

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Galvus 50 mg tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet bevat 50 mg vildagliptine.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 47,82 mg lactose (watervrij).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet.

Ronde en vlakke (diameter 8 mm) tabletten met schuine rand, wit tot lichtgeel van kleur, met de inscriptie “NVR” aan de ene zijde en “FB” aan de andere zijde.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Vildagliptine is geïndiceerd voor de behandeling van type-2-diabetes mellitus bij volwassenen:

Als monotherapie

- bij patiënten met onvoldoende controle door alleen dieet en beweging en bij patiënten waarbij metformine ongeschikt is vanwege contra-indicaties of intolerantie.

Als tweevoudige orale therapie in combinatie met

- metformine, bij patiënten met onvoldoende controle van de glucosespiegel ondanks de maximaal verdraagbare dosering van monotherapie met metformine,
- een sulfonylureumderivaat, bij patiënten met onvoldoende controle van de glucosespiegel ondanks de maximaal verdraagbare dosering van een sulfonylureumderivaat en bij wie metformine niet geschikt is vanwege contra-indicaties of intolerantie,
- een thiazolidinedione, bij patiënten met onvoldoende controle van de glucosespiegel en bij wie het gebruik van een thiazolidinedione geschikt is.

Als drievoudige orale therapie in combinatie met

- een sulfonylureumderivaat en metformine indien dieet en beweging plus tweevoudige therapie met deze geneesmiddelen onvoldoende controle van de glucosespiegel oplevert.

Vildagliptine is ook geïndiceerd voor gebruik in combinatie met insuline (met of zonder metformine) indien dieet en beweging plus een stabiele dosis insuline onvoldoende controle van de glucosespiegel oplevert.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

#### Volwassenen

Bij gebruik als monotherapie, in combinatie met metformine, in combinatie met thiazolidinedion, in combinatie met metformine en een sulfonyleureumderivaat of in combinatie met insuline (met of zonder metformine), is de aanbevolen dagdosering 100 mg vildagliptine, toegediend als één 50 mg dosis 's morgens en één 50 mg dosis 's avonds.

Bij gebruik als tweevoudige combinatie met een sulfonyleureumderivaat is de aanbevolen dosering 50 mg vildagliptine eenmaal daags die 's morgens wordt ingenomen. Bij deze patiëntengroep was de werkzaamheid van 100 mg vildagliptine per dag niet hoger dan 50 mg vildagliptine eenmaal daags.

Bij gebruik in combinatie met een sulfonyleureumderivaat, kan een lagere dosis van het sulfonyleureumderivaat worden overwogen om het risico van hypoglykemie te verminderen.

Hogere doseringen dan 100 mg worden niet aanbevolen.

Als een dosis van Galvus wordt gemist, moet deze zodra de patiënt eraan denkt worden ingenomen. Een dubbele dosis mag niet worden ingenomen op dezelfde dag.

De veiligheid en werkzaamheid van vildagliptine als drievoudige orale therapie in combinatie met metformine en een thiazolidinedion zijn niet vastgesteld.

#### Aanvullende informatie voor speciale populaties

##### *Ouderen (≥ 65 jaar)*

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij oudere patiënten (zie ook rubrieken 5.1 en 5.2).

##### *Nierfunctiestoornis*

Een doseringsaanpassing is niet vereist voor patiënten met lichte nierfunctiestoornissen (creatinineklaring  $\geq 50$  ml/min). Bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis of met end-stage renal disease (ESRD), is de aanbevolen dosis van Galvus 50 mg eenmaal daags (zie ook rubrieken 4.4, 5.1 en 5.2).

##### *Leverfunctiestoornis*

Galvus mag niet worden gebruikt bij patiënten met leverfunctiestoornissen, waaronder patiënten met een alanineaminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST)  $> 3x$  de bovengrens van de normaalwaarde voorafgaand aan de behandeling (zie ook rubrieken 4.4 en 5.2).

##### *Pediatrische patiënten*

Galvus wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten ( $< 18$  jaar). De veiligheid en werkzaamheid van Galvus bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie ook rubriek 5.1).

### Wijze van toediening

#### Oraal gebruik

Galvus kan worden toegediend met of zonder een maaltijd (zie ook rubriek 5.2).

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Algemeen

Galvus is geen vervanger van insuline bij insulineafhankelijke patiënten. Galvus mag niet worden gebruikt bij patiënten met type-1-diabetes of voor de behandeling van diabetische ketoacidose.

##### Nierfunctiestoornis

De ervaring bij patiënten met ESRD die hemodialyse ondergaan, is beperkt. Daarom dient Galvus bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie ook rubrieken 4.2, 5.1 en 5.2).

##### Leverfunctiestoornis

Galvus mag niet worden gebruikt bij patiënten met leverfunctiestoornissen, waaronder patiënten met ALT of AST > 3x ULN voorafgaand aan de behandeling (zie ook rubrieken 4.2 en 5.2).

##### Leverenzym monitoring

Zeldzame gevallen van leverdysfunctie (waaronder hepatitis) zijn gemeld. In deze gevallen waren de patiënten over het algemeen asymptomatisch zonder klinische gevolgen en de testresultaten van de leverfunctie bereikten weer normale waarden na het staken van de behandeling. Leverfunctietests dienen uitgevoerd te worden voordat wordt gestart met de behandeling met Galvus om de uitgangswaarde van de patiënt te bepalen. De leverfunctie moet gevolgd worden tijdens de behandeling met Galvus, met een interval van drie maanden, gedurende het eerste jaar en periodiek daarna. Bij patiënten die een verhoging van de transaminasespiegels ontwikkelen, dient onder medische controle een tweede leverfunctietest te worden uitgevoerd om het resultaat te bevestigen en de leverfunctie dient hierna regelmatig te worden getest totdat de afwijking(en) weer het normale niveau heeft (hebben) bereikt. Indien een AST- of ALT-verhoging van driemaal ULN of hoger aanhoudt, wordt aanbevolen de behandeling met Galvus stop te zetten.

Patiënten die geelzucht of andere tekenen die kunnen wijzen op leverdysfunctie ontwikkelen, dienen de behandeling met Galvus te staken.

Na het stoppen van de behandeling met Galvus en LFT-normalisatie mag de behandeling met Galvus niet herstart worden.

##### Hartfalen

Een klinische studie van vildagliptine bij patiënten met New York Heart Association (NYHA) functionele klasse I-III toonde aan dat behandeling met vildagliptine niet werd geassocieerd met een verandering in de linkerventrikelfunctie of verergering van al bestaand congestief hartfalen (CHF) versus placebo. Klinische ervaring bij patiënten met NYHA functionele klasse III behandeld met vildagliptine is nog beperkt en de resultaten zijn niet overtuigend (zie rubriek 5.1).

Er is geen ervaring met het gebruik van vildagliptine in klinische onderzoeken bij patiënten met NYHA functionele klasse IV en daarom wordt het gebruik bij deze patiënten ontraden.

### Huidaandoeningen

Huidlesies, waaronder blaarvorming en ulceraties, aan de extremiteiten van apen zijn gemeld in het niet-klinisch toxicologisch onderzoek (zie rubriek 5.3). Hoewel huidlesies niet met een verhoogde incidentie zijn waargenomen in het klinisch onderzoek, was er beperkte ervaring bij patiënten met diabetische huidcomplicaties. Daarnaast zijn er postmarketingmeldingen van bulleuze en exfoliatieve huidlaesies. Daarom wordt controle op huidaandoeningen, zoals blaasvorming of ulceraties, aanbevolen, in lijn met de standaard zorg voor diabetische patiënten.

### Acute pancreatitis

Het gebruik van vildagliptine is geassocieerd met het risico dat zich acute pancreatitis ontwikkelt. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de karakteristieke klachten van acute pancreatitis.

Als pancreatitis wordt vermoed, moet de behandeling met vildagliptine worden gestopt; als acute pancreatitis wordt bevestigd, moet behandeling met vildagliptine niet opnieuw worden gestart. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van acute pancreatitis.

### Hypoglykemie

Van sulfonylureumderivaten is bekend dat deze hypoglykemie veroorzaken. Patiënten die vildagliptine krijgen in combinatie met een sulfonylureumderivaat kunnen een verhoogd risico hebben op hypoglykemie. Daarom kan een lagere dosis van sulfonylureumderivaat worden overwogen om het risico van hypoglykemie te verlagen.

### Hulpstoffen

De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Vildagliptine geeft een lage kans op interacties met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Aangezien vildagliptine geen substraat van het cytochroom P (CYP) 450-enzym is en CYP450-enzymen niet remt of induceert, is interactie onwaarschijnlijk met actieve stoffen die substraten, remmers of induceerders van deze enzymen zijn.

### Combinatie met pioglitazon, metformine en glyburide

De resultaten van onderzoeken met deze orale antidiabetica toonden geen klinisch significante farmacokinetische interacties.

### Digoxine (Pgp substraat), warfarine (CYP2C9 substraat)

Klinisch onderzoek bij gezonde proefpersonen toonde geen klinisch significante farmacokinetische interacties. Dit is echter niet voor de doelgroep vastgesteld.

### Combinatie met amlodipine, ramipril, valsartan of simvastatine

Er zijn geneesmiddeleninteractieonderzoeken met amlodipine, ramipril, valsartan en simvastatine bij gezonde proefpersonen uitgevoerd. In deze onderzoeken zijn geen klinisch significante farmacokinetische interacties waargenomen na gelijktijdige toediening met vildagliptine.

### Combinatie met ACE-remmers

Er kan een verhoogd risico op angio-oedeem zijn bij patiënten die gelijktijdig ACE-remmers innemen (zie rubriek 4.8).

Zoals ook voor andere orale antidiabetica geldt, kan de hypoglykemische werking van vildagliptine verminderd worden door bepaalde actieve bestanddelen waaronder thiaziden, corticosteroiden, schildkliermiddelen en sympathicomimetica.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van vildagliptine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij hoge doseringen (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Aangezien gegevens over gebruik bij mensen ontbreken, mag Galvus tijdens zwangerschap niet gebruikt worden.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of vildagliptine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij experimenteel onderzoek bij dieren werd vildagliptine in de moedermelk uitgescheiden. Galvus dient niet te worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

### Vruchtbaarheid

Er is voor Galvus geen onderzoek gedaan naar het effect op de vruchtbaarheid bij de mens (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die last van duizeligheid als bijwerking hebben, dienen van autorijden of het bedienen van machines af te zien.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Veiligheidsgegevens zijn verzameld bij een totaal van 3.784 patiënten die behandeld werden met vildagliptine met een dagelijkse dosering van 50 mg (eenmaal daags) of 100 mg (50 mg tweemaal daags of 100 mg eenmaal daags) in gecontroleerde onderzoeken die tenminste 12 weken duurden. Van deze patiënten, kregen 2.264 patiënten vildagliptine als monotherapie en 1.520 patiënten vildagliptine in combinatie met een ander geneesmiddel. 2.682 patiënten werden behandeld met 100 mg vildagliptine per

dag (50 mg tweemaal daags of 100 mg eenmaal daags) en 1.102 patiënten werden behandeld met 50 mg vildagliptine eenmaal daags.

De meeste bijwerkingen tijdens deze onderzoeken waren mild en van voorbijgaande aard en stopzetting van de behandeling was niet noodzakelijk. Er werd geen relatie gevonden tussen bijwerkingen en leeftijd, etniciteit, blootstellingsduur of dagelijkse dosering.

Zeldzame gevallen van leverdysfunctie (waaronder hepatitis) zijn gemeld. In deze gevallen waren de patiënten over het algemeen asymptomatisch zonder klinische gevolgen en de testresultaten van de leverfunctie bereikten weer normale waarden na het staken van de behandeling. Gegevens van gecontroleerde monotherapieonderzoeken en add-on therapieonderzoeken die tot 24 weken duurden, toonden een incidentie van ALT- of AST-verhogingen  $\geq 3x$  ULN (geclassificeerd als aanwezig bij ten minste 2 opeenvolgende metingen of bij het laatste bezoek tijdens de behandeling) van respectievelijk 0,2%, 0,3% en 0,2% voor vildagliptine 50 mg eenmaal daags, vildagliptine 50 mg tweemaal daags en alle comparatoren. Deze verhogingen in transaminasen waren over het algemeen asymptomatisch, niet-progressief van aard en gingen niet gepaard met cholestase of geelzucht.

Zeldzame gevallen van angioedeem werden gemeld met vildagliptine, met een vergelijkbare frequentie als de controle groep. Een hoger percentage gevallen werd gemeld wanneer vildagliptine gecombineerd werd met een “angiotensin convertende enzyme” remmer (ACE remmer). Het merendeel van deze gevallen was mild van ernst, en van voorbijgaande aard onder voortgezette vildagliptine behandeling.

#### Overzicht van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die gemeld werden bij patiënten die behandeld werden met Galvus als monotherapie en als toevoeging aan de bestaande therapie in dubbelblind onderzoek zijn hieronder gerangschikt voor iedere indicatie volgens systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

#### Combinatie met metformine

**Tabel 1 Bijwerkingen gemeld bij patiënten die behandeld werden met Galvus 100 mg per dag in combinatie met metformine in dubbelblind onderzoek (N=208)**

<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak	Hypoglykemie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Tremor
Vaak	Hoofdpijn
Vaak	Duizeligheid
Soms	Vermoeidheid
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Misselijkheid

#### *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*

In gecontroleerd klinisch onderzoek met de combinatie van vildagliptine 100 mg per dag plus metformine, werd geen stopzetting vanwege bijwerkingen gemeld, noch in de vildagliptine 100 mg per dag plus metformine-, noch in de placebo + metformine behandelingsgroepen.

In klinisch onderzoek kwam hypoglykemie vaak voor bij patiënten die vildagliptine 100 mg per dag in combinatie met metformine kregen (1%) en soms bij patiënten die een placebo + metformine (0,4%) kregen. Er werden geen ernstige hypoglykemische bijwerkingen gemeld in de vildagliptine-armen.

In klinisch onderzoek veranderde het lichaamsgewicht niet ten opzichte van de uitgangswaarde wanneer vildagliptine 100 mg per dag werd toegevoegd aan metformine (+0,2 kg en -1,0 kg, respectievelijk voor vildagliptine en placebo).

Klinische studies met een duur van meer dan 2 jaar lieten geen additionele veiligheidssignalen of onvoorziene risico's zien wanneer vildagliptine werd toegevoegd aan metformine.

Combinatie met een sulfonylureumderivaat

**Tabel 2 Bijwerkingen gemeld bij patiënten die behandeld werden met Galvus 50 mg in combinatie met een sulfonylureum derivaat in dubbelblind onderzoek (N=170)**

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Zeer zelden	Nasofaryngitis
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak	Hypoglykemie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Tremor
Vaak	Hoofdpijn
Vaak	Duizeligheid
Vaak	Asthenie
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
Soms	Constipatie

*Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*

In gecontroleerd klinisch onderzoek met de combinatie van vildagliptine 50 mg per dag plus een sulfonylureumderivaat, was de totale incidentie van stopzetting vanwege bijwerkingen 0,6% in de vildagliptine 50 mg plus sulfonylureumderivaatgroep t.o.v. 0% in de placebo + sulfonylureumderivaat behandelingsgroep.

In klinisch onderzoek was de incidentie van hypoglykemie wanneer vildagliptine 50 mg eenmaal daags werd toegevoegd aan glimepiride, 1,2% versus 0,6% voor een placebo + glimepiride. Er werd geen ernstige hypoglykemie gemeld in de vildagliptine-armen.

In klinisch onderzoek veranderde het lichaamsgewicht niet ten opzichte van de uitgangswaarde wanneer vildagliptine 50 mg per dag werd toegevoegd aan glimepiride (-0,1 kg en -0,4 kg, respectievelijk voor vildagliptine en placebo).

Combinatie met een thiazolidinedione

**Tabel 3 Bijwerkingen gemeld bij patiënten die behandeld werden met Galvus 100 mg per dag in combinatie met een thiazolidinedione in dubbelblind onderzoek (N=158)**

<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak	Gewichtstoename
Soms	Hypoglykemie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Soms	Hoofdpijn
Soms	Asthenie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak	Perifeer oedeem

*Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*

In gecontroleerd klinisch onderzoek met de combinatie van vildagliptine 100 mg per dag plus een thiazolidinedione werd er geen melding gedaan van stopzetting als gevolg van bijwerkingen, noch in de behandelingsgroep die vildagliptine 100 mg per dag plus een thiazolidinedione kreeg, noch in de placebo plus een thiazolidinedionegroep.

In klinisch onderzoek kwam hypoglykemie soms voor bij patiënten die dagelijks vildagliptine + pioglitazon kregen (0,6%), maar vaak bij patiënten die een placebo + pioglitazon (1,9%) kregen. Er werd geen ernstige hypoglykemie gemeld in de vildagliptine-armen.

In het add-on onderzoek met pioglitazon was de absolute toename van het lichaamsgewicht met placebo en Galvus 100 mg per dag respectievelijk 1,4 en 2,7 kg.

Wanneer 100 mg vildagliptine per dag aan de maximale dosis van een basisbehandeling pioglitazon (45 mg eenmaal daags) toegevoegd werd, was de incidentie van perifeer oedeem 7,0%, in vergelijking met 2,5% voor alleen een basisbehandeling pioglitazon.

Monotherapie

**Tabel 4 Bijwerkingen gemeld bij patiënten die behandeld werden met Galvus 100 mg per dag als monotherapie in dubbelblind onderzoek (N=1.855)**

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Zeer zelden	Ontsteking van de bovenste luchtwegen
Zeer zelden	Nasofaryngitis
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Soms	Hypoglykemie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Duizeligheid
Soms	Hoofdpijn
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Soms	Perifeer oedeem
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Soms	Constipatie
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	
Soms	Artralgie



*Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*

Bovendien, in vergelijkende monotherapieonderzoeken met vildagliptine was de algemene incidentie van stopzetting als gevolg van bijwerkingen niet hoger voor patiënten op vildagliptine in een dosering van 100 mg per dag (0,3%) dan voor placebo (0,6%) of comparatoren (0,5%).

In vergelijkende, gecontroleerde monotherapieonderzoeken kwam hypoglykemie soms voor, gerapporteerd bij 0,4% (7 van 1.855) van de patiënten behandeld met vildagliptine 100 mg per dag, in vergelijking met 0,2% (2 van 1.082) van de patiënten in de groepen die een actieve comparator of placebo kregen toegediend, terwijl er geen serieuze of ernstige bijwerkingen werden gemeld.

In klinische onderzoeken veranderde het lichaamsgewicht niet ten opzichte van de uitgangswaarde wanneer vildagliptine 100 mg per dag werd toegediend als monotherapie (-0,3 kg en -1,3 kg, respectievelijk voor vildagliptine en placebo).

Klinische studies met een duur tot 2 jaar lieten geen additionele veiligheidssignalen of onvoorziene risico's zien bij vildagliptine monotherapie.

Combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat

**Tabel 5 Bijwerkingen gemeld bij patiënten die tweemaal daags Galvus 50 mg kregen in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat (N=157)**

<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak	Hypoglykemie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Duizeligheid, tremor
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak	Hyperhidrose
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak	Asthenie

*Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*

Er werd geen stopzetting vanwege bijwerkingen gemeld in de vildagliptine + metformine + glimepiride behandelingsgroep versus 0,6% in de placebo + metformine + glimepiride behandelingsgroep.

De incidentie van hypoglykemie was vaak bij beide behandelingsgroepen (5,1% voor de vildagliptine + metformine + glimepiride-groep versus 1,9% voor de placebo + metformine + glimepiride-groep). Eén ernstige hypoglykemische gebeurtenis werd gemeld in de vildagliptine-groep.

Aan het einde van de studie was het effect op het gemiddelde lichaamsgewicht neutraal (+0,6 kg in de vildagliptine-groep en -0,1 kg in de placebogroep).

*Combinatie met insuline*

**Tabel 6 Bijwerkingen gemeld bij patiënten die dagelijks Galvus 100 mg kregen in combinatie met insuline (met of zonder metformine) in dubbelblinde studies (N=371)**

<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak	Daling van de bloedglucose
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	



Bij een dosering van 400 mg waren er drie gevallen van spierpijn en afzonderlijke gevallen van lichte paresthesie van voorbijgaande aard, koorts, oedeem en een tijdelijke verhoging van de lipasespiegels. Bij doseringen van 600 mg meldde één proefpersoon oedeem aan voeten en handen en verhogingen van de concentraties van creatinefosfokinase (CPK), aspartaataminotransferase (AST), C-reactieve eiwit (CRP) en myoglobine. Drie andere proefpersonen meldden oedeem ter hoogte van de voeten met in twee gevallen paresthesie. Alle symptomen en laboratoriumafwijkingen verdwenen zonder behandeling na het stopzetten van de onderzoeksmedicatie.

### Therapie

In het geval van een overdosering, wordt ondersteunende therapie aanbevolen. Vildagliptine is niet dialyseerbaar. De belangrijkste hydrolysemetafoliet (LAY 151) kan echter wel door hemodialyse worden verwijderd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-remmers, ATC-code: A10BH02

Vildagliptine, behorend tot de groep van eilandjesstimulatoren, is een krachtige en selectieve DPP-4-remmer.

### Werkingsmechanisme

De toediening van vildagliptine heeft een snelle en volledige remming van de activiteit van het DPP-4 enzym tot gevolg, resulterend in verhoogde nuchtere en postprandiale endogene spiegels van de incretinehormonen GLP-1 (glucagon-like peptide 1) en GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide).

### Farmacodynamische effecten

Door de endogene spiegels van deze incretinehormonen te verhogen, stimuleert vildagliptine de gevoeligheid van de bètacellen voor glucose. Hierdoor wordt een verbeterde afgifte van glucose-afhankelijke insuline verkregen. Behandeling met vildagliptine 50-100 mg per dag bij patiënten met type-2-diabetes verbeterde de merkers van de bèta-celfunctie, waaronder HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), de pro-insuline tot insuline verhouding, en metingen van de bèta-celgevoeligheid uit de maaltijd tolerantietest. Bij niet-diabetische (normale glykemische) personen stimuleert vildagliptine de afgifte van insuline niet en vermindert de glucosespiegels niet.

Door de endogene GLP-1-spiegels te verhogen, stimuleert vildagliptine ook de gevoeligheid van de alfacellen voor glucose, hetgeen resulteert in een glucagonafscheiding die beter past bij de glucosespiegel.

De sterkere verhoging in de insuline/glucagon verhouding tijdens hyperglykemie als gevolg van verhoogde incretinehormoonspiegels leidt tot een verlaagde nuchtere en postprandiale glucoseproductie door de lever, hetgeen tot verlaagde glykemie leidt.

Het bekende effect van de verhoging van de GLP-1-spiegels, vertraging van de maaglediging, is bij de behandeling met vildagliptine niet waargenomen.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

Meer dan 15.000 patiënten met type-2-diabetes namen deel in dubbelblinde, placebo- of actief gecontroleerde klinische onderzoeken met een behandelingsduur van meer dan 2 jaar. In deze onderzoeken werden meer dan 9000 patiënten behandeld met een dagelijkse dosering vildagliptine 50 mg eenmaal daags, 50 mg tweemaal daags of 100 mg eenmaal daags. Meer dan 5000 mannelijke en meer dan 4000 vrouwelijke patiënten werden behandeld met vildagliptine 50 mg eenmaal daags of 100 mg per dag. Het aantal patiënten die met vildagliptine 50 mg eenmaal daags of 100 mg per dag werden behandeld en die 65 jaar of ouder waren, bedroeg meer dan 1900. In deze onderzoeken werd vildagliptine toegediend als monotherapie bij geneesmiddel-naïeve patiënten met type-2-diabetes of in combinatie bij patiënten die met andere antidiabetische geneesmiddelen onvoldoende onder controle kunnen worden gebracht.

Vildagliptine verbeterde in het algemeen de controle van de glucosespiegel als het gebruikt werd als monotherapie of in combinatie met metformine, een sulfonylureumderivaat, een thiazolidinedion of met insuline. Dit was af te leiden uit de klinisch significante verlagingen in HbA<sub>1c</sub> vanaf de uitgangswaarde tot het eindpunt van het onderzoek (zie Tabel 8).

In klinische onderzoeken was de mate van HbA<sub>1c</sub> reducties met vildagliptine groter bij patiënten met hogere HbA<sub>1c</sub> uitgangswaarden.

In een dubbelblind gecontroleerd onderzoek gedurende 52 weken verminderde vildagliptine (50 mg tweemaal daags) de uitgangswaarde-HbA<sub>1c</sub> met 1% in vergelijking met 1,6% voor metformine (getitreerd tot 2 g/dag), statistische non-inferioriteit werd niet bereikt. Bij patiënten die werden behandeld met vildagliptine werden significant minder bijwerkingen van het maag-darmstelsel gemeld in vergelijking tot de met metformine behandelde patiënten.

Uit een dubbelblind gecontroleerd onderzoek gedurende 24 weken werd vildagliptine (50 mg tweemaal daags) vergeleken met rosiglitazon (8 mg eenmaal daags). De gemiddelde verlagingen waren -1,20% voor vildagliptine en -1,48% voor rosiglitazon bij patiënten met een gemiddelde uitgangswaarde-HbA<sub>1c</sub> van 8,7%. Bij patiënten die behandeld werden met rosiglitazon, werd een gemiddelde gewichtstoename (+1,6 kg) waargenomen terwijl zij die vildagliptine kregen, geen gewichtstoename (-0,3 kg) vertoonden. De incidentie van perifeer oedeem was lager in de vildagliptine-groep dan in de rosiglitazon groep (2,1% vs. 4,1% respectievelijk).

In een klinische studie gedurende 2 jaar werd vildagliptine (50 mg tweemaal daags) vergeleken met gliclazide (tot 320 mg/dag). Na 2 jaar was de gemiddelde vermindering in HbA<sub>1c</sub> -0,5% voor vildagliptine en -0,6% voor gliclazide bij een gemiddelde uitgangswaarde-HbA<sub>1c</sub> van 8,6%. Statistische non-inferioriteit werd niet bereikt. Vildagliptine werd in verband gebracht met minder hypoglykemische reacties (0,7%) dan gliclazide (1,7%).

In een 24 weken durende studie werd vildagliptine (50 mg tweemaal daags) vergeleken met pioglitazon (30 mg eenmaal daags) bij patiënten die inadequaat waren ingesteld met metformine (gemiddelde dagelijkse dosis: 2020 mg). De gemiddelde verlagingen van de uitgangswaarde-HbA<sub>1c</sub> van 8,4% waren -0,9% voor vildagliptine toegevoegd aan metformine en -1,0% voor pioglitazon toegevoegd aan metformine. Een gemiddelde gewichtstoename van +1,9 kg werd gezien bij patiënten die behandeld werden met pioglitazon toegevoegd aan metformine vergeleken met +0,3 kg bij degenen die behandeld werden met vildagliptine toegevoegd aan metformine.

In een 2 jaar durende klinische studie werd vildagliptine (50 mg tweemaal daags) vergeleken met glimepiride (tot 6 mg/dag – gemiddelde dosis bij 2 jaar: 4,6 mg) bij patiënten behandeld met metformine

(gemiddelde dagelijkse dosis: 1894 mg). Na 1 jaar waren de afnames in HbA<sub>1c</sub> voor vildagliptine toegevoegd aan metformine -0,4% en voor glimepiride toegevoegd aan metformine -0,5%, bij een gemiddelde uitgangswaarde-HbA<sub>1c</sub> van 7,3%. De verandering in lichaamsgewicht was voor vildagliptine -0,2 kg vs. +1,6 kg voor glimepiride. De incidentie van hypoglykemie was significant lager in de vildagliptine groep (1,7%) dan in de glimepiride groep (16,2%). Bij het eindpunt van de studie (2 jaar) was de HbA<sub>1c</sub> gelijk aan de uitgangswaarden in beide behandelingsgroepen en de verschillen in de verandering in lichaamsgewicht en hypoglykemie waren behouden.

In een 52 weken durende studie werd vildagliptine (50 mg tweemaal daags) vergeleken met gliclazide (gemiddelde dagelijkse dosis: 229,5 mg) bij patiënten die inadequaat waren ingesteld op metformine (metforminedosering bij uitgangswaarde 1928 mg/dag). Na 1 jaar waren de gemiddelde afnames in HbA<sub>1c</sub> voor vildagliptine toegevoegd aan metformine -0,81% (bij een gemiddelde uitgangswaarde-HbA<sub>1c</sub> van 8,4%) en voor gliclazide toegevoegd aan metformine -0,85% (bij een gemiddelde uitgangswaarde-HbA<sub>1c</sub> van 8,5%), statistische non-inferioriteit werd bereikt (95% CI -0,11 – 0,20). De verandering in lichaamsgewicht was voor vildagliptine +0,1 kg vergeleken met +1,4 kg voor gliclazide.

In een 24 weken durende studie werd de effectiviteit van een vaste doseringscombinatie van vildagliptine en metformine (geleidelijk getitreerd tot een dosering van 50 mg/500 mg tweemaal daags of 50 mg/1000 mg tweemaal daags) als initiële therapie bij geneesmiddel-naïeve patiënten geëvalueerd. Vildagliptine/metformine 50 mg/1000 mg tweemaal daags verlaagde HbA<sub>1c</sub> met -1,82%, vildagliptine/metformine 50 mg/500 mg tweemaal daags met -1,61%, metformine 1000 mg tweemaal daags met -1,36% en vildagliptine 50 mg tweemaal daags met -1,09% bij een gemiddelde uitgangswaarde-HbA<sub>1c</sub> van 8,6%. De daling in HbA<sub>1c</sub> gemeten bij patiënten met een uitgangswaarde van  $\geq 10,0\%$  was groter.

Een 24 weken durende, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie was uitgevoerd om het behandelingseffect te evalueren van vildagliptine 50 mg eenmaal daags vergeleken met placebo, bij 515 patiënten met type-2-diabetes en een matige nierfunctiestoornis (N=294) of een ernstige nierfunctiestoornis (N=221). 68,8% en 80,5% van de patiënten met een matige respectievelijk ernstige nierfunctiestoornis werd behandeld met insuline (gemiddelde dagdosis van respectievelijk 56 eenheden en 51,6 eenheden) op baseline. Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis werd HbA<sub>1c</sub> significant verlaagd door vildagliptine, vergeleken met placebo (verschil van -0,53%) bij een gemiddelde uitgangswaarde van 7,9%. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis werd HbA<sub>1c</sub> significant verlaagd door vildagliptine, vergeleken met placebo (verschil van -0,56%) bij een gemiddelde uitgangswaarde van 7,7%.

Een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie werd uitgevoerd bij 318 patiënten ter beoordeling van de werkzaamheid en de veiligheid van vildagliptine (50 mg tweemaal daags) in combinatie met metformine ( $\geq 1500$  mg per dag) en glimepiride ( $\geq 4$  mg per dag). Vildagliptine in combinatie met metformine en glimepiride verlaagde de HbA<sub>1c</sub> significant in vergelijking met placebo. De placebo-gecorrigeerde gemiddelde afname was -0,76% bij een gemiddelde HbA<sub>1c</sub>-uitgangswaarde van 8,8%.

Een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie werd uitgevoerd bij 449 patiënten ter beoordeling van de werkzaamheid en de veiligheid van vildagliptine (50 mg tweemaal daags) in combinatie met een stabiele dosis van basale of voorgemengde insuline (gemiddelde dagelijkse dosis 41 eenheden), bij gelijktijdig gebruik van metformine (N=276) of zonder gelijktijdige metformine (N=173). Vildagliptine in combinatie met insuline verlaagde de HbA<sub>1c</sub> significant in vergelijking met placebo. In de totale populatie was de placebocorrigeerde gemiddelde afname -0,72% bij een gemiddelde HbA<sub>1c</sub>-uitgangswaarde van 8,8%. In de subgroepen behandeld met insuline met of zonder

gelijktijdige metformine was de placebocorrigeerde gemiddelde afname in HbA<sub>1c</sub> respectievelijk -0,63% en -0,84%. De incidentie van hypoglykemie in de gehele populatie was 8,4% en 7,2% respectievelijk in de vildagliptine-groep en de placebogroep. Patiënten die vildagliptine kregen ervoeren geen gewichtstoename (+0,2 kg), terwijl diegenen die placebo kregen een gewichtsafname ervoeren (-0,7 kg).

In een andere 24 weken durende studie bij patiënten met meer gevorderd type-2-diabetes die niet goed waren gereguleerd met insuline (kort- en langer werkend, gemiddelde dosis insuline 80 IE/dag), was de gemiddelde afname van HbA<sub>1c</sub> wanneer vildagliptine (50 mg tweemaal daags) werd toegevoegd aan insuline statistisch significant groter dan bij placebo plus insuline (0,5% vs. 0,2%). De incidentie van hypoglykemie was lager in de vildagliptine-groep dan in de placebogroep (22,9% vs 29,6%).

Een 52 weken durende multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studie werd uitgevoerd bij patiënten met type-2-diabetes en congestief hartfalen (NYHA functionele klasse I-III) om het effect van vildagliptine 50 mg tweemaal daags te evalueren (N=128) vergeleken met placebo (N=126) op de linkerventrieklejectiefractie (LVEF). Vildagliptine werd niet geassocieerd met een verandering in de linkerventriekfunctie of verergering van al bestaand CHF. Beoordeelde cardiovasculaire gebeurtenissen waren over het algemeen in evenwicht. Er waren meer cardiale gebeurtenissen bij met vildagliptine behandelde patiënten met NYHA klasse III hartfalen in vergelijking met placebo. Er waren echter onevenwichtigheden in de uitgangswaarde van cardiovasculair risico ten gunste van placebo en het aantal gebeurtenissen was laag, wat harde conclusies uitsluit. Vildagliptine zorgde voor een significante daling in HbA<sub>1c</sub> in vergelijking met placebo (verschil van 0,6%) bij een gemiddelde uitgangswaarde van 7,8% in week 16. In de subgroep met NYHA klasse III was de daling in HbA<sub>1c</sub> in vergelijking met placebo lager (verschil 0,3%), maar deze conclusie wordt beperkt door het kleine aantal patiënten (n=44). De incidentie van hypoglykemie in de gehele populatie was 4,7% en 5,6% in respectievelijk de vildagliptine- en placebogroepen.

### Cardiovasculair risico

Uit een meta-analyse van onafhankelijk en prospectief beoordeelde cardiovasculaire gebeurtenissen uit 37 fase III en IV monotherapie en combinatietherapie klinische studies die langer dan 2 jaar duurden (gemiddelde blootstelling 50 weken voor vildagliptine en 49 weken voor comparators), bleek dat behandeling met vildagliptine niet werd geassocieerd met een verhoogd cardiovasculair risico in vergelijking met comparators. Het samengestelde eindpunt van *major adverse cardiovascular events* (MACE), waaronder acuut myocardinfarct, beroerte of cardiovasculair overlijden, was vergelijkbaar voor vildagliptine versus gecombineerde actieve en placebo-comparators [Mantel-Haenszel risico ratio (M-H RR) 0,82 (95% BI 0,61-1,11)]. Een MACE deed zich voor bij 83 van de 9.599 (0,86%) met vildagliptine behandelde patiënten en bij 85 van de 7.102 (1,20%) met comparator behandelde patiënten. Beoordeling van iedere individuele MACE component liet geen toegenomen risico zien (identiek M-H RR). Bevestigde hartfalen (HF) gebeurtenissen, gedefinieerd als HF waarvoor ziekenhuisopname is vereist of nieuw begin van HF, werden gemeld bij 41 (0,43%) van de met vildagliptine behandelde patiënten en 32 (0,45%) van de met comparator behandelde patiënten met M-H RR 1,08 (95% BI 0,68-1,70).

**Tabel 8 Belangrijkste werkzaamheidsresultaten van vildagliptine in placebogecontroleerde monotherapieonderzoeken en in add-on combinatietherapie onderzoeken (primaire werkzaamheid ITT populatie)**

<b>Placebo-gecontroleerde monotherapieonderzoeken</b>	<b>Gemiddelde uitgangswaarde HbA<sub>1c</sub></b>	<b>Gemiddelde verandering vanaf de uitgangswaarde van HbA<sub>1c</sub> (%) in week 24</b>	<b>Voor placebo gecorrigeerde gemiddelde verandering van HbA<sub>1c</sub> (%) in week 24 (95%CI)</b>
Onderzoek 2301: Vildagliptine 50 mg tweemaal daags (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Onderzoek 2384: Vildagliptine 50 mg tweemaal daags (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
* p< 0,05 voor vergelijking versus placebo			
<b>Add-on- / combinatieonderzoeken</b>			
Vildagliptine 50 mg tweemaal daags + metformine (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Vildagliptine 50 mg per dag + glimepiride (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptine 50 mg tweemaal daags + pioglitazon (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Vildagliptine 50 mg tweemaal daags + metformine + glimepiride (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p< 0,05 voor vergelijking versus placebo + comparator			

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met vildagliptine in alle subgroepen van pediatrische patiënten met type-2-diabetes mellitus (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na orale toediening in nuchtere toestand werd vildagliptine snel geabsorbeerd waarbij de piekplasmaconcentraties na 1,7 uur optraden. Voedsel vertraagt de tijd tot de piekplasmaconcentratie enigszins tot 2,5 uur maar verandert niet de totale blootstelling (AUC). Toediening van vildagliptine met voedsel resulteerde in een verlaagde C<sub>max</sub> (19%). De grootte van deze verandering was echter niet klinisch significant en Galvus kan dus zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. De absolute biologische beschikbaarheid is 85%.

## Distributie

De plasmaeiwitbinding van vildagliptine is laag (9,3%) en vildagliptine wordt gelijkelijk verdeeld over het plasma en de rode bloedcellen. Het gemiddelde verdelingsvolume van vildagliptine in “steady state” na intraveneuze toediening ( $V_{ss}$ ) is 71 liter, wat op een extravasculaire verdeling wijst.

## Biotransformatie

Metabolisme is de voornaamste uitscheidingsweg voor vildagliptine bij de mens (69% van de dosering). De voornaamste metaboliet (LAY 151) is farmacologisch inactief en is het hydrolyseproduct van de cyaangroep (57% van de dosering), gevolgd door het glucuronide (BQS867) en de amidehydrolyseproducten (4% van de dosering). *In vitro* gegevens van humane niermicrosomen suggereren dat de nier één van de belangrijkste organen kan zijn die bijdragen tot de hydrolyse van vildagliptine in de belangrijkste inactieve metaboliet, LAY151. DPP-4 draagt gedeeltelijk bij aan de hydrolyse van vildagliptine op basis van een *in vivo* onderzoek bij DPP-4 deficiënte ratten. Vildagliptine wordt niet door CYP 450-enzymen kwantificeerbaar omgezet. Als gevolg verwacht men niet dat de metabolische klaring van vildagliptine beïnvloed wordt door gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die het CYP 450-enzym remmen en/of induceren. Uit gegevens van *in vitro* onderzoeken bleek dat vildagliptine geen remmer/induceerder is van de CYP 450-enzymen. Daarom is het niet waarschijnlijk dat vildagliptine de metabolische klaring beïnvloedt van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4/5 worden gemetaboliseerd.

## Eliminatie

Na orale toediening van [<sup>14</sup>C]-gemerkt vildagliptine wordt ongeveer 85% van de dosering in de urine uitgescheiden en 15% van de dosering in de feces aangetroffen. Renale uitscheiding van het onveranderd vildagliptine vormt 23% van de dosering na orale toediening. Na intraveneuze toediening aan gezonde proefpersonen is de totale plasma- en renale klaring van vildagliptine 41 respectievelijk 13 l/uur. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze toediening is ongeveer 2 uur. De eliminatiehalfwaardetijd na orale toediening is ongeveer 3 uur.

## Lineariteit / non-lineariteit

De  $C_{max}$  voor vildagliptine en het gebied onder de plasmaconcentratie- versus tijdcurve (AUC) namen op een ongeveer doseringproportionele wijze toe over het therapeutische doseringbereik.

## Kenmerken bij specifieke groepen patiënten

### Geslacht

Er zijn geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van vildagliptine tussen gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen over een brede leeftijdsschaal en lichaamsmassa-index (BMI). De DPP-4 remming door vildagliptine wordt niet door geslacht beïnvloed.

### Ouderen

Bij gezonde oudere proefpersonen ( $\geq 70$  jaar) is een verhoging waargenomen van de totale blootstelling aan vildagliptine (100 mg eenmaal daags) met 32%, met een toename van 18% in de piekplasmaconcentratie in vergelijking met gezonde jongere proefpersonen (18-40 jaar). Deze veranderingen worden echter niet klinisch relevant geacht. De DPP-4 remming door vildagliptine wordt niet door leeftijd beïnvloed.



### Leverfunctiestoornissen

Het effect van een verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van vildagliptine is onderzocht bij patiënten met lichte, matige en ernstige leverfunctiestoornissen, gebaseerd op de Child-Pugh scores (gerangschikt als 6 voor een lichte, tot 12 voor een ernstige functiestoornis) in vergelijking met gezonde proefpersonen. De blootstelling aan vildagliptine na een enkele dosering bij patiënten met lichte en matige leverfunctiestoornissen nam af (20% respectievelijk 8%) terwijl de blootstelling aan vildagliptine bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen met 22% toenam. De maximale verandering (toename of afname) in de blootstelling aan vildagliptine is ~30% en wordt klinisch niet relevant geacht. Er was geen correlatie tussen de ernst van de leverziekte en de veranderingen in de blootstelling aan vildagliptine.

### Nierfunctiestoornissen

Een open-label onderzoek met meervoudige doses werd uitgevoerd om de farmacokinetiek te evalueren van de lagere therapeutische vildagliptinedosis (50 mg eenmaal daags) bij patiënten met een chronische nierfunctiestoornis in verschillende gradaties, gedefinieerd door de creatinineklaring (mild: 50 tot < 80 ml/min, matig: 30 tot < 50 ml/min en ernstig: < 30 ml/min) in vergelijking met normale gezonde controlepersonen.

De AUC van vildagliptine nam gemiddeld toe met een factor 1,4, 1,7 en 2 bij patiënten met respectievelijk een milde, matige en ernstige nierfunctiestoornis, in vergelijking met normale gezonde controlepersonen. De AUC van de metabolieten LAY151 en BQS867 nam gemiddeld toe met ongeveer een factor 1,5, 3 en 7 bij patiënten met respectievelijk een milde, matige en ernstige nierfunctiestoornis. De beperkte gegevens van patiënten met end-stage renal disease (ESRD) wijzen uit dat de vildagliptineblootstelling vergelijkbaar is met die van patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. LAY151-concentraties waren ongeveer 2 tot 3 keer hoger dan bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

Vildagliptine werd door hemodialyse in beperkte mate geëlimineerd (3% in een 3-4 uur durende hemodialysesessie, die 4 uur na de dosis werd gestart).

### Ras

Beperkte gegevens suggereren dat etniciteit niet van grote invloed is op de farmacokinetiek van vildagliptine.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Vertragingen van de intracardiale pulsgeleiding zijn waargenomen bij honden met een geen-effectdosering van 15 mg/kg (7-voudige menselijke blootstelling gebaseerd op  $C_{max}$ ).

Accumulatie van alveolaire schuimmacrofagen in de longen is waargenomen bij ratten en muizen. De geen-effectdosering bij ratten was 25 mg/kg (vijfvoudige menselijke blootstelling gebaseerd op AUC) en bij muizen 750 mg/kg (142-voudige menselijke blootstelling).

Gastrointestinale symptomen, in het bijzonder zachte of slijmerige feces, diarree en, bij hogere doseringen, bloed in de feces, zijn waargenomen bij honden. Een geen-effectniveau is niet vastgesteld.

Vildagliptine bleek niet mutageen in conventionele *in vitro* en *in vivo* testen voor genotoxiciteit.

In een onderzoek naar fertiliteit en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten werd geen bewijs gevonden voor stoornissen m.b.t. de vruchtbaarheid, reproductief vermogen of vroege embryonale ontwikkeling als gevolg van vildagliptine. Embryo-foetale toxiciteit is onderzocht bij ratten en konijnen. Een verhoogde

incidentie van golvende ribben is waargenomen bij ratten in samenhang met een verminderd lichaamsgewicht bij het moederdier bij een geen-effect dosering van 75 mg/kg (tienvoudige menselijke blootstelling). Bij konijnen werden een verminderd foetaal gewicht en skeletafwijkingen, kenmerkend voor vertragingen in de ontwikkeling, alleen waargenomen bij ernstige maternale toxiciteit bij een geen-effectdosering van 50 mg/kg (9-voudige menselijke blootstelling). Er is onderzoek verricht naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten. Er zijn alleen gegevens gevonden in samenhang met maternale toxiciteit bij  $\geq 150$  mg/kg waaronder een tijdelijke vermindering in lichaamsgewicht en verlaagde motorische activiteit in de F1 generatie.

Er is een tweejarig onderzoek naar carcinogeniteit uitgevoerd bij ratten met orale doseringen tot 900 mg/kg (ca. 200 keer de menselijke blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosering). Er werd geen toename in tumoren waargenomen die aan vildagliptine kon worden toegeschreven. Een ander tweejarig onderzoek naar carcinogeniteit is uitgevoerd bij muizen met orale doseringen tot 1.000 mg/kg. Er is een verhoging in de incidentie van mammaire adenocarcinomen en hemangiosarcomen waargenomen bij een geen-effectdosering van 500 mg/kg (59-voudige menselijke blootstelling) respectievelijk 100 mg/kg (16-voudige menselijke blootstelling). De verhoging in de incidentie van deze tumoren bij muizen veronderstelt geen significant risico voor de mens. Dit is vanwege de niet-genotoxiciteit van vildagliptine en zijn belangrijkste metaboliet, het voorkomen van tumoren bij alleen één diersoort en de hoge systemische blootstellingsverhoudingen waarbij de tumoren zijn waargenomen.

In een toxicologisch onderzoek gedurende 13 weken bij cynomolgus apen werden huidletsels gerapporteerd bij doseringen  $\geq 5$  mg/kg/dag. Deze werden consequent aangetroffen ter hoogte van de extremiteiten (handen, voeten, oren en staart). Bij 5 mg/kg/dag (ongeveer het equivalent aan menselijke AUC blootstelling bij de 100 mg dosering) werden alleen blaren waargenomen. Deze waren omkeerbaar ondanks het voorzetten van de behandeling en werden niet in verband gebracht met histopathologische afwijkingen. Schilferende huid, korstjes en zweren op de staart met gecorreleerde histopathologische verandering werden waargenomen bij doseringen  $\geq 20$  mg/kg/dag (ongeveer 3 keer de menselijke AUC blootstelling bij de 100 mg dosering). Necrotische wonden aan de staart werden waargenomen bij  $\geq 80$  mg/kg/dag. Het huidletsel was niet omkeerbaar bij apen die met 160 mg/kg/dag werden behandeld gedurende een 4-weekse herstelperiode.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Watervrije lactose  
Microkristallijne cellulose  
Natrium zetmeelglycolaat (type A)  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium/Aluminium (PA/Al/PVC//Al) blisterverpakking.

Verkrijgbaar in verpakkingen met 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 of 336 tabletten en in multiverpakkingen die 336 (3 verpakkingen van 112) tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/414/001-010

EU/1/07/414/018

### **9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 september 2007

Datum van laatste verlenging: 23 juli 2012

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

26 april 2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).