1.000 mg to gange daglig med -1,36 % og vildagliptin 50 mg to gange daglig med -1,09 % i forhold til en gennemsnitlig baseline-HbA1c på 8,6 %. Reduktionen i HbA1c observeret hos patienter med en baseline-HbA1c på ≥10,0 % var større.

Et 24-ugers, multicenter, randomiseret, dobbelt-blindet, placebokontrolleret studie blev udført for at vurdere behandlingseffekten af vildagliptin 50 mg en gang daglig *versus* placebo hos 515 patienter med type 2-diabetes og moderat nedsat nyrefunktion (N=294) eller svært nedsat nyrefunktion (N=221). 68,8 % og 80,5 % af patienterne med henholdsvis moderat og svært nedsat nyrefunktion blev behandlet med insulin (gennemsnitlig daglig dosis på henholdsvis 56 enheder og 51,6 enheder) ved baseline. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion reducerede vildagliptin HbA1c-værdien signifikant sammenlignet med placebo (difference på -0,53 %) fra en gennemsnitlig baseline-værdi på 7,9 %. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion reducerede vildagliptin HbA1c-værdien signifikant sammenlignet med placebo (difference på -0,56 %) fra en gennemsnitlig baseline-værdi på 7,7 %.

Et 24-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie med 318 patienter evaluerede virkningen og sikkerheden af vildagliptin (50 mg to gange daglig) i kombination med metformin (≥1500 mg daglig) og glimepirid (≥4 mg daglig). Vildagliptin i kombination med metformin og glimepirid reducerede HbA1c signifikant sammenlignet med placebo. Den gennemsnitlige placebo- korrigerede reduktion i HbA1c i forhold til middel-baselinepå 8,8 % var -0,76 %.

Et 24-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie med 449 patienter evaluerede virkningen og sikkerheden af vildagliptin (50 mg to gange daglig) i kombination med en stabil dosis af basal eller blandet insulin (gennemsnitlig daglig dosis på 41 enheder), med samtidig administration af metformin (N=276) eller uden samtidig administration af metformin (N=173). Vildagliptin i kombination med insulin nedsatte HbA1c signifikant sammenlignet med placebo. I den samlede population var den gennemsnitlige placebo-korrigerede reduktion i HbA1c i forhold til middel-baselinepå 8,8 % -0,72 %. I undergrupperne, som blev behandlet med insulin med eller uden samtidig administration af metformin, var den gennemsnitlige placebo-korrigerede reduktion i HbA1c henholdsvis -0,63 % og -0,84 %. Hyppigheden af hypoglykæmi i den samlede population var 8,4 % og 7,2 % i henholdsvis vildagliptin- og placebo-gruppen. Patienter, der fik vildagliptin, oplevede ingen vægtøgning (+0,2 kg), mens de patienter, der fik placebo, oplevede en vægtreduktion (-0,7 kg).

I et andet 24-ugers studie med patienter med mere avanceret type 2-diabetes, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med insulin (hurtigt- og langtids-virkende, gennemsnitlig insulindosis på 80 IE/dag), var den gennemsnitlige reduktion i HbA1c, når vildagliptin (50 mg to gange daglig) blev føjet til insulin, statistisk signifikant større end med placebo plus insulin (0,5 % *versus* 0,2 %).

Hyppigheden af hypoglykæmi var lavere i vildagliptin-gruppen end i placebo-gruppen (22,9 % *versus* 29,6 %).

Et 52-ugers randomiseret, dobbeltblindet multicenter-studie hos patienter med type 2-diabetes og kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA funktionsklasse I-III) blev udført for at evaluere virkningen af vildagliptin 50 mg to gange daglig (N=128) på venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) sammenlignet med placebo (N=126). Vildagliptin blev ikke forbundet med en ændring i venstre ventrikels funktion eller forværring af allerede eksisterende CHF. Bekræftede kardiovaskulære hændelser var overordnet set afbalanceret. Der var flere hjerterelaterede hændelser hos vildagliptin-behandlede patienter med NYHA funktionsklasse III-hjertesvigt sammenlignet med placebo. Der var dog ubalance i den kardiovaskulær risiko ved baselinei placebos favør, og antallet af hændelser var lave, hvilket umuliggør en konkret konklusion. Vildagliptin reducerede HbA1c signifikant sammenlignet med placebo (forskel på 0,6 %) fra en middel-baseline-værdi på 7,8 % efter 16 uger. Hos patienter i undergruppen med NYHA funktionsklasse III var faldet i HbA1c sammenlignet med placebo mindre (forskel på 0,3%), men denne konklusion begrænses af det lille patientantal (n=44). Forekomsten af hypoglykæmi i den totale population var 4,7 % og 5,6 % i henholdsvis vildagliptin-gruppen og placebo-gruppen.

Et fem års randomiseret, dobbeltblindet multicenter-studie (VERIFY) hos patienter med type 2-diabetes blev udført til at evaluere virkningen af tidlig kombinationsbehandling med vildagliptin og metformin (N = 998), sammenlignet med initial metformin monoterapi standardbehandling, efterfulgt af kombinationsbehandling med vildagliptin (sekvensbehandlingsgruppe) (N = 1.003), hos nydiagnosticerede patienter med type 2-diabetes. Kombinationsbehandlingen med vildagliptin 50 mg to gange daglig plus metformin, resulterede i statistisk og klinisk signifikant relativ reduktion af risiko for ”tid til bekræftet initial behandlingssvigt” (HbA1c værdi ≥7 %) mod metformin monoterapi hos behandlingsnaive patienter med type 2-diabetes, gennem varigheden af dette 5 års studie (HR [95 % CI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p<0,001. Forekomsten af initial behandlingssvigt (HbA1c værdi ≥7 %) var 429 (43,6 %) patienter i gruppen med kombinationsbehandling og 614 (62,1 %) patienter i gruppen med sekvensbehandling.

Kardiovaskulær risiko

En metaanalyse af uafhængige og prospektivt bekræftede kardiovaskulære hændelser fra 37 kliniske fase III og IV monoterapi- og kombinationsbehandlingsstudier af en varighed på op til mere end 2 år (gennemsnitlig eksponering var 50 uger for vildagliptin og 49 uger for komparatorer) blev udført og viste, at vildagliptin-behandling ikke var forbundet med en øget kardiovaskulær risiko i forhold til komparatorer. Det sammensatte endepunkt for bekræftede alvorlige kardiovaskulære bivirkninger [*Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE)], herunder akut myokardieinfarkt, slagtilfælde eller kardiovaskulær død var sammenligneligt for vildagliptin *versus* kombinerede aktive og placebo-komparatorer [Mantel-Haenszel risiko-ratio (M-H RR) 0,82 (95% CI 0,61-1,11)]. MACE forekom hos 83 ud af 9.599 (0,86%) patienter behandlet med vildagliptin og hos 85 ud af 7.102 (1,20%) patienter behandlet med komparatorer. En vurdering af hver enkelt MACE komponent viste ingen øget risiko (ens M-H RR). Bekræftet hjertesvigtshændelser, defineret som hjertesvigt med behov for hospitalsindlæggelse eller nye tilfælde af hjertesvigt, blev rapporteret for 41 (0,43%) patienter behandlet med vildagliptin og for 32 (0,45%) patienter behandlet med komparatorer med en M-H RR på 1,08 (95% CI 0,68-1,70).

**Tabel 2. Nøgleresultater for vildagliptins virkning i placebokontrollerede monoterapiforsøg og forsøg med tillægskombinationsbehandling (primær ITT-population)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Placebokontrollerede monoterapistudier** | **Gennemsnitlig baselineHbA1c (%)** | **Gennemsnitlig ændring fra baseline- i HbA1c (%) ved uge 24** | **Placebokorrigeret gennemsnitlig ændring i HbA1c (%) ved uge 24 (95 % CI)** |
| Studie 2301: Vildagliptin 50 mg to gange daglig (N=90) | 8.6 | -0.8 | -0.5\* (-0.8, -0.1) |
| Studie 2384: Vildagliptin 50 mg to gange daglig (N=79) | 8.4 | -0.7 | -0.7\* (-1.1, -0.4) |
| \* p< 0,05 for sammenligning mod placebo |
| **Tillægs-/kombinationsstudier** |  |  |  |
| Vildagliptin 50 mg to gange daglig + metformin (N=143) | 8.4 | -0.9 | -1.1\* (-1.4, -0.8) |
| Vildagliptin 50 mg daglig + glimepirid (N=132) | 8.5 | -0.6 | -0.6\* (-0.9, -0.4) |
| Vildagliptin 50 mg to gange daglig + pioglitazon (N=136) | 8.7 | -1.0 | -0.7\* (-0.9, -0.4) |
| Vildagliptin 50 mg to gange daglig + metformin + glimepirid(N=152) | 8.8 | -1.0 | -0.8\* (-1.0, -0.5) |
| \* p< 0,05 for sammenligning mod placebo + sammenligningsstof |

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med vildagliptin i alle undergrupper af den pædiatriske population med type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration fastende absorberes vildagliptin hurtigt med maksimal plasmakoncentration ved 1,7 timer. Mad forsinker tiden til maksimal plasmakoncentration en anelse til 2,5 time, men ændrer ikke den samlede eksponering (AUC). Administration af vildagliptin sammen med mad resulterede i et fald i Cmax (19 %). Men ændringens størrelse er ikke klinisk signifikant, så vildagliptin kan gives med eller uden mad. Den absolutte biotilgængelighed er 85 %.

Fordeling

Vildagliptins plasmaproteinbinding er lav (9,3 %), og vildagliptin fordeles ligeligt mellem plasma og erytrocytter. Vildagliptins gennemsnitlige fordelingsvolumen ved steady state efter intravenøs administration (Vss) er 71 liter, hvilket indikerer ekstravaskulær distribution.

Biotransformation

Metabolisering er den vigtigste eliminationsvej for vildagliptin hos mennesker, idet den redegør for 69 % af dosis. Hovedmetabolitten (LAY 151), som er farmakologisk inaktiv og hydrolyseproduktet af cyanodelen, gør rede for 57 % af dosis, efterfulgt af glukuronidet (BQS867) og amidhydrolyseprodukterne (4 % af dosis). *In vitro* data i humane nyre-mikrosomer indikerer, at nyren kan være et af de hovedorganer, der medvirker til hydrolysen af vildagliptin til dets inaktive hovedmetabolit, LAY151. DPP-4 bidrager delvist til hydrolysen af vildagliptin på basis af et *in vivo*- studie af rotter med DPP-4-mangel. Vildagliptin metaboliseres ikke af CYP 450-enzymer i målbart omfang. Derfor forventes vildagliptin ikke at blive påvirket af samtidig administration af præparater, som er CYP 450-hæmmere og/eller -induktorer. *In vitro*-studier har vist, at vildagliptin ikke hæmmer/inducerer CYP 450-enzymer. Derfor vil vildagliptin sandsynligvis ikke påvirke den metaboliske clearance af samtidigt administrerede præparater, som metaboliseres af CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 3A4/5.

Elimination

Efter oral administration af [14C] vildagliptin blev ca. 85 % af dosis udskilt i ruinen, og 15 % af dosis genfindes i fæces. Renal udskillelse af uændret vildagliptin udgjorde 23 % af dosis efter oral administration. Efter intravenøs administration til raske forsøgspersoner er den totale plasma- og renale clearance af vildagliptin henholdsvis 41 og 13 l/t. Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid efter intravenøs administration er ca. 2 timer. Eliminationshalveringstiden efter oral administration er ca. 3 timer.

Linearitet/non-linearitet

Cmax for vildagliptin og arealet under plasmakoncentrations- mod tidskurven (AUC) steg omtrent dosisproportionalt over det terapeutiske dosisinterval.

Karakteristika hos særlige patientgrupper

*Køn*

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i vildagliptins farmakokinetik hos mandlige og kvindelige forsøgspersoner inden for et bredt interval af alder og BMI. Vildagliptins DPP-4-hæmning er ikke afhængig af køn.

*Ældre*

Hos raske ældre forsøgspersoner (≥ 70 år) steg den samlede eksponering for vildagliptin (100 mg en gang daglig) med 32 %, og den maksimale plasmakoncentration steg med 18 % sammenlignet med unge raske forsøgspersoner (18-40 år). Disse ændringer betragtes dog ikke som klinisk relevante.

Vildagliptins DPP-4-hæmning er ikke afhængig af alder.

*Nedsat leverfunktion*

Virkningen af nedsat leverfunktion på vildagliptins farmakokinetik blev studeret hos patienter med let, moderat og stærkt nedsat leverfunktion baseret på Child-Pugh-scorerne (der går fra 6 for let til 12 for svær) sammenlignet med raske forsøgspersoner. Eksponeringen for vildagliptin efter en enkelt dosis hos patienter med let og moderat nedsat leverfunktion var reduceret (med henholdsvis 20 % og 8 %), mens eksponeringen for vildagliptin hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion var øget med 22 %. Den maksimale ændring (stigning eller fald) i eksponeringen for vildagliptin er ~30 %, hvilket ikke betragtes som klinisk relevant. Der var ingen korrelation mellem graden af leversygdom og ændringerne i eksponering for vildagliptin.

*Nedsat nyrefunktion*

Et multidosis, åbent studie blev udført for at vurdere farmakokinetikken af den lave terapeutiske dosis af vildagliptin (50 mg en gang daglig) hos patienter med forskellige grader af kronisk nedsat nyrefunktion defineret ved kreatininclearance (let: 50 til < 80 ml/min, moderat: 30 til < 50 ml/min og svær: < 30 ml/min) sammenlignet med normale raske kontrolpersoner.

Vildagliptin-AUC blev øget gennemsnitlig 1,4, 1,7 og 2 gange hos patienter med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med normale raske personer. AUC af metabolitterne LAY151 og BQS867 blev øget gennemsnitlig ca. 1,5, 3 og 7 gange hos patienter med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion. Begrænsede data fra patienter med nyresygdom i sidste stadie (*end-stage renal disease*: ESRD) indikerer, at eksponeringen for vildagliptin er sammenlignelig med den, der ses hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

LAY151-koncentrationerne var ca. 2-3 gange højere end hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Vildagliptin fjernes ved hæmodialyse i begrænset omfang (3 % over en 3-4 timers hæmodialysesession startende 4 timer efter dosering).

*Etnicitet*

Begrænsede data tyder på, at etnicitet ikke har nogen større indflydelse på vildagliptins farmakokinetik.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der blev observeret intrakardielle impulsledningsforsinkelser hos hunde med en NOEL (No Observed Effect Level) på 15 mg/kg (7 gange human eksponering baseret på Cmax).

Der blev observeret akkumulering af skumlignende alveolære makrofager i lungerne hos rotter og mus. NOEL hos rotter var 25 mg/kg (5 gange den humane eksponering baseret på AUC) og hos mus 750 mg/kg (142 gange den humane eksponering).

Der blev observeret gastrointestinale symptomer, især løs afføring, slimet afføring og ved højere doser blodig afføring hos hunde. Der blev ikke fastslået et nuleffektniveau.

Vildagliptin var ikke mutagent i konventionelle *in vitro*- og *in vivo*-test for genotoksicitet.

Et studie af fertilitet og tidlig fosterudvikling hos rotter viste ingen dokumentation for nedsat fertilitet, nedsat reproduktionsevne eller forsinket tidlig fosterudvikling på grund af vildagliptin. Den embryo-føtale toksicitet blev evalueret hos rotter og kaniner. Der blev observeret en øget incidens af bølgede ribben hos rotter i forbindelse med reducerede maternelle legemsvægtparametre med en nuleffektdosis på 75 mg/kg (10 gange human eksponering). Hos kaniner blev der kun bemærket øget føtal vægt og skeletvariationer, som kunne tyde på forsinket udvikling i forbindelse med svær maternel toksicitet med en nuleffektdosis på 50 mg/kg (9 gange human eksponering). Der blev udført et præ- og postnatalt udviklingsstudie på rotter. Der blev kun observeret fund i forbindelse med maternel toksicitet ved ≥ 150 mg/kg, og de omfattede et forbigående fald i legemsvægten og nedsat motorisk aktivitet i F1-generationen.

Der blev udført et toårigt karcinogenicitetsstudie på rotter ved orale doser på op til 900 mg/kg (ca. 200 gange human eksponering ved den maksimale anbefalede dosis). Der blev ikke observeret nogen stigninger i tumorincidensen, som kunne henføres til vildagliptin. Der blev udført endnu et toårigt karcinogenicitetsstudie på mus med orale doser på op til 1.000 mg/kg. Der blev observeret en stigning i incidensen af mammært adenokarcinom og hæmangiosarkom med en nuleffektdosis på henholdsvis 500 mg/kg (59 gange den humane eksponering) og 100 mg/kg (16 gange den humane eksponering).

Den øgede incidens af disse tumorer hos mus anses ikke for at udgøre en signifikant risiko for mennesker på grund af vildagliptins og dets hovedmetabolits manglende genotoksicitet, forekomsten af tumorer hos kun en art og de høje systemiske eksponeringsratioer, som tumorerne blev observeret ved.

I et 13-ugers toksikologistudie på cynomolgusaber er der registreret hudlæsioner ved doser ≥ 5 mg/kg daglig. De var konsekvent lokaliseret på ekstremiteterne (hænder, fødder, ører og hale). Ved 5 mg/kg daglig (omtrent svarende til human AUC-eksponering ved en dosis på 100 mg), blev der kun observeret vabler. De var reversible på trods af fortsat behandling og var ikke associeret med histopatologiske abnormiteter. Der blev observeret flagende og afskallende hud, sårskorper og halesår med korrelerende histopatologiske forandringer ved doser ≥ 20 mg/kg daglig (omtrent 3 gange den humane AUC-eksponering ved dosis på 100 mg). Der blev observeret nekrotiske læsioner på halen ved ≥ 80 mg/kg daglig. Hudlæsionerne var ikke reversible hos aber, som blev behandlet med

160 mg/kg daglig i en 4-ugers restitutionsperiode.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactose

Cellulose, mikrokrystallinsk

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

En kartonæske indeholdende OPA/ALU/PVC-aluminiumsblistre med passende antal tabletter og en instruktionsbrochure.

Pakningsstørrelser: 28, 30, 56 eller 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion str.

15351 Pallini, Attiki

Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

61117

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. august 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

20. december 2023