

## Galvus<sup>®</sup>

M R (F)

**Novartis**

Tablett 50 mg

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

Dipeptidylpeptidas 4 (DPP-4)-hämmare

**Aktiv substans:**

Vildagliptin

**ATC-kod:**

A10BH02

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

**FASS-text:** *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.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2018-04-26*

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

## **Indikationer**

Vildagliptin är indicerat för behandling av diabetes mellitus typ 2 hos vuxna:

Som monoterapi

- till patienter där enbart kost och motion inte ger tillfredställande glykemisk kontroll och för vilka metformin är olämpligt på grund av kontraindikationer eller intolerans.

Som peroral kombinationsbehandling med

- metformin, till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av metformin i monoterapi,

- en sulfonureid, till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av en sulfonureid och för vilka metformin är olämpligt på grund av kontraindikationer eller intolerans,

- en tiazolidindion, till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll och för vilka tiazolidindion är lämpligt.

Som peroral trippelkombinationsbehandling med

- en sulfonureid och metformin när diet och fysisk aktivitet plus kombinationsbehandling med dessa läkemedel inte ger en adekvat glykemisk kontroll.

Vildagliptin är också indicerat för användning i kombination med insulin (med eller utan metformin) när diet och fysisk aktivitet plus en stabil dos av insulin inte ger en adekvat glykemisk kontroll.

## **Kontraindikationer**

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

## **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 Farmakodynamik och Farmakokinetik).

*Nedsatt njurfunktion:* Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\geq 50$  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 Varningar och försiktighet, Farmakodynamik och Farmakokinetik).

*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 Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

*Pediatrik 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 Farmakodynamik).

## **Administreringsätt**

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

## **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 diabetesketoacidosis.

## **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 Dosering, Farmakodynamik och Farmakokinetik).

## **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 Dosering och Farmakokinetik).

## **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 vänsterkammarmfunktion 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 Farmakodynamik).

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 Prekliniska uppgifter). 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**

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

### **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 interaktioner. 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 Biverkningar).

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

## **Graviditet**

Kategori B:3.

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

## **Amning**

Grupp IVa.



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

## **Fertilitet**

Inga studier på effekten på människans fertilitet har utförts för Galvus (se Prekliniska uppgifter).

## **Trafik**

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.

## **Biverkningar**

### ***Summering av säkerhetsprofilen***

Säkerhetsdata har erhållits från totalt 3 784 patienter som exponerats för en daglig dos om 50 mg vildagliptin (en gång om dagen) eller 100 mg (50 mg två gånger om dagen eller 100 mg en gång om dagen) i kontrollerade prövningar under minst 12 veckor. Av dessa patienter fick 2 264 vildagliptin i monoterapi och 1 520 patienter fick vildagliptin i kombination med annat läkemedel. 2 682 patienter behandlades med 100 mg vildagliptin om dagen (antingen 50 mg två gånger om dagen eller 100 mg en gång om dagen) och 1 102 patienter behandlades med 50 mg vildagliptin en gång om dagen.

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.

Sällsynta fall av leverdysfunktion (inklusive hepatit) har rapporterats. I dessa fall var patienterna generellt asymptomatiska utan kvarstående kliniska symptom och leverfunktionen normaliserades efter avbrytande av behandlingen. I data från kontrollerade monoterapi- och tilläggsbehandlings-studier som pågått i upp till 24 veckor var incidensen av förhöjda ALAT eller ASAT  $\geq 3 \times$  ULN (klassificerad som förekommande vid minst 2 efter 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 asymptomatiska, av icke-progressiv natur och inte förknippade med kolestas eller gulsot.

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 angiotensin convertning enzym-hämmare (ACE-hämmare). Majoriteten av dessa händelser var lindriga och avklingade utan behandling under pågående vildagliptinbehandling.

### ***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 ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

## *Kombination med metformin*

**Tabell 1 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått Galvus 100 mg dagligen i kombination med metformin i dubbelblinda studier (N=208)**

---

### **Metabolism och nutrition**

Vanliga Hypoglykemi

### **Centrala och perifera nervsystemet**

Vanliga Tremor

Vanliga Huvudvärk

Vanliga Yrsel

Mindre vanliga Trötthet

### **Magtarmkanalen**

Mindre vanliga Illamående

---

### ***Beskrivning av valda biverkningar***

I kontrollerade kliniska studier med kombinationen vildagliptin 100 mg dagligen + metformin var det inga patienter som avbröt studien pga rapporterade biverkningar i någon av behandlingsgrupperna; vildagliptin 100 mg dagligen + metformin eller placebo + metformin.

I kliniska studier var hypoglykemi vanligt förekommande hos patienter som fick vildagliptin 100 mg i kombination med metformin (1 %) och mindre vanligt hos patienter som fick placebo + metformin (0,4 %). Inga svåra händelser av hypoglykemi rapporterades i vildagliptin grupperna.



avbröt studien pga biverkningar 0,6 % i behandlingsgruppen vildagliptin 50 mg + sulfonureid jämförd med 0 % i behandlingsgruppen placebo + sulfonureid.

I kliniska studier var förekomsten av hypoglykemi när vildagliptin 50 mg gavs en gång dagligen som tillägg till glimepirid 1,2 % jämförd med 0,6 % för placebo + glimepirid. Inga svåra händelser av hypoglykemi rapporterades i vildagliptin grupperna.

I kliniska studier förändrades inte kroppsvikten från utgångsvärdet då vildagliptin 50 mg en gång dagligen gavs som tillägg till glimepirid (-0,1 kg och -0,4 kg för vildagliptin respektive placebo).

### *Kombination med tiazolidindion*

### **Tabell 3 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått Galvus 100 mg dagligen i kombination med tiazolidindion i dubbelblinda studier (N=158)**

---

#### **Metabolism och nutrition**

Vanliga	Viktuppgång
Mindre vanliga	Hypoglykemi

#### **Centrala och perifera nervsystemet**

Mindre vanliga	Huvudvärk
Mindre vanliga	Asteni

#### **Blodkärl**

Vanliga	Perifert ödem
---------	---------------

---

### ***Beskrivning av valda biverkningar***

I kontrollerade kliniska studier med kombinationen 100 mg vildagliptin + tiazolidindion rapporterades inga patienter som avbröt studien pga biverkningar i varken vildagliptin 100 mg

dagligen + tiazolidindion eller i placebo + tiazolidindion behandlingsgruppen.

I kliniska studier var förekomsten av hypoglykemi mindre vanlig hos patienter som fick vildagliptin + pioglitazon (0,6 %) men vanlig hos patienter som fick placebo + pioglitazon (1,9 %). Inga svåra händelser av hypoglykemi rapporterades i vildagliptingrupperna.

I pioglitazon tilläggstudien var den absoluta viktuppgången för placebo och Galvus 100 mg dagligen, 1,4 kg respektive 2,7 kg.

Förekomsten av perifera ödem när vildagliptin 100 mg om dagen gavs som tillägg till maximal basdos av pioglitazon (45 mg en gång dagligen) var 7,0 %, jämfört med 2,5 % vid enbart basdosen pioglitazon.

### *Monoterapi*

## **Tabell 4 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått Galvus 100 mg dagligen som monoterapi i dubbelblinda studier (N=1 855)**

---

### **Infektioner och infestationer**

Mycket sällsynta Övre luftvägsinfektion

Mycket sällsynta Nasofaryngit

### **Metabolism och nutrition**

Mindre vanliga Hypoglykemi

### **Centrala och perifera nervsystemet**

Vanliga Yrsel

Mindre vanliga Huvudvärk

### **Blodkärl**

---

---

Mindre vanliga	Perifert ödem
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mindre vanliga	Förstoppning
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Mindre vanliga	Ledvärk

---

### ***Beskrivning av valda biverkningar***

I kontrollerade monoterapistudier med vildagliptin var dessutom den totala incidensen av patienter som avbröt studien på grund av biverkningar inte större för patienter som behandlades med vildagliptin vid doser på 100 mg dagligen (0,3 %) än för placebo (0,6%) eller jämförelseläkemedel (0,5 %).

I jämförande kontrollerade monoterapistudier var hypoglykemi mindre vanligt, rapporterat hos 0,4 % (7 av 1 855) av patienterna som behandlades med vildagliptin 100 mg dagligen jämfört med 0,2 % (2 av 1 082) av patienterna som behandlades med aktivt jämförelseläkemedel eller placebo, utan att några allvarliga eller svåra händelser rapporterades.

I kliniska studier, förändrades inte kroppsvikten från ursprungsvärdet när vildagliptin 100 mg en gång dagligen gavs som monoterapi (-0,3 kg och -1,3 kg för vildagliptin respektive placebo).

Inga ytterligare säkerhetssignaler eller oförutsedda risker sågs i studier som pågått i upp till 2 år med vildagliptin i monoterapi.

### ***Kombination med metformin och en sulfonureid***

**Tabell 5 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått Galvus 50 mg två gånger dagligen i kombination med metformin och en sulfonureid (N=157)**

---

**Metabolism och nutrition**

Vanliga Hypoglykemi

**Centrala och perifera nervsystemet**

Vanliga Yrsel, tremor

**Hud och subkutan vävnad**

Vanliga Hyperhidros

**Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället**

Vanliga Asteni

---

*Beskrivning av valda biverkningar*

I behandlingsgruppen med vildagliptin + metformin + glimepirid rapporterades ingen avbruten behandling på grund av biverkningar mot 0,6 % i behandlingsgruppen med placebo + metformin + glimepirid.

Förekomsten av hypoglykemi var vanlig i båda behandlingsgrupperna (5,1 % för gruppen med vildagliptin + metformin + glimepirid mot 1,9 % för gruppen med placebo + metformin + glimepirid gruppen). Ett fall av allvarlig hypoglykemi rapporterades i vildagliptingruppen.

Vid slutet av studien så var effekten på medelkroppsvikten neutral (+0,6 kg i vildagliptingruppen och -0,1 kg i placebogruppern).

*Kombination med insulin*



## Tabell 6 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått Galvus 100 mg dagligen i kombination med insulin (med eller utan metformin) i dubbelblinda studier (N=371)

---

### Metabolism och nutrition

Vanliga Minskat blodglukos

### Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga Huvudvärk, frossa

### Magtarmkanalen

Vanliga Illamående, gastroesofageal refluxsjukdom

Mindre vanliga Diarré, gasbildning

---

### *Beskrivning av valda biverkningar*

I kontrollerade kliniska studier med vildagliptin 50 mg två gånger dagligen i kombination med insulin, med eller utan samtidigt användning av metformin, var den totala förekomsten av patienter som avbröt studien på grund av biverkningar 0,3 % i vildagliptingruppen och inga som avbröt studien i placebogruppen.

Förekomsten av hypoglykemi var likartad i båda behandlingsgrupperna (14,0 % i vildagliptingruppen mot 16,4 % i placebogruppen). Två patienter rapporterade allvarliga hypoglykemiska händelser i vildagliptingruppen och 6 patienter i placebogruppen.

Vid slutet av studien var effekten på medelkroppsvikten neutral (+0,6 kg ändring från studiestart i vildagliptingruppen och ingen viktändring i placebogruppen).

### **Erfarenheter efter att läkemedlet godkänts för försäljning**

## Tabell 7 Biverkningar som rapporteras efter att läkemedlet godkänts för försäljning

---

### Magtarmkanalen

Ingen känd frekvens

Pankreatit

### Lever och gallvägar

Ingen känd frekvens

Hepatit (reversibelt vid utsättning av läkemedlet)  
Onormala leverfunktionstester (reversibelt vid utsättning av läkemedlet)

### Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ingen känd frekvens

Myalgi

### Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens

Urtikaria  
Exfoliativa och bullösa hudlesioner, såsom bullös pemfigoid

---

### *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, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

# Överdoser

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.

## Farmakodynamik

### Verkningsmekanism

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

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- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), förhållandet 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  $\geq 65$  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<sub>1c</sub> vid endpoint, jämfört med utgångsvärdet (se Tabell 8).

I kliniska studier var storleksordningen på HbA<sub>1c</sub>-minskningarna med vildagliptin större hos patienter med högre utgångsvärde på HbA<sub>1c</sub>.

I en 52-veckors, dubbelblind, kontrollerad prövning minskade HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 0,5 % med vildagliptin och 0,6 % med gliclazid från ett genomsnittligt utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 0,4 % med vildagliptin

som tillägg till metformin och 0,5 % med glimepirid som tillägg till metformin från ett genomsnittligt utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> -0,81 % med vildagliptin som tillägg till metformin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> var 8,4 %) och -0,85 % med gliclazid som tillägg till metformin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> på 8,6 %, gav vildagliptin/metformin 50 mg/1 000 mg två gånger dagligen en minskning av HbA<sub>1c</sub> 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  $\geq 10,0$  % observerades en större minskning av  $\text{HbA}_{1c}$ .

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 av  $\text{HbA}_{1c}$  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 av  $\text{HbA}_{1c}$  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 ( $\geq 1500$  mg dagligen) och glimepirid ( $\geq 4$  mg dagligen). Vildagliptin i kombination med metformin och glimepirid minskade signifikant  $\text{HbA}_{1c}$  i jämförelse med placebo. Från ett medelbasvärde av  $\text{HbA}_{1c}$  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 HbA<sub>1c</sub> i jämförelse med placebo. Från ett medelbasvärde av HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> -0,63 % respektive -0,84 %.

Förekomsten av hypoglykemi i den totala populationen var 8,4 % i vildagliptin och 7,2 % i placebogrupperna. För patienter som fått vildagliptin uppstod ingen viktökning (+0,2 kg) medan för de som fått placebo uppstod en viktnedgång (-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<sub>1c</sub> 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 placebogrupperna (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 kammars ejektionsfraktion (LVEF) i jämförelse med placebo (N=126). Vildagliptin var inte associerat med en förändring av vänsterkammarmfunktion 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> lägre jämfört med placebo (skillnad på 0,3 %) men denna slutsats begränsas av det låga antalet patienter (n=44). Förekomsten av hypoglykemi i den totala populationen var 4,7 % i vildagliptingruppen och 5,6 % i placebogrupper.

### *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 effektvariabeln 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 8 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 <sub>1c</sub> (%)	Genomsnittlig förändring vid vecka 24 av HbA <sub>1c</sub> (%) jämfört med utgångsvärdet	Placebokorrigerad genomsnittlig förändring av HbA <sub>1c</sub> (%) 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)
Studie 2384: Vildagliptin 50 mg två gånger om dagen (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)

Monoterapi i placebokontrollerade studier	Genomsnittligt utgångsvärde HbA <sub>1c</sub> (%)	Genomsnittlig förändring vid vecka 24 av HbA <sub>1c</sub> (%) jämfört med utgångsvärdet	Placebokorrigerad genomsnittlig förändring av HbA <sub>1c</sub> (%) vid vecka 24 (95 %CI)
		* p<0,05 jämfört med placebo	
<b>Tilläggs-/Kombinationsstudier</b>			
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)

Monoterapi i placebokontrollerade studier	Genomsnittligt utgångsvärde HbA <sub>1c</sub> (%)	Genomsnittlig förändring vid vecka 24 av HbA <sub>1c</sub> (%) jämfört med utgångsvärdet	Placebokorrigerad genomsnittlig förändring av HbA <sub>1c</sub> (%) vid vecka 24 (95 %CI)
		* p<0,05 jämfört med placebo + jämförelseprodukt	

## Pediatrik population

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

## Farmakokinetik

### 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<sub>max</sub> (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 hydrolysisprodukt, svarar för 57 % av dosen, följt av glukuroniden (BQS867) och amidens hydrolysisprodukter (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 hydrolysis, baserat på en *in vivo*-studie på råttor med DPP-4-brist. Vildagliptin metaboliseras inte av CYP 450-enzymerna 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-enzymerna. Vildagliptin torde därför inte påverka metabolisk 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 [ $^{14}\text{C}$ ] 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 administrering. 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 ( $\geq 70$  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.

## **Prekliniska uppgifter**



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  $\geq 150$  mg/kg och inkluderade en tillfällig minskning i kroppsvikten och reducerad motorisk aktivitet i F1-generationen.

En karcinogenicitetsstudie har utförts under 2 år på råttor 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  $\geq 5$  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  $\geq 20$  mg/kg/dag (cirka 3 gånger högre AUC-exponering än hos människa vid en dos om 100 mg). Nekrotiska skador på svansen observerades vid  $\geq 80$

mg/kg/dag. Hudskadorna var inte reversibla under en återhämningsperiod om 4 veckor hos apor som behandlats med 160 mg/kg/dag.

## Innehåll

En tablett innehåller: Vildagliptin 50 mg, 47,82 mg laktos (vattenfri), mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat (typ A) och magnesiumstearat.

## Miljöpåverkan

### *Vildagliptin*

Miljörisk: Användning av vildagliptin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Vildagliptin är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Vildagliptin har låg potential att bioackumuleras.

## Detaljerad miljöinformation

### Environmental Risk Classification

#### Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 0.0022 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 14.6745 kg (total sold amount API in Sweden year 2016, data from QuintilesIMS).

R = 0 % removal rate

P = number of inhabitants in Sweden =  $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

## **Predicted No Effect Concentration (PNEC)**

### **Ecotoxicological studies**

*Algae (Selenastrum capricornutum)* (OECD201) (NOTOX Project 332898):

EC50 72 h (growth rate) > 100.0 mg/L

NOEC 72 h = 100.0 mg/L

*Crustacean (Daphnia magna, waterflea):*

Acute toxicity

EC50 48 h (immobilisation) > 100.0 mg/L (OECD202) (NOTOX Project 332909)

Chronic toxicity

NOEC 21 days (reproduction) = 5.6 mg/L (OECD 211) (NOTOX Project 464546)

*Fish:*

Chronic toxicity (*Pimephales promelas, fathead minnow*)

NOEC 30 days (time of hatching, hatching success, survival, growth, development of larvae) = 10.0 mg/L; no effect up to the highest concentration tested (OECD 210) (NOTOX Project 464557)

*Other ecotoxicity data:*

Bacterial respiration inhibition

EC<sub>50</sub> 3 h > 1000 mg/L (activated sludge respiration inhibition) (OECD209) (NOTOX Project 332911)

Sediment-dwelling organisms (*Chironomus riparius*, non-biting midge)

NOEC 28 days (emergence rate and development rate)  $\geq 620.0$  mg/kg d.w. (no effect up to the highest concentration tested) (OECD 218) (NOTOX Project 502648)

PNEC derivation:

PNEC = 560  $\mu\text{g/L}$

PNEC ( $\mu\text{g/L}$ ) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used if three chronic toxicity studies from three trophic levels are available. The NOEC for *Daphnia* reproduction has been used for this calculation.

#### **Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)**

PEC/PNEC =  $0.0022 \mu\text{g/L} / 560.0 \mu\text{g/L} = 0.000004$ , i.e. PEC/PNEC  $\leq 0.1$  which justifies the phrase "Use of vildagliptin has been considered to result in insignificant environmental risk."

### **Degradation**

#### **Biotic degradation**

*Ready degradability:*

0 % degradation in 28 days, not readily biodegradable (OECD 301B). (NOTOX Project 332922)

*Simulation studies:*

DT<sub>50</sub> (total system) = 386 – 488 days (OECD 308) (NOTOX Project 499653)

The initial test substance concentration in the water layer of the test systems was 0.14 mg/L.

Volatiles were trapped by polyurethane foam, ethylene glycol monoethyl ether and NaOH traps. The water layer and the

sediment layer were analysed (extraction of sediment with acetonitrile/water/ammonia). Bound residues were determined by combustion. Extracts were analysed by HPLC. A selection of samples was analysed by TLC.

Upon addition of vildagliptin to the water layer, vildagliptin partitioned between the water and sediment. Vildagliptin degraded to 55-65% of applied at the end of the incubation period (99 days). Approximately 27-36% was recovered in the water layer and 28-29% in the sediment. Mineralisation to CO<sub>2</sub> was not significant ( $\leq 3\%$ ) in both test systems and negligible organic volatiles were detected ( $\leq 0.1\%$ ). Bound residues accounted for 7-10% of applied at the end of the incubation period.

*Justification of chosen degradation phrase:*

According to the pass criteria for OECD308 studies, vildagliptin can be classified as 'Vildagliptin is potentially persistent' (DT<sub>50</sub> for total system > 120 days).

## **Bioaccumulation**

*Partitioning coefficient:*

Log P = 0.056 (OECD107). (NOTOX Project 332876)

*Justification of chosen bioaccumulation phrase:*

Since log P < 4, vildagliptin has low potential for bioaccumulation.

## **Excretion (metabolism)**

Following oral administration of [<sup>14</sup>C]-vildagliptin, approximately 85% of the dose is excreted into the urine and 15% of the dose is recovered in the feces. Renal excretion of unchanged vildagliptin accounts for 23% of the dose after oral administration. (GALVUS<sup>®</sup> (vildagliptin) Core Data Sheet)

## References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. [http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/informa](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa)
- NOTOX Project 332898. Fresh water algal growth inhibition test with LAF237 C5. Final report: 20 March 2002.
- NOTOX Project 332909. Acute toxicity study in *Daphnia magna* with LAF237 C5 (static). Final report: 20 March 2002.
- NOTOX Project 464546. *Daphnia magna*, reproduction test with LAF237 DS (semi-static). Final report: 28 August 2006.
- NOTOX Project 464557. Fish early-life stage toxicity test with LAF237 DS (semi-static). Final report: 31 August 2006.
- NOTOX Project 332911. Activated sludge respiration inhibition test with LAF237 C5 (contact time: 3 hours). Final report: 05 November 2001.
- NOTOX Project 502648. Sediment-water Chironomid toxicity test using sediment spiked with vildagliptin. Final report: 14 August 2014.
- NOTOX Project 332922. Determination of 'ready' biodegradability: carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) evolution test (modified Sturm test). Final report: 23 November 2001.
- NOTOX Project 499653. Aerobic degradation of LAF237 DS in two water/sediment systems. Final report: 22 April 2014.
- NOTOX Project 332876. Determination of the partition coefficient (n-octanol/water) of LAF237 C5. Final report: 28 November 2001.
- GALVUS<sup>®</sup> (vildagliptin) Core Data Sheet Version 3.0. 28 November 2016.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

## Förpackningsinformation

*Tablett 50 mg* Vit till ljus gulaktig, rund (8 mm diameter), fasad, platt tablett. Ena sidan är präglad med "NVR" och andra sidan med "FB".

30 tablett(er) blister, 214:75, (F)

90 tablett(er) blister, 569:75, (F)

60 tablett(er) blister, *tillhandahålls för närvarande ej*