Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för patienter som först provat metformin, sulfonureider eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga. Subventionen gäller bara för patienter som doseras med högst 50 mg per dag, det vill säga en tablett.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Galvus 50 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 50 mg vildagliptin.

Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 47,82 mg laktos (vattenfri).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit till ljust gulaktig, rund (8 mm diameter), fasad, platt tablett. Ena sidan är präglad med ”NVR” och andra sidan med ”FB”.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vildagliptin är indicerat för behandling av vuxna med diabetes mellitus typ 2, som ett komplement till kost och motion för att förbättra glykemisk kontroll:

- som monoterapi till patienter när metformin är olämpligt på grund av kontraindikationer eller intolerans.
- i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes, inklusive insulin, när dessa inte ger tillräckligt god glykemisk kontroll (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1 för tillgängliga data om olika kombinationer).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Vid användning som monoterapi, i kombination med metformin, i kombination med tiazolidindion, i kombination med metformin och en sulfonureid, eller i kombination med insulin (med eller utan metformin) är den rekommenderade dosen av vildagliptin 100 mg om dagen, som tas som en dos om 50 mg på morgonen och en dos om 50 mg på kvällen.

Vid användning i kombination med en sulfonureid är den rekommenderade dosen vildagliptin 50 mg, att tas en gång om dagen, på morgonen. Hos denna patientgrupp var 100 mg vildagliptin om dagen inte effektivare än 50 mg om dagen.

Vid kombinationsbehandling med en sulfonureid så kan en lägre dos av sulfonureiden övervägas för att minska risken för hypoglykemi.

Högre doser än 100 mg rekommenderas inte.

Om en dos av Galvus glöms, så ska den tas så snart patienten kommer ihåg. En dubbel dos ska inte tas på samma dag.

Säkerhet och effekt med vildagliptin i oral trippelkombinationsbehandling med metformin och en tiazolidindion har inte fastställts.

Ytterligare information om speciella patientgrupper
Äldre (≥65 år)
Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter (se även avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearence ≥50 ml/min).
Hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion eller med terminal njursjukdom (ESRD), är den rekommenderade dosen av Galvus 50 mg en gång dagligen (se även avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion
Galvus skall inte användas till patienter med nedsatt leverfunktion, inklusive patienter som inför behandling har alanintransferas (ALAT) eller aspartattransferas (ASAT) högre än 3 gånger övre normalgräns (ULN) (se även avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population
Galvus rekommenderas inte till barn och ungdomar (<18 år). Säkerhet och effekt av Galvus hos barn och ungdomar (<18 år) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se även avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Oral användning
Galvus kan tas med eller utan mat (se även avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Galvus ersätter inte insulin hos patienter med behov av insulin. Galvus skall inte användas till patienter med typ 1-diabetes eller vid behandling av diabetesketoacidos.

Nedsatt njurfunktion

Erfarenheten från patienter med terminal njursjukdom (ESRD) som får hemodialys är begränsad. Galvus bör därför användas med försiktighet hos dessa patienter (se även avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Galvus skall inte användas till patienter med nedsatt leverfunktion, inklusive patienter som inför behandling har ALAT eller ASAT högre än 3 gånger ULN (se även avsnitt 4.2 och 5.2).

Kontroll av leverenzym

Sällsynta fall av leverdysfunktion (inklusive hepatit) har rapporterats. I dessa fall var patienterna generellt asymptomatiska utan kvarstående kliniska symptom och resultat av leverfunktionstest normaliserades efter avbrytande av behandlingen. Leverfunktionstest skall utföras före start av behandling med Galvus för att få kunskap om patientens utgångsvärden. Leverfunktionen skall kontrolleras under behandling med Galvus med tre månaders intervall under första året och periodvis därefter. Hos patienter som får förhöjda transaminasnivåer bör leverfunktionen kontrolleras ytterligare en gång, för att bekräfta resultaten, därefter följt av upprepade leverfunktionstester tills värdena åter blir normala. Om förhöjt ASAT- eller ALAT-värde om 3 gånger ULN eller mer kvarstår, rekommenderas utsättande av behandlingen med Galvus.

Patienter som utvecklar gulsot eller får andra tecken på leverdysfunktion skall avbryta behandling med Galvus.

Efter utsättande av behandling med Galvus och normalisering av leverfunktionsprover, skall behandling med Galvus inte återupptas.

Hjärtsvikt

En klinisk prövning på vildagliptin hos patienter med NYHA-funktionsklass I-III visade att behandling med vildagliptin inte var associerat med förändrad vänsterkammarfunktion eller förvärring av preexisterande hjärtsvikt vid jämförelse med placebo. Klinisk erfarenhet hos patienter med NYHA-funktionsklass III som behandlas med vildagliptin är fortfarande begränsad och det går inte att dra någon slutsats från erhållna resultat (se avsnitt 5.1).

Erfarenhet från användning av vildagliptin i kliniska prövningar på patienter i NYHA-funktionsklass IV saknas och användning av vildagliptin rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Hudbesvär

Hudlesioner med blåsor och sår har rapporterats på extremiteter hos apor i prekliniska toxikologistudier (se avsnitt 5.3). Trots att hudlesioner inte kunde ses i någon ökad grad i kliniska studier var erfarenheten av hudkomplikationer hos diabetespatienter begränsad. Utöver detta så har det efter marknadsföring funnits rapporter av bullösa och exfoliativa hudlesioner. Därför rekommenderas övervakning i samband med rutinvård för att upptäcka blåsor och sår hos diabetespatienten.

Akut pankreatit

Användning av vildagliptin har associerats med risk för utveckling av akut pankreatit. Patienter bör informeras om det karakteristiska symtomet på akut pankreatit.

Om pankreatit misstänks bör vildagliptin sättas ut; om akut pankreatit bekräftas ska vildagliptin inte återinsättas. Försiktighet ska iakttas hos patienter med tidigare genomgången akut pankreatit.

Hypoglykemi

Läkemedel med en sulfonureid är kända för att kunna orsaka hypoglykemi. Risk för hypoglykemi kan föreligga för patienter som får vildagliptin i kombination med en sulfonureid. Därför bör en lägre dos sulfonureid övervägas för att minska på risken för hypoglykemi.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vildagliptin har låg risk för interaktioner med läkemedel som ges samtidigt. Vildagliptin är inte ett cytokrom P (CYP) 450-enzymsubstrat och hämmar eller inducerar inte CYP 450-enzym. Det torde därför inte interagera med aktiva substanser som är substrat eller som hämmar eller inducerar dessa enzymer.

Kombinationsbehandling med pioglitazon, metformin och glyburid

Resultat från studier som utförts med dessa perorala diabetesmedel har inte visat några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner.

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

Kliniska studier på friska försökspersoner har inte visat några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktion er. Detta har dock inte fastställts på målgruppen.

Kombinationsbehandling med amlodipin, ramipril, valsartan eller simvastatin

Läkemedelsinteraktionsstudier har utförts på friska försökspersoner med amlodipin, ramipril, valsartan och simvastatin. I dessa studier sågs inga kliniskt relevanta interaktioner vad gäller farmakokinetik vid samtidig administrering av vildagliptin.

Kombinationsbehandling med ACE-hämmare

Det kan finnas en förhöjd risk för angioödem hos patienter som samtidigt behandlas med ACE-hämmare (se avsnitt 4.8).

Liksom andra perorala diabetesmedel kan vildagliptins hypoglykemiska effekt reduceras av vissa aktiva substanser, inklusive tiazider, kortikosteroider, tyroidealäkemedel och sympatomimetika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med vildagliptin saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. På grund av brist på data från studier på människa, skall Galvus inte användas under graviditet.

Amning

Det är okänt om vildagliptin utsöndras i bröstmjölk. Djurstudier har visat att vildagliptin utsöndras i mjölk. Galvus skall inte användas under amning.

Fertilitet

Inga studier på effekten på människans fertilitet har utförts för Galvus (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som upplever yrsel som biverkning bör undvika att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Säkerhetsdata har erhållits från totalt 5 451 patienter som exponerats för en daglig dos om 100 mg vildagliptin (50 mg två gånger om dagen) i randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade prövningar under minst 12 veckor. Av dessa patienter fick 4 622 vildagliptin i monoterapi och 829 patienter fick placebo.

De flesta biverkningarna i dessa prövningar var lätta och övergående, och krävde inte utsättande av behandlingen. Inget samband sågs mellan biverkningar och ålder, etnisk tillhörighet, exponeringstid eller daglig dos. Hypoglykemi har rapporterats hos patienter som fått vildagliptin samtidigt med sulfonureid och insulin. Risken för akut pankreatit har rapporterats vid användning av vildagliptin (se avsnitt 4.4).

Biverkningstabell

De biverkningar som rapporterats av patienter som fått Galvus i dubbelblinda studier som monoterapi och som tilläggsbehandling är listade nedan för varje indikation och efter organsystem och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått vildagliptin i monoterapi eller som tilläggsbehandling, i kliniska prövningar och efter introduktion på marknaden

Organsystem/ biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	
Nasofaryngit	Mycket vanliga
Övre luftvägsinfektion	Vanliga
Metabolism och nutrition	

Hypoglykemi	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	
Yrsel	Vanliga
Huvudvärk	Vanliga
Tremor	Vanliga
Ögon	
Dimsyn	Vanliga
Magtarmkanalen	
Förstoppning	Vanliga
Illamående	Vanliga
Gastroesofageal refluxsjukdom	Vanliga
Diarré	Vanliga
Buksmärta (inklusive övre magtrakten)	Vanliga
Kräkningar	Vanliga
Gasbildningar	Mindre vanliga
Pankreatit	Sällsynta
Lever och gallvägar	
Hepatit	Ingen känd frekvens*
Hud och subkutan vävnad	
Hyperhidros	Vanliga
Utslag	Vanliga
Pruritus	Vanliga
Dermatit	Vanliga
Urtikaria	Mindre vanliga
Exfoliativa och bullösa hudlesioner, såsom bullös pemfigoid	Ingen känd frekvens*
Kutan vaskulit	Ingen känd frekvens*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ledvärk	Vanliga
Myalgi	Vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Erektil dysfunktion	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Asteni	Vanliga
Perifert ödem	Vanliga
Trötthet	Mindre vanliga
Frossa	Mindre vanliga
Undersökningar	
Onormala leverfunktionstester	Mindre vanliga
Viktökning	Mindre vanliga
* Erfarenheter efter att läkemedlet godkänts för försäljning	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Nedsatt leverfunktion
Sällsynta fall av leverdysfunktion (inklusive hepatit) har rapporterats. I dessa fall var patienterna generellt asymtomatiska utan kliniska kvarstående symtom och leverfunktionen normaliserades efter avbrytande av behandlingen. I data från kontrollerade monoterapi- och tilläggsbehandlingsstudier som pågått i upp till 24 veckor var incidensen av förhöjda ALAT- eller ASAT ≥ 3x ULN (klassificerad som förekommande vid minst 2 på varandra följande mätningar eller vid det sista besöket på behandling) 0,2 %, 0,3 % och 0,2 % för vildagliptin 50 mg en gång dagligen, vildagliptin 50 mg två gånger dagligen respektive alla jämförelseprodukter. Dessa höjningar i transaminaser var i allmänhet asymtomatiska, av icke-progressiv natur och inte förknippade med kolestas eller gulsot.

Angioödem
Sällsynta fall av angioödem har rapporterats för vildagliptin i samma utsträckning som för kontroller. Ett större antal fall rapporterades när vildagliptin gavs i kombination med en ACE-hämmare. Majoriteten av dessa händelser var lindriga och avklingade under pågående vildagliptinbehandling.

Hypoglykemi
Hypoglykemi var ovanligt när vildagliptin användes som monoterapi (0,4%) i jämförande kontrollerade monoterapistudier med en aktiv kontroll eller placebo (0,2%). Inga svåra eller allvarliga händelser av hypoglykemi rapporterades. När det användes som tillägg till metformin inträffade hypoglykemi hos 1 % av vildagliptinbehandlade patienter och hos 0,4% av placebobehandlade patienter. När pioglitazon lades till inträffade hypoglykemi hos 0,6% av vildagliptinbehandlade patienter och hos 1,9% av placebobehandlade patienter. När sulfonureid lades till inträffade hypoglykemi hos 1,2% av vildagliptinbehandlade patienter och hos 0,6% av placebobehandlade patienter. När sulfonureid och metformin lades till inträffade hypoglykemi hos 5,1% av vildagliptinbehandlade patienter och hos 1,9% av placebobehandlade patienter. Hos patienter som tog vildagliptin i kombination med insulin var incidensen av hypoglykemi 14% för vildagliptin och 16% för placebo.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

Information om överdosering med vildagliptin är begränsad.

Symtom

Information om sannolika symtom på överdosering har hämtats från en tolerabilitetsstudie på friska försökspersoner som fått stigande doser av Galvus i 10 dagar. Vid 400 mg rapporterades tre fall av muskelsmärta och enstaka fall av lätt och övergående parestesi, feber och ödem samt en tillfällig ökning av lipasnivåerna. Vid 600 mg upplevde en försöksperson ödem i fötter och händer samt ökade nivåer av kreatinkinas (CK), aspartataminotransferas (ASAT), C-reaktivt protein (CRP) och myoglobin. Tre andra försökspersoner upplevde ödem i fötterna, med parestesi i två fall. Alla symtom och onormala laboratorievärden avklingade utan behandling efter utsättande av studieläkemedlet.

Behandling

I händelse av en överdos rekommenderas stödåtgärder. Vildagliptin kan inte avlägsnas med hemodialys. Den främsta hydrolysmetaboliten (LAY 151) kan dock avlägsnas med hemodialys.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, dipeptidylpeptidas 4 (DPP-4)-hämmare, ATC-kod A10BH02

Vildagliptin tillhör klassen inkretinförstärkare och är en potent och selektiv DPP-4 hämmare.

Verkningsmekanism

Administrering av vildagliptin leder till en snabb och fullständig hämning av DPP-4-aktiviteten som leder till ökade endogena nivåer vid fasta och efter måltid av inkretinhormonerna GLP-1 (glukagonlik peptid-1) och GIP (glukosberoende insulinotropisk peptid).

Farmakodynamisk effekt

Genom att öka de endogena nivåerna av dessa inkretinhormoner förstärker vildagliptin betacellernas känslighet för glukos, vilket leder till förbättrad glukosberoende utsöndring av insulin. Behandling med vildagliptin 50-100 mg dagligen hos patienter med typ 2 diabetes gav en signifikant förbättring av markörer över betacellsfunktionen inklusive HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), förhållanet mellan proinsulin och insulin och mått på betacellernas respons från ofta tagna måltidstoleranstester. Hos icke-diabetiker (med normal glykemisk kontroll) stimulerar inte vildagliptin insulinutsöndringen och minskar inte glukosnivåerna.

Genom att öka de endogena GLP-1-nivåerna förstärker vildagliptin också alfacellernas känslighet för glukos, vilket leder till mer adekvat glukosberoende glukagonutsöndring.

Den förstärkta ökningen av insulin/glukagon-kvoten under hyperglykemi, på grund av ökade inkretinhormonnivåer, leder till nedgång av glukosproduktionen i levern vid fasta och efter måltid, med reducerad glukosnivå i blod som följd.

Den kända effekten att ökade GLP-1-nivåer ger fördröjning av ventrikeltömningen har inte observerats vid vildagliptinbehandling.

Klinisk effekt och säkerhet

Fler än 15 000 patienter med typ 2-diabetes har deltagit i dubbelblinda, placebo- eller aktivt kontrollerade kliniska prövningar med behandlingstider på upp till 2 år. I dessa studier gavs vildagliptin till fler än 9 000 patienter i dagliga doser om 50 mg en gång dagligen, 50 mg två gånger dagligen eller 100 mg en gång dagligen. Fler än 5 000 män respektive 4 000 kvinnor fick vildagliptin 50 mg en gång dagligen eller 100 mg dagligen. Fler än 1 900 patienter som fick vildagliptin 50 mg en gång dagligen eller 100 mg dagligen var ≥65 år. I dessa prövningar gavs vildagliptin som monoterapi till tidigare ej läkemedelsbehandlade patienter med typ 2-diabetes eller som kombinationsbehandling till patienter med otillräcklig kontroll av andra diabetesläkemedel.

Totalt sett förbättrade vildagliptin den glykemiska kontrollen när det gavs som monoterapi eller i kombination med metformin, en sulfonureid eller en tiazolidindion, mätt som kliniskt relevanta minskningar av HbA_{1c} vid endpoint, jämfört med utgångsvärdet (se Tabell 2).

I kliniska studier var storleksordningen på HbA_{1c}-minskningarna med vildagliptin större hos patienter med högre utgångsvärde på HbA_{1c}.

I en 52-veckors, dubbelblind, kontrollerad prövning minskade HbA_{1c} med 1 % vid behandling med vildagliptin (50 mg två gånger om dagen), jämfört med en minskning om 1,6 % för metformin (upptitrerat till 2 g/dag). Det kunde inte statistiskt visas att vildagliptin inte var sämre än metformin. Patienter som behandlades med vildagliptin rapporterade signifikant lägre incidens av gastrointestinala biverkningar, jämfört med dem som fick metformin.

I en 24-veckors, dubbelblind, kontrollerad prövning jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger om dagen) med rosiglitazon (8 mg en gång om dagen). De genomsnittliga minskningarna var 1,20 % med vildagliptin och 1,48 % med rosiglitazon hos patienter med ett genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} om 8,7 %. Patienter som fick rosiglitazon upplevde en viktökning om i genomsnitt 1,6 kg, medan de som fick vildagliptin inte hade någon viktökning (-0,3 kg). Förekomsten av perifert ödem var lägre i gruppen som fick vildagliptin jämfört med gruppen som fick rosiglitazon (2,1 % jämförd med 4,1 %).

I en studie som pågått i 2 år jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med gliclazid (upp till 320 mg dagligen). Efter 2 år var den genomsnittliga minskningen av HbA_{1c} 0,5 % med vildagliptin och 0,6 % med gliclazid från ett genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} på 8,6 %. Statistisk non-inferiority uppnåddes inte. Vildagliptin var förenat med färre hypoglykemier (0,7 %) än gliclazid (1,7 %).

I en 24-veckors studie på patienter som var otillräckligt kontrollerade med metformin (genomsnittlig daglig dos: 2 020 mg) jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med pioglitazon (30 mg en gång dagligen). Med ett utgångsvärde för HbA_{1c} på 8,4 % var den genomsnittliga minskningen 0,9 % med vildagliptin som tillägg till metformin och 1,0 % med pioglitazon som tillägg till metformin. En genomsnittlig viktökning om +1,9 kg sågs hos patienter som fick pioglitazon som tillägg till metformin, jämfört med +0,3 kg för de som fick vildagliptin som tillägg till metformin.

I en studie som pågått i 2 år jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med glimepirid (upp till 6 mg dagligen – genomsnittlig dos efter 2 år: 4,6 mg) hos patienter behandlade med metformin (genomsnittlig daglig dos: 1 894 mg). Efter 1 år var den genomsnittliga minskningen av HbA_{1c} 0,4 % med vildagliptin som tillägg till metformin och 0,5 % med glimepirid som tillägg till metformin från ett genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} på 7,3 %. Förändringen av kroppsvikten var -0,2 kg med vildagliptin och +1,6 kg med glimepirid. Incidensen av hypoglykemier var signifikant lägre i vildagliptingruppen (1,7 %) jämfört med glimepiridgruppen (16,2 %). Vid studiens slut (efter 2 år) var HbA_{1c} för båda behandlingsgrupperna jämförbara med utgångsvärdena, medan förändringen av kroppsvikten och skillnaderna i hypoglykemifrekvensen mellan behandlingsgrupperna kvarstod.

I en 52-veckors studie på patienter som var otillräckligt kontrollerade med metformin (metformin-dosen vid baseline var 1 928 mg/dag) jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med gliclazid (genomsnittlig daglig dos: 229,5 mg). Efter ett år var den genomsnittliga minskningen av HbA_{1c} -0,81 % med vildagliptin som tillägg till metformin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} var 8,4 %) och -0,85 % med gliclazid som

tillägg till metformin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} var 8,5 %), statistisk non-inferiority uppnåddes (95 % CI; -0,11 – 0,20). Förändringen av kroppsvikten var +0,1 kg med vildagliptin jämfört med en viktuppgång på +1,4 kg med gliclazid.

I en 24-veckors studie utvärderades effekten av en fast doskombination med vildagliptin och metformin (gradvist titrerat till en dos av 50 mg/500 mg två gånger dagligen eller 50 mg/1 000 mg två gånger dagligen) som initial behandling hos tidigare icke läkemedelsbehandlade patienter. Med ett utgångsvärde av HbA_{1c} på 8,6 %, gav vildagliptin/metformin 50 mg/1 000 mg två gånger dagligen en minskning av HbA_{1c} på -1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,61 %, metformin 1 000 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,36 % och vildagliptin 50 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1.09 %. Hos patienter med ett utgångsvärde som var ≥10,0 % observerades en större minskning av HbA_{1c}.

En 24-veckors, multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie genomfördes för att utvärdera behandlingseffekten av vildagliptin 50 mg en gång dagligen jämfört med placebo hos 515 patienter med typ 2 diabetes och måttligt nedsatt njurfunktion (N=294) eller gravt nedsatt njurfunktion (N=221). Av patienterna med måttligt och gravt nedsatt njurfunktion behandlades 68,8 % respektive 80,5 % med insulin (genomsnittlig daglig dos var 56 enheter respektive 51,6 enheter) vid baseline. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion gav vildagliptin en signifikant minskning avHbA_{1c} jämfört med placebo (en skillnad på -0,53 %) från ett genomsnittligt utgångsvärde på 7,9 %. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion gav vildagliptin en signifikant minskning avHbA_{1c} jämfört med placebo (en skillnad på -0,56 %) från ett genomsnittligt utgångsvärde på 7,7 %.

En 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie utfördes på 318 patienter för att utvärdera vildagliptins effekt och säkerhet (50 mg två gånger dagligen) i kombination med metformin (≥1500 mg dagligen) och glimepirid (≥4 mg dagligen). Vildagliptin i kombination med metformin och glimepirid minskade signifikant HbA_{1c} i jämförelse med placebo. Från ett medelbasvärde av HbA_{1c} på 8,8 % var den placebojusterade medelminskningen -0,76 %.

En 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie utfördes på 449 patienter för att utvärdera vildagliptins effekt och säkerhet (50 mg två gånger dagligen) i kombination med en stabil dos av basal eller mix- insulin (daglig medeldos 41 IU), och samtidig användning med metformin (N=276) eller utan samtidig metformin (N=173). Vildagliptin i kombination med insulin minskade signifikant HbA1c i jämförelse med placebo. Från ett medelbasvärde av HbA_{1c} på 8,8 % var den placebojusterade medelminskningen i den totala populationen -0,72 %. I subgrupperna som behandlats med insulin med samtidig eller utan samtidig användning med metformin så var den placebojusterade medelminskningen av HbA_{1c} -0,63 % respektive -0,84 %. Förekomsten av hypoglykemi i den totala populationen var 8,4 % i vildagliptin och 7,2 % i placebogruppen. För patienter som fått vildagliptin uppstod ingen viktökning (+0,2 kg) medan för de som fått placebo uppstod en viktminskning (-0,7 kg).

I en annan 24-veckors studie med patienter med en mer avancerad typ 2 diabetes som var otillräckligt kontrollerade med insulin (kort och medellångverkande, medelinsulindos 80 IU/dag), så var medelminskningen av HbA_{1c} när vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) adderades till insulin statistiskt signifikant större än med placebo plus insulin (0,5 % mot 0,2 %). Förekomsten av hypoglykemi var lägre i vildagliptingruppen än i placebogruppen (22,9 % mot 29,6 %).

En 52-veckors randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie genomfördes på patienter med typ 2-diabetes och hjärtsvikt (NYHA-funktionsklass I-III) för att utvärdera effekten av vildagliptin 50 mg två gånger dagligen

(N=128) på vänster kammares ejektionsfraktion (LVEF) i jämförelse med placebo (N=126). Vildagliptin var inte associerat med en förändring av vänsterkammarfunktion eller förvärring av preexisterande hjärtsvikt. Verifierade hjärtkärlhändelser var över lag balanserade. Det var fler hjärthändelser hos vildagliptinbehandlade patienter med hjärtsvikt NYHA-funktionsklass III jämfört med placebo. Emellertid var det obalans i kardiovaskulära risker vid baseline till fördel för placebo och antalet händelser var lågt, vilket hindrar säkra slutsatser. Vildagliptin minskade signifikant HbA_{1c} jämfört med placebo (skillnad på 0,6 %) från ett baseline-medelvärde på 7,8 % vid vecka 16. I den subgrupp patienter med NYHA-funktionsklass III var minskningen i HbA_{1c} lägre jämfört med placebo (skillnad på 0,3 %) men denna stutsats begränsas av det låga antalet patienter (n=44). Förekomsten av hypoglykemi i den totala populationen var 4,7 % i vildagliptingruppen och 5,6 % i placebogruppen.

En femårig, randomiserad, dubbelblind multicenterstudie (VERIFY) utfördes på patienter med typ 2-diabetes för att utvärdera effekten av en tidigt insatt kombinationsbehandling med vildagliptin och metformin (N=998) mot standardbehandling med initial monoterapi med metformin följt av kombination med vildagliptin (sekventiell behandlingsgrupp) (N=1 003) hos nydiagnostiserade patienter med typ 2-diabetes. Kombinationsregimen av vildagliptin 50 mg två gånger dagligen plus metformin resulterade i en statistiskt och kliniskt signifikant minskning av den relativa risken för "tid till bekräftat initialt behandlingssvikt" (HbA1c-värde ≥7%) jämfört med metformin som monoterapi i behandlingsnaiva patienter med typ 2-diabetes under den 5-åriga studietiden (HR [95% KI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p <0,001). Förekomsten av initial behandlingssvikt (HbA1c-värde ≥7%) sågs hos 429
patienter (43,6%) i kombinationsbehandlingsgruppen och 614 patienter (62,1%) i den sekventiella behandlingsgruppen,

Kardiovaskulär risk
En metaanalys av oberoende och prospektivt verifierade hjärt-kärlhändelser från 37 kliniska fas III- och IV-studier som monoterapi och kombinationsterapi med upp till mer än 2 års duration (exponering i medelvärde 50 veckor för vildagliptin och 49 veckor för jämförelseläkemedlen) genomfördes och visade att vildagliptinbehandling inte var associerat med en ökad kardiovaskulär risk mot jämförelseläkemedel. Den sammansatta effektvariablen av större negativa hjärt-kärlhändelser (major adverse cardiovascular events, MACE) inklusive akut hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död, var likartad för vildagliptin jämfört med kombinerade aktiva jämförelseläkemedel och placebo [Mantel-Haenszel risk ratio (M-H RR) 0,82 (95 % CI; 0,61-1,11)]. En MACE inträffade hos 83 av 9 599 (0,86 %) vildagliptinbehandlade patienter och hos 85 av 7 102 (1,20 %) jämförelsebehandlade patienter. Bedömning av varje enskild MACE-händelse visade ingen ökad risk (liknande M-H RR). Bekräftade hjärtsviktshändelser (HF) som definieras som en HF som kräver sjukhusvistelse eller på uppkomst av HF, rapporterades hos 41 (0,43 %) vildagliptinbehandlade patienter och hos 32 (0,45 %) jämförelsebehandlade patienter med M-H RR 1,08 (95 % CI; 0,68-1,70).

Tabell 2 Viktigaste effektresultat för vildagliptin som getts som monoterapi i placebokontrollerade prövningar och i tilläggsstudier med kombinationsbehandling (primär effekt på ITT-population)

Monoterapi i placebokontrollerade studier	Genomsnittligt utgångsvärde HbA_{1c} (%)	Genomsnittlig förändring vid vecka 24 av HbA_{1c} (%) jämfört med utgångsvärdet	Placebokorrigerad genomsnittlig förändring av HbA_{1c} (%) vid vecka 24 (95 %CI)
Studie 2301: Vildagliptin 50 mg två gånger om dagen (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)

Studie 2384: Vildagliptin 50 mg två gånger om dagen (N=79)			
		* p<0,05 jämfört med placebo	
Tilläggs-/Kombinationsstudier			
Vildagliptin 50 mg två gånger om dagen + metformin (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Vildagliptin 50 mg om dagen + glimepirid (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg två gånger om dagen + pioglitazon (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg två gånger om dagen + metformin + glimepirid (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
		* p<0,05 jämfört med placebo + jämförelseprodukt	

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för vildagliptin, för alla grupper av den pediatriska populationen med diabetes mellitus typ 2 (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering vid fasta absorberas vildagliptin snabbt och maximala plasmakoncentrationer har observerats efter 1,7 timmar. Intag av föda fördröjer tiden till maximala plasmakoncentrationer något, till 2,5 timmar, men förändrar inte den totala exponeringen (AUC). Administrering av vildagliptin tillsammans med föda resulterade i minskat C_{max} (19 %). Förändringens storlek är dock inte kliniskt signifikant, och Galvus kan därför ges med eller utan föda. Den absoluta biotillgängligheten är 85 %.

Distribution

Vildagliptins plasmaproteinbindning är låg (9,3 %) och vildagliptin fördelas jämnt mellan plasma och röda blodkroppar. Vildagliptins genomsnittliga distributionsvolym vid steady state efter intravenös administrering (V_{ss}) är 71 liter, vilket tyder på extravaskulär distribution.

Metabolism

Metabolism är den främsta eliminationsvägen för vildagliptin hos människa och svarar för 69 % av dosen. Den främsta metaboliten (LAY 151) är farmakologiskt inaktiv och är cyanodelens hydrolysprodukt, svarar för 57 % av dosen, följt av glukuroniden BQS867 och amidens hydrolysprodukter (4 % av dosen). *In vitro* -data på humana njurmikrosomer tyder på att njuren kan vara ett av de större organ som bidrar till hydrolysen av vildagliptin till dess inaktiva metabolit, LAY151. DPP-4 bidrar delvis till vildagliptins hydrolys, baserat

på en *in vivo*-studie på råtta med DPP-4-brist. Vildagliptin metaboliseras inte av CYP 450-enzymer i någon kvantifierbar utsträckning. Således förväntas inte vildagliptins metaboliska clearance påverkas av samtidig behandling med läkemedel som hämmar och/eller inducerar CYP 450. *In vitro*-studier har visat att vildagliptin inte hämmar/inducerar CYP 450-enzymer. Vildagliptin torde därför inte påverka metaboliskt clearance för läkemedel som ges samtidigt och som metaboliseras av CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 3A4/5.

Eliminering

Efter peroral administrering av [^{14}C] vildagliptin utsöndrades cirka 85 % av dosen i urin, och 15 % av dosen återfanns i feces. Efter peroral administrering utsöndrades 23 % av vildagliptindosen via njurarna som oförändrat läkemedel. Efter intravenös administrering på friska försökspersoner är vildagliptins totala plasma- och njurclearance 41 liter/timme respektive 13 liter/timme. Den genomsnittliga elimineringshalveringstiden är cirka 2 timmar efter intravenös administering. Elimineringshalveringstiden är cirka 3 timmar efter peroral administrering.

Linjäritet/icke-linjäritet

Vildagliptins C_{max} och området under plasmakoncentrationerna kontra tidskurvorna (AUC) ökade på ett i huvudsak dosproportionerligt sätt över det terapeutiska dosområdet.

Egenskaper hos specifika grupper av patienterna

Kön
Inga kliniskt relevanta skillnader sågs i vildagliptins farmakokinetik mellan friska manliga och kvinnliga studiepatienter med stor spännvidd vad avser ålder och kroppsmasseindex (BMI). Vildagliptins hämning av DPP-4 påverkas inte av kön.

Äldre
Hos friska äldre försökspersoner (≥70 år) ökade den totala exponeringen för vildagliptin (100 mg en gång om dagen) med 32 %, med en ökning av den maximala plasmakoncentrationen om 18 %, jämfört med unga friska försökspersoner (18-40 år). Dessa förändringar anses dock inte kliniskt relevanta. Vildagliptins hämning av DPP-4 påverkas inte av ålder.

Nedsatt leverfunktion
Effekten av försämrad leverfunktion på vildagliptins farmakokinetik har studerats på patienter med lätt, måttligt och gravt nedsatt leverfunktion, baserat på Child-Pugh-poäng (från 6 för lätt nedsatt till 12 för gravt nedsatt), jämfört med friska försökspersoner. Exponeringen för vildagliptin efter en engångsdos till patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion minskade (20 % respektive 8 %), medan exponeringen för vildagliptin hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion ökade med 22 %. Den maximala förändringen (ökning eller minskning) i exponeringen för vildagliptin är cirka 30 %, vilket inte anses kliniskt relevant. Det fanns ingen korrelation mellan leversjukdomens svårighetsgrad och förändringarna i exponeringen för vildagliptin.

Nedsatt njurfunktion
En flerdos, öppen studie genomfördes för att utvärdera farmakokinetiken av den lägre terapeutiska dosen av vildagliptin (50 mg en gång dagligen) hos patienter med olika grader av kronisk njurfunktionsnedsättning definierat med kreatininclearance (lätt: 50 till <80 ml/min, måttlig: 30 till <50 ml/min, grav: <30 ml/min) jämfört med normala friska försökspersoner.

AUC för vildagliptin ökade i genomsnitt 1,4-, 1,7- och 2-faldigt hos patienter med lätt, måttligt, respektive gravt nedsatt njurfunktion, jämfört med normala friska försökspersoner. AUC för metaboliterna LAY151 och BQS867 ökade i genomsnitt ca 1,5-, 3- och 7-faldigt hos patienter med lätt, måttligt respektive gravt nedsatt njurfunktion. Begränsade data från patienter med terminal njursjukdom (ESRD) indikerar att exponeringen av vildagliptin är jämförbar med den hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. LAY151-koncentrationerna var ca 2-3-faldigt högre än hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Vildagliptin-nivåerna sänktes i begränsad omfattning vid hemodialys (3 % över en period på 3-4 timmar med hemodialys startad 4 timmar efter dosering).

Etnisk grupp
Begränsade data visar inte att ras har någon större påverkan på vildagliptins farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Intrakardiella fördröjningar i impulsöverledningen har observerats hos hund med en icke-effekt dosnivå (”no effect level”) på 15 mg/kg (7-faldigt högre exponering än hos människa baserat på C_{max}).

Ansamling av skummiga alveolära makrofager i lungan sågs hos råtta och mus. Icke-effekt dosnivån på råtta var 25 mg/kg (5-faldigt högre exponering än hos människa baserat på AUC) och på mus 750 mg/kg (142-faldigt högre exponering än hos människa).

Gastrointestinala symtom, särskilt mjuk avföring, slemmig avföring, diarré och, vid högre doser, blod i avföringen sågs hos hund. Icke-effekt dosnivån har inte fastställts.

Vildagliptin var inte mutagent i traditionella *in vitro* och *in vivo* genotoxicitetsstudier.

En studie av fertilitet och tidig embryonal utveckling som utförts på råtta har inte visat några tecken på försämring vad gäller fertilitet, reproduktion eller tidig embryonal utveckling på grund av vildagliptin. Embryofoetal toxicitet har utvärderats hos råtta och kanin. Ökad incidens av vågformade revben har observerats hos råtta i samband med reducerad kroppsvikt hos modern med en icke-effekt dosnivå på 75 mg/kg (10-faldigt högre exponering än hos människa). Minskad fostervikt och skeletala variationer, vilket tyder på fördröjning i utvecklingen, sågs hos kanin endast i samband med svår maternell toxicitet, med en icke-effekt dosnivå på 50 mg/kg gavs (9-faldigt högre exponering än hos människa). En pre- och postnatal utvecklingsstudie har utförts på råtta. Fynd har endast observerats i samband med maternell toxicitet vid ≥150 mg/kg och inkluderade en tillfällig minskning i kroppsvikten och reducerad motorisk aktivitet i F1-generationen.

En karcinogenicitetsstudie har utförts under 2 år på råtta med perorala doser upp till 900 mg/kg (cirka 200 gånger högre exponering än hos människa med maximalt rekommenderad dos). Ingen ökad tumörförekomst sågs, som kunde hänföras till vildagliptin. En annan karcinogenicitetsstudie har utförts under 2 år på mus med perorala doser upp till 1 000 mg/kg. Ökad förekomst av adenokarcinom i bröst samt hemangiosarkom observerades, med icke-effekt dosnivåer på 500 mg/kg (59-faldigt högre exponering än hos människa) respektive 100 mg/kg (16-faldigt högre exponering än hos människa). Den ökade incidensen av dessa tumörer hos mus anses inte utgöra någon signifikant risk hos människa, baserat på: avsaknad av gentoxisk potential hos vildagliptin och dess huvudmetabolit, uppträdande av tumörer endast hos en art samt höga systemiska exponeringskvoter när tumörerna observerades.

I en 13-veckors toxikologistudie på cynomolgusapa har hudskador rapporterats vid doser ≥5 mg/kg/dag. Dessa var konsekvent lokaliserade till extremiteterna (händer, fötter, öron och svans). Vid en dos om 5 mg/kg/dag (ungefär motsvarande AUC-exponeringen hos människa vid en dos om 100 mg) observerades

endast blåsor. Dessa var reversibla trots fortsatt behandling och förknippades inte med onormal histopatologi. Flagnande och avskalad hud, skorpor och sår på svansen med motsvarande histopatologiska förändringar observerades vid doser ≥20 mg/kg/dag (cirka 3 gånger högre AUC-exponering än hos människa vid en dos om 100 mg). Nekrotiska skador på svansen observerades vid ≥80 mg/kg/dag. Hudskadorna var inte reversibla under en återhämtningsperiod om 4 veckor hos apor som behandlats med 160 mg/kg/dag.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktos, vattenfri
Cellulosa, mikrokristallin
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/Aluminium (PA/Al/PVC//Al) blister
Finns i förpackningar med 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 eller 336 tabletter och i multipelförpackningar med 336 (3 förpackningar med 112) tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 26 september 2007

Förnyat godkännande: 23 juli 2012

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-08-14
Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu