

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vildagliptin Krka 50 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite eller nesten hvite, runde tabletter med avskrådde kanter, 8 mm i diameter, tykkelse 3,2 - 5,0 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Vildagliptin er indisert som et tillegg til diett og trening for å bedre glykemisk kontroll hos voksne med diabetes mellitus type 2:

- som monoterapi hos pasienter der metformin er upassende på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse.
- i kombinasjon med andre legemidler til behandling av diabetes, inkludert insulin, når disse ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgjengelige data om forskjellige kombinasjoner).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Ved monoterapi, i kombinasjon med metformin, i kombinasjon med tiazolidindion, i kombinasjon med metformin og sulfonylurea, eller i kombinasjon med insulin (med eller uten metformin), er anbefalt daglig dose vildagliptin 100 mg gitt som én dose på 50 mg om morgenen og én dose på 50 mg om kvelden.

Når det gis i kombinasjon med sulfonylurea er anbefalt dose vildagliptin 50 mg én gang daglig gitt om morgenen. Hos denne pasientpopulasjonen hadde vildagliptin 100 mg daglig ikke bedre effekt enn vildagliptin 50 mg én gang daglig.

Ved bruk i kombinasjon med sulfonylurea, kan en lavere dose sulfonylurea vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi.

Doser over 100 mg anbefales ikke.

Dersom en dose av Vildagliptin Krka glemmes, bør dosen tas så snart pasienten husker det. Det bør ikke tas en dobbel dose på samme dag.

Sikkerhet og effekt av vildagliptin som peroral trippelbehandling sammen med metformin og et tiazolidindion har ikke blitt fastslått.

Tilleggsinformasjon hos spesielle populasjoner

Eldre (65 år og over)

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter (se også pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 50 ml/min). Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller med terminal nyresykdom ("end-stage renal disease", ESRD) er anbefalt dose Vildagliptin Krka 50 mg én gang daglig (se også pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Vildagliptin Krka bør ikke brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, inkludert pasienter med alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) > 3 x øvre normalgrense ved behandlingsstart (se også pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Vildagliptin Krka er ikke anbefalt til barn og ungdom (< 18 år). Sikkerhet og effekt av Vildagliptin Krka hos barn og ungdom (< 18 år) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se også pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Vildagliptin Krka kan tas med eller utenom et måltid (se også pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Vildagliptin Krka er ikke en erstatning for insulin hos insulinavhengige pasienter. Vildagliptin Krka bør ikke brukes hos pasienter med type 1-diabetes eller ved behandling av diabetisk ketoacidose.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er begrenset erfaring hos pasienter med ESRD i hemodialyse. Vildagliptin Krka bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se også pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Vildagliptin Krka bør ikke brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, inkludert pasienter med ALAT eller ASAT > 3 x øvre normalgrense før behandlingsstart (se også pkt. 4.2 og 5.2).

Kontroll av leverenzymmer

Sjeldne tilfeller av leverdysfunksjon (inkludert hepatitt) har vært rapportert. I disse tilfellene var pasientene vanligvis asymptomatiske uten klinisk sekvele, og leverfunksjonsverdiene gikk tilbake til normalt nivå etter seponering av behandlingen. Det bør utføres leverfunksjonstester før behandlingen med Vildagliptin Krka igangsettes slik at pasientens utgangsnivå er kjent. Leverfunksjonstester bør gjennomføres hver tredje måned i løpet av det første behandlingsåret med Vildagliptin Krka, og deretter periodisk. Pasienter som utvikler forhøyet transaminasenivå bør kontrolleres med en ny undersøkelse av leverfunksjonen for å bekrefte funnene, og deretter følges opp med hyppige leverfunksjonstester til verdiene er normale igjen. Dersom det observeres en vedvarende økning i ASAT eller ALAT på mer enn 3 ganger øvre normalgrense, anbefales det at Vildagliptin Krka seponeres.

Pasienter som får gulsott eller andre tegn på leverskade bør avbryte behandlingen med Vildagliptin Krka.

Behandlingen med Vildagliptin Krka bør ikke gjenopptas etter at behandlingen er avbrutt og leverfunksjonstestene er normale.

Hjertesvikt

En klinisk studie på vildagliptin hos pasienter med New York Heart Association (NYHA) funksjonsklasse I-III viste at behandling med vildagliptin ikke var forbundet med endring i venstre ventrikkelfunksjon eller forverring av preeksisterende kongestiv hjertesvikt (CHF) sammenlignet med placebo. Klinisk erfaring hos pasienter med NYHA funksjonsklasse III behandlet med vildagliptin er fremdeles begrenset, og man kan ikke trekke noen konklusjon fra resultatene (se pkt. 5.1).

Det er ingen erfaring med bruk av vildagliptin hos pasienter med NYHA-klasse IV i kliniske studier. Bruk hos disse pasientene anbefales derfor ikke.

Hudsykdommer

Hudlesjoner, inkl. blemmer og sår, har vært rapportert på ekstremitetene hos aper i prekliniske toksikologistudier (se pkt. 5.3). Selv om det ikke ble observert økt forekomst av hudlesjoner i kliniske studier, var det begrenset erfaring hos pasienter med diabetiske hudkomplikasjoner. Videre har bulløse og eksfoliative hudlesjoner vært rapportert etter markedsføring. Ved rutinemessig oppfølging av diabetespasienter anbefales derfor kontroll med tanke på hudlesjoner som blemmer eller sår.

Akutt pankreatitt

Bruk av vildagliptin har vært forbundet med en risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Pasienter bør informeres om det karakteristiske symptomet på akutt pankreatitt.

Ved mistanke om pankreatitt, bør vildagliptin seponeres. Hvis akutt pankreatitt bekreftes, skal ikke behandling med vildagliptin startes opp igjen. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med en sykehistorie med akutt pankreatitt.

Hypoglykemi

Sulfonylurea er kjent å forårsake hypoglykemi. Pasienter som får vildagliptin i kombinasjon med et sulfonylurea kan ha økt risiko for hypoglykemi. Derfor kan bruk av en lavere dose sulfonylurea vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Vildagliptin har lavt potensial for interaksjoner med legemidler som gis samtidig. Ettersom vildagliptin ikke er et cytokrom P (CYP) 450-enzymsubstrat og heller ikke hemmer eller induserer CYP 450-enzymene, er det ikke sannsynlig at vildagliptin vil interagere med virkestoffer som er substrater, hemmere eller induktorer av disse enzymene.

Kombinasjonsbehandling med pioglitazon, metformin og glyburid

Resultater fra studier med disse perorale antidiabetika har ikke vist noen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner.

Digoksin (P-gp-substrat), warfarin (CYP2C9-substrat)

Kliniske studier på friske, frivillige personer har ikke vist noen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner. Dette har imidlertid ikke blitt fastslått i målpopulasjonen.

Kombinasjonsbehandling med amlodipin, ramipril, valsartan eller simvastatin

Legemiddelinteraksjonsstudier med amlodipin, ramipril, valsartan og simvastatin er gjennomført hos friske forsøkspersoner. I disse studiene ble det ikke observert noen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner etter samtidig administrering med vildagliptin.

Kombinasjonsbehandling med ACE-hemmere

Det kan være økt risiko for angioødem hos pasienter som samtidig tar ACE-hemmere (se pkt. 4.8).

I likhet med andre perorale antidiabetika kan den hypoglykemiske effekten av vildagliptin reduseres av visse virkestoffer, inkl. tiazider, kortikosteroider, thyreoideapreparater og sympatomimetika.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av vildagliptin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet ved høye doser (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. På grunn av mangel på data hos mennesker skal Vildagliptin Krka ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ukjent om vildagliptin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist at vildagliptin utskilles i melk. Vildagliptin Krka skal ikke brukes under amming.

Fertilitet

Det er ikke blitt utført studier vedrørende effekt på fertilitet hos mennesker for Vildagliptin Krka (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever svimmelhet som en bivirkning bør unngå å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsdata ble innhentet fra totalt 5451 pasienter som har fått vildagliptin som en daglig dose på 100 mg (50 mg to ganger daglig) i randomiserte dobbeltblindede placebokontrollerte studier med minst 12 ukers varighet. Av disse pasientene fikk 4622 pasienter vildagliptin som monoterapi og 829 pasienter fikk placebo.

De fleste bivirkningene i disse studiene var milde og forbigående, og medførte ikke seponering av behandlingen. Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom bivirkninger og alder, etnisk tilhørighet, behandlingsvarighet eller daglig dose. Hypoglykemi er rapportert hos pasienter som får vildagliptin samtidig med sulfonylurea og insulin. Risiko for akutt pankreatitt er rapportert ved bruk av vildagliptin (se pkt. 4.4).

Tabell over bivirkninger

Bivirkninger som ble rapportert hos pasienter som fikk vildagliptin som monoterapi og som tilleggshandling i dobbeltblinde studier er gruppert etter organklassesystem og absolutt frekvens for hver indikasjon nedenfor. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk vildagliptin som monoterapi eller som tilleggshandling i kontrollerte kliniske studier og erfaring etter markedsføring

Organklassesystem - bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Nasofaryngitt	Svært vanlige
Infeksjon i øvre luftveier	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Hypoglykemi	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	
Svimmelhet	Vanlige
Hodepine	Vanlige
Tremor	Vanlige
Øyesykdommer	
Sløret syn	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	
Forstoppelse	Vanlige
Kvalme	Vanlige
Gastroøsofageal reflukssykdom	Vanlige
Diaré	Vanlige
Abdominalsmerter inkludert øvre abdomen	Vanlige
Oppkast	Vanlige
Flatulens	Mindre vanlige
Pankreatitt	Sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier	
Hepatitt	Ikke kjent*
Hud- og underhudssykdommer	
Hyperhidrose	Vanlige
Utslett	Vanlige
Pruritus	Vanlige
Dermatitt	Vanlige
Urtikaria	Mindre vanlige
Eksfoliative og bulløse hudlesjoner, inkludert bulløs pemfigoid	Ikke kjent*
Kutan vaskulitt	Ikke kjent*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Artralgi	Vanlige
Myalgi	Vanlige
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Erekttil dysfunksjon	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Asteni	Vanlige
Perifert ødem	Vanlige
Fatigue	Mindre vanlige
Frysninger	Mindre vanlige
Undersøkelser	
Unormale leverfunksjonstester	Mindre vanlige
Vektøkning	Mindre vanlige
* Basert på erfaring etter markedsføring.	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nedsatt leverfunksjon

Sjeldne tilfeller av leverdysfunksjon (inkludert hepatitt) har vært rapportert. I disse tilfellene var pasientene vanligvis asymptomatiske uten kliniske sekveler, og leverfunksjonen gikk tilbake til normalt nivå etter at behandlingen ble seponert. I data fra kontrollerte monoterapi- og tilleggsbehandlingsstudier med opptil 24 ukers varighet var forekomsten av forhøyet ALAT eller ASAT $\geq 3 \times$ øvre normalgrense (fastslått ved minimum 2 etterfølgende målinger eller ved siste besøk mens pasienten fortsatt fikk behandling) henholdsvis 0,2 %, 0,3 % og 0,2 % for vildagliptin 50 mg én gang daglig, vildagliptin 50 mg to ganger daglig og alle komparatorer. Disse økningene i

transaminaser var vanligvis asymptomatiske, ikke-progressive av natur og var ikke forbundet med kolestase eller gulsott.

Angioødem

Sjeldne tilfeller av angioødem har blitt rapportert med vildagliptin med samme frekvens som hos kontrollgruppene. En større andel tilfeller ble rapportert når vildagliptin ble gitt i kombinasjon med en angiotensinkonverterende enzymhemmer (ACE-hemmer). Hovedandelen av bivirkninger var milde og gikk over med den pågående vildagliptinbehandlingen.

Hypoglykemi

Hypoglykemi var mindre vanlig når vildagliptin (0,4 %) ble brukt som monoterapi i sammenlignende kontrollerte monoterapistudier med en aktiv komparator eller placebo (0,2 %). Ingen alvorlige hendelser med hypoglykemi ble rapportert. Når brukt som et tillegg til metformin, forekom hypoglykemi hos 1 % av vildagliptinbehandlede pasienter og hos 0,4 % av placebobehandlede pasienter. Når pioglitazon ble gitt i tillegg, forekom hypoglykemi hos 0,6 % av pasientene behandlet med vildagliptin og hos 1,9 % av pasientene behandlet med placebo. Når sulfonylurea ble gitt i tillegg, forekom hypoglykemi hos 1,2 % av vildagliptinbehandlede pasienter og hos 0,6 % av placebobehandlede pasienter. Når sulfonylurea og metformin ble gitt i tillegg, forekom hypoglykemi hos 5,1 % av vildagliptinbehandlede pasienter og hos 1,9 % av placebobehandlede pasienter. Hos pasienter som tok vildagliptin i kombinasjon med insulin, var forekomsten av hypoglykemi 14 % for vildagliptin og 16 % for placebo.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Informasjonen vedrørende overdosering med vildagliptin er begrenset.

Symptomer

Informasjon om mulige symptomer på overdosering er hentet fra en tolerabilitetsstudie hvor økende doser vildagliptin ble gitt til friske forsøkspersoner i 10 dager. Ved 400 mg var det tre tilfeller av muskelsmerte samt individuelle tilfeller av milde og forbigående parestesier, feber, ødemer og forbigående økning i lipasenivå. Ved 600 mg fikk en av forsøkspersonene ødem i føtter og hender og økning i kreatinfosfokinase (CK), aspartataminotransferase (ASAT), C-reaktivt protein (CRP) og myoglobin. Tre andre forsøkspersoner fikk ødem i føttene, med parestesier i to tilfeller. Alle symptomer og unormale laboratorieverdier forsvant uten behandling etter seponering av studiemedikamentet.

Behandling

Støttende tiltak anbefales i tilfelle av en overdose. Vildagliptin kan ikke fjernes ved hemodialyse. Hovedmetabolitten som dannes ved hydrolyse (LAY 151) kan imidlertid fjernes ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidiabetikum, dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmere, ATC-kode: A10B H02.

Vildagliptin, som tilhører klassen øycellestimulatorer, er en potent og selektiv DPP-4-hemmer.

Virkningsmekanisme

Administrering av vildagliptin medfører en hurtig og total hemming av DPP-4-aktiviteten, som medfører økning i fastende og postprandialt endogent nivå av inkretinhormonene GLP-1 (glukagonlikt peptid-1) og GIP (glukoseavhengig insulinotropisk polypeptid).

Farmakodynamiske effekter

Ved å øke det endogene nivået av disse inkretinhormonene øker vildagliptin betacellenes sensitivitet for glukose, noe som medfører forbedret glukoseavhengig insulinsekresjon. Behandling av pasienter med type 2-diabetes med vildagliptin 50-100 mg daglig medførte en signifikant forbedring av markører for betacellefunksjon, inkl. HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment- β*), ratio proinsulin/insulin og måling av betacellerespons fra hyppig innsamlede måltidstoleransetester. Hos ikke-diabetiske (med normal glykemisk kontroll) individer vil vildagliptin verken stimulere insulinsekresjon eller redusere glukosenivå.

Ved å øke endogent GLP-1-nivå øker vildagliptin også alfacellenes sensitivitet for glukose, noe som medfører mer hensiktsmessig glukoseavhengig glukagonsekresjon.

Forsterket økning i insulin/glukagon ratio ved hyperglykemi på grunn av økt nivå av inkretinhormon medfører en reduksjon i fastende og postprandial hepatisk glukoseproduksjon, noe som igjen gir redusert glykemi.

Forsinket magetømming, som er en kjent effekt av økt GLP-1-nivå, er ikke observert ved behandling med vildagliptin.

Klinisk effekt og sikkerhet

Mer enn 15 000 pasienter med type 2-diabetes deltok i dobbeltblindede, placebo- eller aktivt kontrollerte kliniske studier på opptil mer enn 2 års behandlingsvarighet. I disse studiene ble vildagliptin gitt til mer enn 9000 pasienter i daglige doser på 50 mg én gang daglig, 50 mg to ganger daglig eller 100 mg én gang daglig. Mer enn 5000 menn og mer enn 4000 kvinner fikk vildagliptin 50 mg én gang daglig eller 100 mg daglig. Blant disse var mer enn 1900 pasienter ≥ 65 år. I disse studiene ble vildagliptin gitt som monoterapi til tidligere ubehandlede pasienter med type 2-diabetes eller som kombinasjonsbehandling til pasienter som ikke ble tilstrekkelig kontrollert med andre antidiabetika.

Vildagliptin forbedret generelt den glykemiske kontrollen når det ble gitt som monoterapi eller brukt i kombinasjon med metformin, sulfonyleurea og tiazolidindion. Dette ble målt som klinisk relevante reduksjoner i HbA_{1c} fra baseline til studieavslutning (se tabell 2).

Størrelsen på HbA_{1c}-reduksjonen med vildagliptin var større hos pasienter med høyere baseline HbA_{1c} i kliniske studier.

I en 52ukers dobbeltblindet, kontrollert studie reduserte vildagliptin (50 mg to ganger daglig) baseline HbA_{1c} med -1 % sammenlignet med -1,6 % med metformin (titrert til 2 g/dag). Statistisk non-inferiority ble ikke oppnådd. Pasienter som ble behandlet med vildagliptin rapporterte en signifikant lavere forekomst av gastrointestinale bivirkninger sammenliknet med de som ble behandlet med metformin.

I en 24-ukers dobbeltblindet, kontrollert studie ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med rosiglitazon (8 mg én gang daglig). Gjennomsnittlig reduksjon hos pasienter med gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,7 % var -1,20 % med vildagliptin og -1,48 % med rosiglitazon. Pasienter som fikk rosiglitazon hadde en gjennomsnittlig vektøkning (+1,6 kg). De som fikk vildagliptin opplevde ikke noen vektøkning (-0,3 kg). Forekomsten av perifert ødem var lavere i vildagliptingruppen enn i rosiglitazongruppen (henholdsvis 2,1 % vs. 4,1 %).

I en studie på 2 års varighet ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med gliklazid (opptil 320 mg/dag). Etter 2 år var gjennomsnittlig reduksjon i HbA_{1c} -0,5 % for vildagliptin og -0,6 % for gliklazid fra en gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,6 %. Statistisk non-inferiority ble ikke

oppnådd. Vildagliptin ble assosiert med færre hypoglykemiske hendelser (0,7 %) enn gliklazid (1,7 %).

I en 24-ukers studie ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med pioglitazon (30 mg én gang daglig) hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin (gjennomsnittlig daglig dose: 2020 mg). Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline HbA_{1c} på 8,4 % var -0,9 % med vildagliptin gitt sammen med metformin og -1,0 % med pioglitazon gitt sammen med metformin. En gjennomsnittlig vektøkning på +1,9 kg ble observert hos pasienter som fikk pioglitazon i tillegg til metformin sammenlignet med +0,3 kg hos de som fikk vildagliptin i tillegg til metformin.

I en studie på 2 års varighet ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med glimepirid (opptil 6 mg/dag – gjennomsnittlig dose ved 2 år: 4,6 mg) hos pasienter behandlet med metformin (gjennomsnittlig daglig dose: 1894 mg). Etter 1 år var gjennomsnittlig reduksjon i HbA_{1c} -0,4 % med vildagliptin gitt i tillegg til metformin, og -0,5 % med glimepirid gitt i tillegg til metformin, fra en gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 7,3 %. Endring i kroppsvekt med vildagliptin var -0,2 kg vs. +1,6 kg med glimepirid. Forekomsten av hypoglykemi var signifikant lavere i vildagliptingruppen (1,7 %) enn i glimepiridgruppen (16,2 %). Ved studieavslutning (2 år) var HbA_{1c} lik baseline-verdier i begge behandlingsgruppene, og endring i kroppsvekten og forskjeller i hypoglykemi opprettholdt.

I en 52-ukers studie ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med gliklazid (gjennomsnittlig daglig dose: 229,5 mg) hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin (metformindose ved baseline var 1928 mg/dag). Etter 1 år var gjennomsnittlig reduksjon i HbA_{1c} -0,81 % med vildagliptin gitt i tillegg til metformin (gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,4 %) og -0,85 % med gliklazid gitt i tillegg til metformin (gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,5 %). Statistisk non-inferiority ble oppnådd (95 % KI -0,11 – 0,20). Endring i kroppsvekt med vildagliptin var +0,1 kg sammenlignet med en vektøkning på +1,4 kg med gliklazid.

I en 24-ukers studie undersøkte man effekten av fast dosekombinasjon av vildagliptin og metformin (gradvis titrert opp til en dose på 50 mg/500 mg to ganger daglig eller 50 mg/1000 mg to ganger daglig) som startbehandling hos ubehandlede pasienter. Vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg to ganger daglig reduserte HbA_{1c} med -1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg to ganger daglig reduserte HbA_{1c} med -1,61 %, metformin 1000 mg to ganger daglig reduserte HbA_{1c} med -1,36 % og vildagliptin 50 mg to ganger daglig reduserte HbA_{1c} med -1,09 %, fra et gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,6 %. HbA_{1c}-reduksjoner hos pasienter med en baseline på $\geq 10,0$ % var større.

En 24-ukers randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie ble gjennomført for å evaluere behandlingseffekten av vildagliptin 50 mg gitt én gang daglig sammenlignet med placebo hos 515 pasienter med type 2-diabetes og moderat nedsatt nyrefunksjon (N = 294) eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (N = 221). Henholdsvis 68,8 % og 80,5 % av pasientene med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon ble behandlet med insulin (gjennomsnittlig daglig dose på henholdsvis 56 IU og 51,6 IU) ved baseline. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ble HbA_{1c} signifikant redusert med vildagliptin sammenlignet med placebo (differanse på -0,53 %) fra en gjennomsnittlig baseline på 7,9 %. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ble HbA_{1c} signifikant redusert med vildagliptin sammenlignet med placebo (differanse på -0,56 %) fra en gjennomsnittlig baseline på 7,7 %.

En 24-ukers randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie ble utført hos 318 pasienter for å vurdere effekt og sikkerhet av vildagliptin (50 mg to ganger daglig) i kombinasjon med metformin (≥ 1500 mg daglig) og glimepirid (≥ 4 mg daglig). Vildagliptin i kombinasjon med metformin og glimepirid reduserte HbA_{1c} signifikant sammenliknet med placebo. Den placebojusterte gjennomsnittlige reduksjonen var -0,76 % fra gjennomsnittlig HbA_{1c} ved baseline på 8,8 %.

En 24-ukers randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie ble utført hos 449 pasienter for å vurdere effekt og sikkerhet av vildagliptin (50 mg to ganger daglig) i kombinasjon med en stabil dose av basal- eller blandingsinsulin (gjennomsnittlig daglig dose på 41 enheter), med samtidig bruk av metformin (N = 276) eller uten samtidig metformin (N = 173). Vildagliptin i kombinasjon med insulin reduserte HbA_{1c} signifikant sammenliknet med placebo. I den generelle populasjonen var den

placebojusterte gjennomsnittlige reduksjonen på -0,72 % fra gjennomsnittlig HbA_{1c} ved baseline på 8,8 %. I undergruppene behandlet med insulin med eller uten samtidig metformin, var den placebojusterte gjennomsnittlige reduksjonen av HbA_{1c} på henholdsvis -0,63 % og -0,84 %. Forekomsten av hypoglykemi i den totale populasjonen var henholdsvis 8,4 % og 7,2 % for vildagliptin- og placebogruppen. Pasienter som fikk vildagliptin opplevde ingen vektøkning (+0,2 kg), mens de som fikk placebo opplevde vektreduksjon (-0,7 kg).

I en annen 24-ukers studie hos pasienter med mer fremskreden type 2-diabetes utilstrekkelig kontrollert med insulin (kort- og langtidsvirkende, gjennomsnittlig insulindose 80 IU/dag), var gjennomsnittlig reduksjon av HbA_{1c} når vildagliptin (50 mg to ganger daglig) ble lagt til insulin statistisk signifikant større enn med placebo pluss insulin (0,5 % vs. 0,2 %). Forekomsten av hypoglykemi var lavere i vildagliptingruppen enn i placebogruppen (22,9 % vs. 29,6 %).

En 52-ukers randomisert, dobbeltblindet multisenterstudie ble utført hos pasienter med type 2-diabetes og kongestiv hjertesvikt (NYHA-funksjonsklasse I-III) for å vurdere effekten av vildagliptin 50 mg to ganger daglig (N = 128) sammenlignet med placebo (N = 126) på venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF). Vildagliptin ble ikke forbundet med endring i venstre ventrikkelfunksjon eller forverring av pre-eksisterende CHF. Klassifiserte kardiovaskulære hendelser var totalt sett balansert. Det var flere hjertehendelser hos vildagliptinbehandlede pasienter med NYHA-klasse III hjertesvikt sammenlignet med placebo. Det var imidlertid ubalanse i kardiovaskulær risiko ved baseline i favør av placebo og antallet hendelser var lavt og utelukket en endelig konklusjon. Vildagliptin reduserte signifikant HbA_{1c} sammenlignet med placebo (differanse på 0,6 %) fra en gjennomsnittlig baseline på 7,8 % ved uke 16. I undergruppen med NYHA-klasse III var reduksjon i HbA_{1c} sammenlignet med placebo lavere (forskjell på 0,3 %), men denne konklusjonen er usikker på grunn av det lave antallet pasienter (n = 44). Forekomsten av hypoglykemi i den totale populasjonen var 4,7 % og 5,6 % i henholdsvis vildagliptin- og placebogruppene.

En femårig, multisenter, randomisert, dobbeltblindet studie (VERIFY) ble utført hos pasienter med nylig diagnostisert diabetes type 2 for å undersøke effekten av tidlig kombinasjonsbehandling med vildagliptin og metformin (n = 998) mot standard initiell monoterapi med metformin etterfulgt av kombinasjon med vildagliptin (gruppe som fikk sekvensiell behandling) (n = 1 003). Kombinasjonsregimet med 50 mg vildagliptin 2 ganger daglig og metformin, resulterte i en statistisk og klinisk signifikant relativ reduksjon av hasard for "tid til bekreftet svikt av initiell behandling" (HbA_{1c}-verdi ≥ 7 %) vs. metformin monoterapi hos behandlingsnaive pasienter med diabetes type 2 i hele den 5-årige studieperioden (HR [95 % KI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p < 0,001). Insidensen av svikt av initiell behandling (HbA_{1c}-verdi ≥ 7 %) var 429 pasienter (43,6 %) i gruppen som fikk kombinasjonsbehandling, og 614 pasienter (62,1 %) i gruppen som fikk sekvensiell behandling.

Kardiovaskulær risiko

En meta-analyse av uavhengige og prospektivt klassifiserte kardiovaskulære hendelser fra 37 kliniske fase III- og IV-studier med monoterapi og kombinasjonsterapi på opptil mer enn 2 års varighet (gjennomsnittlig eksponering 50 uker for vildagliptin og 49 uker for komparatorer) ble utført og viste at vildagliptinbehandling ikke var forbundet med økning i kardiovaskulær risiko versus komparatorer. Det sammensatte endepunktet på klassifiserte alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE), inkludert akutt hjerteinfarkt, slag eller kardiovaskulær død, var lik for vildagliptin versus kombinert aktive og placebokomparatorer [Mantel-Haenszel risikoratio (M-H RR) 0,82 (95 % KI 0,61-1,11)]. MACE skjedde hos 83 av 9599 (0,86 %) pasienter behandlet med vildagliptin, og hos 85 av 7102 (1,20 %) pasienter behandlet med komparator. Vurdering av hver enkelt MACE-komponent viste ingen økt risiko (tilsvarende M-H RR). Bekreftede tilfeller av hjertesvikt definert de som krever sykehusinnleggelse eller nye tilfeller av hjertesvikt ble rapportert hos 41 (0,43 %) pasienter behandlet med vildagliptin og 32 (0,45 %) pasienter behandlet med komparator med M-H RR 1,08 (95 % KI 0,68-1,70).

Tabell 2 Viktigste data vedrørende effekten av vildagliptin i placebokontrollerte monoterapistudier og som tilleggshandling i kombinasjonsstudier (primæreffekt hos ITT-populasjonen)

Placebokontrollerte monoterapistudier	Gjennomsnittlig baseline HbA _{1c} (%)	Gjennomsnittlig endring i HbA _{1c} (%) fra baseline til uke 24	Placebokorrigert gjennomsnittlig endring i HbA _{1c} (%) ved uke 24 (95 %KI)
Studie 2301: Vildagliptin 50 mg to ganger daglig (N = 90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8; -0,1)
Studie 2384: Vildagliptin 50 mg to ganger daglig (N = 79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1; -0,4)
* p < 0,05 for sammenligning vs. placebo			
Tilleggsbehandlings-/Kombinasjonsstudier			
Vildagliptin 50 mg to ganger 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 ganger daglig + pioglitazon (N = 136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9; -0,4)
Vildagliptin 50 mg to ganger daglig + glimepirid (N = 152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0; -0,5)
* p < 0,05 for sammenligning vs. placebo + komparator			

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med vildagliptin i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen med diabetes mellitus type 2 (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter peroral administrering i fastende tilstand absorberes vildagliptin hurtig, med maksimal plasmakonsentrasjon observert etter 1,7 timer. Mat medfører en liten forsinkelse i tiden til maksimal plasmakonsentrasjon til 2,5 timer, men endrer ikke total eksponering (AUC). Administrering av vildagliptin sammen med mat medførte reduksjon i C_{max} (19 %). Omfanget av denne endringen er imidlertid ikke klinisk signifikant, og Vildagliptin Krka kan gis med eller uten mat. Absolutt biotilgjengelighet er 85 %.

Distribusjon

Vildagliptin har lav plasmaproteinbinding (9,3 %) og fordeles likt mellom plasma og røde blodceller. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum av vildagliptin ved steady-state etter intravenøs administrering (V_{ss}) er 71 liter, noe som antyder ekstravaskulær distribusjon.

Biotransformasjon

Metabolisme er den viktigste eliminasjonsveien for vildagliptin hos mennesker. 69 % av dosen elimineres via metabolisme. Hovedmetabolitten (LAY 151) er farmakologisk inaktiv, og er hydrolyseproduktet av cyanoenheten. Denne utgjør 57 % av dosen, etterfulgt av glukuronidet (BQS867) og amidhydrolyseprodukter (4 % av dosen). *In vitro*-data på humane nyremikrosomer antyder at nyren kan være et av hovedorganene som bidrar til hydrolyse av vildagliptin til den inaktive hovedmetabolitten, LAY151. DPP-4 bidrar delvis til hydrolysen av vildagliptin, basert på en *in vivo*-studie hos rotter med mangel på DPP-4. Vildagliptin metaboliseres ikke i målbar grad av CYP 450-enzymmer. Det antas derfor ikke at metabolsk clearance av vildagliptin påvirkes av samtidig

administrerte legemidler som er CYP 450-hemmere og/eller -induktorer. *In vitro*-studier viser at vildagliptin ikke hemmer/induserer CYP 450-enzymene. Det er derfor ikke sannsynlig at vildagliptin påvirker metabolsk clearance av samtidig administrerte legemidler som metaboliseres av CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 3A4/5.

Eliminasjon

Etter peroral administrering av [¹⁴C]-vildagliptin utskilles ca. 85 % i urinen, mens 15 % av dosen gjenfinnes i feces. Renal ekskresjon av uforandret vildagliptin utgjorde 23 % av dosen etter peroral administrering. Etter intravenøs administrering til friske personer var total plasmaclearance og renal clearance av vildagliptin henholdsvis 41 og 13 l/time. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid etter intravenøs administrering er ca. 2 timer. Eliminasjonshalveringstid etter peroral administrering er ca. 3 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

C_{max} for vildagliptin og areal under plasmakonsentrasjon vs. tid-kurven (AUC) økte tilnærmet doseproporsjonalt i det terapeutiske doseområdet.

Karakteristika hos spesifikke pasientgrupper

Kjønn

Det ble ikke observert noen klinisk relevante forskjeller mellom friske menn og kvinner når det gjaldt farmakokinetikken til vildagliptin innen et bredt alders- og kroppsmasseindeks (BMI)-intervall. Vildagliptins DPP-4-hemming påvirkes ikke av kjønn.

Eldre

Hos friske, eldre personer (≥ 70 år) økte den totale eksponeringen for vildagliptin (100 mg én gang daglig) med 32 %, med en økning i maksimal plasmakonsentrasjon på 18 % sammenlignet med unge, friske personer (18-40 år). Disse endringene anses imidlertid ikke som klinisk relevante. Vildagliptins DPP-4-hemming påvirkes ikke av alder.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til vildagliptin ble undersøkt hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, basert på Child-Pugh-score (i området fra 6 for lett til 12 for alvorlig) sammenlignet med friske personer. Hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon ble eksponering for vildagliptin etter en enkeltdose redusert (henholdsvis 20 % og 8 %). Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon økte eksponeringen for vildagliptin med 22 %. Maksimal endring (økning eller reduksjon) i eksponeringen for vildagliptin er omtrent 30 %. Dette anses ikke som klinisk relevant. Det var ikke samsvar mellom alvorlighetsgrad av leversykdommen og endringer i eksponeringen for vildagliptin.

Nedsatt nyrefunksjon

En multi-dose, åpen studie ble gjennomført for å undersøke farmakokinetikken av lav terapeutisk dose vildagliptin (50 mg én gang daglig) hos pasienter med varierende grad av kronisk nedsatt nyrefunksjon, definert ut fra kreatininclearance (lett: 50 til < 80 ml/min., moderat: 30 til < 50 ml/min og alvorlig: < 30 ml/min) sammenlignet med friske kontrollpersoner.

Gjennomsnittlig økning i AUC for vildagliptin var henholdsvis 1,4, 1,7 og 2 ganger hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske kontrollpersoner.

Gjennomsnittlig økning i AUC av metabolittene LAY151 og BQS867 var henholdsvis 1,5, 3 og 7 ganger hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Begrensede data fra pasienter med terminal nyresykdom ("end-stage renal disease", ESRD) tyder på at eksponeringen av vildagliptin kan sammenlignes med pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Konsentrasjonene av LAY151 var tilnærmet 2-3 ganger høyere enn hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Vildagliptin ble fjernet til en viss grad ved hemodialyse (3 % i løpet av en 3 - 4 timers hemodialyse som startet 4 timer etter siste dose).

Etniske grupper

Begrensede data antyder at etnisitet ikke har noen betydelig effekt på farmakokinetikken til vildagliptin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det ble observert forsinkelser i intrakardial impulsledning hos hunder ved en nulleffektdose ("no-effect dose") på 15 mg/kg (7 ganger human eksponering basert på C_{max}).

Akkumulering av alveolære skummakrofager i lungene ble observert hos rotter og mus. Nulleffektdosen var 25 mg/kg hos rotter (5 ganger human eksponering basert på AUC) og 750 mg/kg hos mus (142 ganger human eksponering).

Gastrointestinale symptomer, særlig bløt avføring, slimaktig avføring, diaré og, ved høyere doser, blodig avføring ble observert hos hunder. Det ble ikke fastsatt et nulleffektnivå.

Vildagliptin var ikke mutagent i konvensjonelle *in vitro* og *in vivo* gentoksisitetstester.

En studie på fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotter viste ingen tegn på nedsatt fertilitet, reproduktiv ytelse eller tidlig embryoutvikling på grunn av vildagliptin. Embryoføtal toksisitet ble undersøkt hos rotter og kaniner. Det ble observert en økt forekomst av bølgeformede ribben hos rotter i forbindelse med parametere for redusert kroppsvekt hos moren, med en nulleffektdose på 75 mg/kg (10 ganger human eksponering). Hos kaniner observerte man redusert fostervekt og skjelettvariasjoner, noe som kan indikere forsinkelser i utviklingen. Dette ble kun observert ved alvorlig maternell toksisitet, og med en nulleffektdose på 50 mg/kg (9 ganger human eksponering). En pre- og postnatal utviklingsstudie ble gjennomført hos rotter. Funn ble kun observert i forbindelse med maternell toksisitet ved doser ≥ 150 mg/kg. Disse inkluderte en forbigående reduksjon i kroppsvekt og nedsatt motorisk aktivitet hos F1-generasjonen.

En 2-årig karsinogenitetsstudie med perorale doser opp til 900 mg/kg (ca. 200 ganger human eksponering ved maksimalt anbefalte dose) ble gjennomført hos rotter. Det ble ikke observert økt forekomst av svulster som kan tilskrives vildagliptin. En annen 2-årig karsinogenitetsstudie med perorale doser opptil 1000 mg/kg ble gjennomført hos mus. Økt forekomst av henholdsvis mammaale adenokarsinomer og hemangiosarkomer ble observert ved en nulleffektdose på henholdsvis 500 mg/kg (59 ganger human eksponering) og 100 mg/kg (16 ganger human eksponering). Den økte forekomsten av disse svulstene hos mus antas ikke å representere en signifikant risiko for mennesker. Dette er basert på mangel på gentoksisitet av vildagliptin og hovedmetabolitten, forekomst av svulster hos kun én art og høy systemisk eksponeringsratio når svulster ble observert.

I en 13-ukers toksikologistudie hos cynomolgusaper er det observert hudlesjoner ved doser ≥ 5 mg/kg/dag. Disse var konsekvent lokalisert på ekstremitetene (hender, føtter, ører og hale). Ved 5 mg/kg/dag (tilsvarende ca. human AUC-eksponering ved dosen 100 mg) ble det kun observert blemmer. De var reversible til tross for at behandlingen fortsatte, og ble ikke assosiert med histopatologiske abnormiteter. Avskallet hud, flass, skorpedannelse og sår på halen sammen med histopatologiske endringer ble registrert ved doser ≥ 20 mg/kg/dag (ca. 3 ganger human AUC-eksponering ved dosen 100 mg). Nekrotiske skader på halen ble observert ved ≥ 80 mg/kg/dag. Hudlesjonene var ikke reversible hos aper som fikk 160 mg/kg/dag i løpet av en 4-ukers restitueringsperiode.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol (E 421)

Hydroksypropylcellulose, type EF, 300-600 mPas

Hydroksypropylcellulose, lavsubstituert

Cellulose, mikrokrySTALLinsk, type 112
Natriumstivelseglykolat, type A
Silika, kolloidal vannfri
Natriumstearyl fumarat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning (OPA/Alu/PVC/Alu-folie):
14, 28, 30, 56, 60, 90, 100, 112 og 180 tabletter, i en eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11358

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 09.05.2018
Dato for siste fornyelse: 21.12.2022

10. OPPDATERINGSDATO

03.11.2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk:
<http://www.legemiddelverket.no/>.