

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vildagliptin Krka 50 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää enintään 0,315 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, viistoreunainen tabletti, halkaisija 8 mm, paksuus 3,2 – 5,0 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Vildagliptin Krka on tarkoitettu tyypin 2 diabetes mellituksen hoitoon aikuisilla:

Monoterapiana

- potilaille, joiden sokeritasapainoa ei saada riittävästi hallintaan ruokavaliolla ja liikunnalla ja jotka eivät siedä metformiinia tai joille metformiini on vasta-aiheinen.

Suun kautta otettavana kaksoishoitona yhdistettynä

- metformiiniin potilaille, joiden sokeritasapainoa ei saada riittävästi hallintaan huolimatta suurimmasta siedetystä metformiiniannoksesta ainoana lääkkeenä
- sulfonyyliureaan potilaille, joiden sokeritasapainoa ei saada riittävästi hallintaan huolimatta suurimmasta siedetystä sulfonyyliurea-annoksesta ja jotka eivät siedä metformiinia tai joille metformiini on vasta-aiheinen
- tiatsolidiinidioniin potilaille, joiden sokeritasapainoa ei saada riittävästi hallintaan ja joille tiatsolidiinidionin käyttö on tarkoituksenmukaista.

Kolmen suun kautta otettavan lääkkeen yhdistelmähoidossa

- sulfonyyliurean ja metformiinin kanssa, kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja näiden kahden lääkevalmisteen yhdistelmähoidolla.

Vildagliptiini on tarkoitettu käytettäväksi myös yhdessä insuliinin kanssa (metformiinin kanssa tai ilman sitä), kun veren glukoosipitoisuus ei pysy riittävän hyvin hallinnassa ruokavaliolla, liikunnalla ja vakaalla insuliiniannoksella.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Aikuiset

Monoterapiana, yhdistettynä metformiiniin, yhdistettynä tiatsolidiinidioniin, yhdistettynä

metformiiniin ja sulfonyyliureaan tai yhdistettynä insuliiniin (metformiinin kanssa tai ilman), suositeltu vuorokausiannos on 100 mg vildagliptiinia, joka otetaan yhtenä 50 mg:n annoksena aamulla ja yhtenä 50 mg:n annoksena illalla.

Kaksoishoidossa yhdistettynä sulfonyyliureaan vildagliptiinin suositeltu annos on 50 mg kerran vuorokaudessa aamuisin. Tässä potilasryhmässä vildagliptiinin 100 mg:n vuorokausiannos ei ollut tehokkaampi kuin kerran vuorokaudessa otettu 50 mg:n vildagliptiiniannos.

Sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä voidaan harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi yhdistelmähoidossa sulfonyyliurean kanssa.

Yli 100 mg:n annoksia ei suositella.

Jos potilas unohtaa yhden Vildagliptin Krka-annoksen, hänen on otettava se heti muistaessaan asian. Kaksinkertaista annosta ei saa ottaa samana päivänä.

Vildagliptiinin turvallisuutta ja tehoa kolmen suun kautta otettavan lääkkeen yhdistelmähoidossa metformiinin ja tiatsolidiinidionin kanssa ei ole vahvistettu.

### Lisätiedot erityisryhmistä

#### **Iäkkäät**

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. myös kohdat 5.1 ja 5.2).

#### **Munuaisten vajaatoiminta**

Annosta ei tarvitse muuttaa lievässä munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma  $\geq 50$  ml/min). Kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastaville potilaille suositeltu Vildagliptin Krka -annos on 50 mg kerran vuorokaudessa (ks. myös kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2).

#### **Maksan vajaatoiminta**

Vildagliptin Krka -valmistetta ei tulisi käyttää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, mukaan lukien ne potilaat, joiden alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) on ennen hoidon aloittamista 3 kertaa yli viitearvojen ylärajan (ULN, upper limit of normal) (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Vildagliptin Krka -valmisteen käyttöä lapsille ja nuorille (< 18-vuotiaat) ei suositella. Vildagliptin Krka -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten (< 18-vuotiaat) hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. myös kohta 5.1).

### Antotapa

#### **Suun kautta**

Vildagliptin Krka voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. myös kohta 5.2).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Yleistä

Vildagliptin Krka ei korvaa insuliinia tarvitsevien potilaiden insuliinihoitoa. Vildagliptin Krka -valmistetta ei tulisi käyttää tyyppin 1 diabetesta sairastavien potilaiden eikä diabeettisen ketoasidoosin hoidossa.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavien ja hemodialyysipotilaiden hoidosta on vähän kokemusta. Vildagliptin Krka -valmistetta tulisi käyttää varoen näiden potilaiden hoidossa (ks. myös kohdat 4.2, 5.1 ja 5.2).

#### Maksan vajaatoiminta

Vildagliptin Krka -valmistetta ei tulisi käyttää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, mukaan lukien ne potilaat, joiden ALAT- tai ASAT-arvo on ennen hoidon aloittamista 3 kertaa yli viitearvojen ylärajan (ks. myös kohdat 4.2 ja 5.2).

#### Maksaentsyymien seuranta

Harvinaisia maksan toiminnan häiriöitä (mukaan lukien hepatiitti) on raportoitu. Näissä tapauksissa potilaat olivat yleensä oireettomia eikä kliinisiä jälkiseurauksia ilmennyt. Maksan toimintakokeiden tulokset palautuivat normaaleiksi hoidon keskeyttämisen jälkeen. Ennen Vildagliptin Krka -hoidon aloittamista tulee ottaa maksan toimintakokeet potilaan maksan toiminnan selvittämiseksi. Maksan toimintaa tulee seurata Vildagliptin Krka -hoidon aikana kolmen kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä ajoittain sen jälkeen. Jos potilaan transaminaasiarvot suurenevat, hänen tilaansa on seurattava toisen maksan toimintakokeen avulla löydöksen varmistamiseksi ja tilaa on sen jälkeen seurattava usein tehtävillä maksan toimintakokeilla siihen saakka, kunnes poikkeavuus(det) palautuu(uvat) normaal(e)iksi. Jos potilaan ASAT- tai ALAT-arvo suurenee kolminkertaiseksi viitearvojen ylärajaan nähden tai suuremmaksi, suositellaan Vildagliptin Krka -hoidon lopettamista.

Potilaiden, joille kehitty keltaisuutta tai muita maksan toiminnan häiriöön viittaavia merkkejä, tulee keskeyttää Vildagliptin Krka -valmisteen käyttö.

Vildagliptin Krka -hoitoa ei tule aloittaa uudelleen Vildagliptin Krka -hoidon lopettamisen ja maksan toimintakokeiden tulosten normalisoitumisen jälkeen.

#### Sydämen vajaatoiminta

Vildagliptiinihoidon ei liittynyt vasemman kammion toiminnan muutoksia tai sydämen kongestiivisen vajaatoiminnan pahenemista plaseboon verrattuna kliinisessä tutkimuksessa (New York Heart Association (NYHA)) -luokkien I-III potilailla. Kliininen kokemus vildagliptiinihoidon vaikutuksista NYHA toiminnallisen luokan III potilailla on edelleen rajallista ja tulosten perusteella ei voida tehdä varmoja johtopäätöksiä (ks. kohta 5.1).

Vildagliptiinin käytöstä NYHA-luokan IV potilaille kliinisissä tutkimuksissa ei ole kokemusta eikä valmisteen käyttöä näiden potilaiden hoitoon sen vuoksi suositella.

#### Ihomuutokset

Ei-kliinisissä toksisuustutkimuksissa ilmoitettiin apinoiden raajoissa esiintyneen ihovaurioita, kuten rakkuloita ja haavaumia (ks. kohta 5.3). Vaikka iholeesioiden esiintyvyyden ei havaittu suurentuvan kliinisissä tutkimuksissa, oli tieto potilaista, joilla oli diabeettisia ihokomplikaatioita, vähäistä. Lisäksi markkinoille tulon jälkeen on raportoitu rakkulaisia ja hilseileviä iholeesioita. Sen vuoksi suositellaan diabetespotilaiden hoitoon liittyvää rutiiniluonteista ihomuutosten, kuten rakkuloiden ja haavaumien muodostumisen, seuraamista.

#### Akuutti haimatulehdus

Vildagliptiinihoidon on yhdistetty akuutin haimatulehduksen riski. Potilaille pitää kertoa akuutin haimatulehduksen tyypillisistä oireista.

Jos haimatulehdusta epäillään, tulee vildagliptiinin käyttö lopettaa. Vildagliptiinihoidon ei tule aloittaa

uudestaan, mikäli epäily akuutista haimatulehduksesta vahvistuu. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on aikaisemmin ollut akuutti haimatulehdus.

#### Hypoglykemia

Sulfonyyliureoiden tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa. Potilailla, jotka saavat vildagliptiiniä yhdessä sulfonyyliurean kanssa, voi olla hypoglykemiariski. Tästä syystä sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä voidaan harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi.

#### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli valmiste on käytännössä ”natrium-vapaa”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutusten todennäköisyys samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden kanssa on vildagliptiinihoidossa vähäinen. Koska vildagliptiini ei ole sytokromi P (CYP) 450 -entsyymien substraatti eikä se estä eikä indusoi CYP 450 -entsyymejä, sillä ei todennäköisesti ole yhteisvaikutuksia sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat näiden entsyymien substraatteja, estäjiä tai indusojia.

#### Yhdistelmähoito pioglitasonin, metformiinin ja glyburidin kanssa

Näiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa tehtyjen tutkimusten tulokset eivät ole viitanneet kliinisesti merkittäviin farmakokineettisiin yhteisvaikutuksiin.

#### Digoksiini (Pgp:n substraatti), varfariini (CYP 2C9-substraatti)

Terveillä koehenkilöillä tehdyt kliiniset tutkimukset eivät ole viitanneet kliinisesti merkittäviin farmakokineettisiin yhteisvaikutuksiin. Tätä ei ole kuitenkaan tutkittu kohderyhmässä.

#### Yhdistelmähoito amlodipiinin, ramipriilin, valsartaanin tai simvastatiinin kanssa

Lääkkeiden yhteisvaikutuksia terveissä koehenkilöissä on tutkittu amlodipiinin, ramipriilin, valsartaanin ja simvastatiinin kanssa. Näissä tutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia samanaikaisen vildagliptiinin annon yhteydessä.

#### Yhdistelmähoito ACE:n estäjien kanssa

Angioedeeman riski saattaa olla suurentunut potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti ACE:n estäjiä (ks. kohta 4.8).

Tietyt lääkeaineet, kuten tiatsidit, kortikosteroidit, kilpirauhaslääkkeet ja sympatomimeetit, saattavat heikentää vildagliptiinin, kuten muidenkin suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden, hypoglykemistä vaikutusta

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Vildagliptiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole olemassa riittävästi tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurten annosten yhteydessä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Koska valmisteiden käytöstä ihmisillä ei ole tietoja, Vildagliptin Krka -valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö vildagliptiini ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että vildagliptiini erittyy maitoon. Vildagliptin Krka -valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana.

#### Hedelmällisyys

Vildagliptin Krka -valmisteella ei ole tehty tutkimuksia lääkkeen vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaiden, joilla ilmenee haittavaikutuksena heitehuimausta, on vältettävä ajamista ja koneiden käyttämistä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Turvallisuustiedot kattavat 3 784 potilasta, jotka saivat vähintään 12 viikkoa kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa vildagliptiiniä joko 50 mg:n (kerran vuorokaudessa) tai 100 mg:n (50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 100 mg kerran vuorokaudessa) vuorokausiannoksina. Näistä potilaista 2 264 sai vildagliptiiniä monoterapiana ja 1 520 potilasta sai vildagliptiiniä yhdistelmänä toisen lääkevalmisteen kanssa. Potilaista 2 682 sai 100 mg vildagliptiiniä vuorokaudessa (joko 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 100 mg kerran vuorokaudessa) ja 1 102 potilasta sai 50 mg vildagliptiiniä kerran vuorokaudessa.

Suurin osa näissä tutkimuksissa ilmenneistä haittavaikutuksista oli lieviä ja ohimeneviä eivätkä ne vaatineet hoidon keskeyttämistä. Haittavaikutusten ja iän, rodun, altistuksen keston tai vuorokausiannoksen välillä ei havaittu yhteyttä.

Harvinaisia maksan toiminnan häiriöitä (mukaan lukien hepatiitti) on raportoitu. Näissä tapauksissa potilaat olivat yleensä oireettomia eikä kliinisiä jälkiseurauksia ilmennyt. Maksan toiminta palautui normaaliksi hoidon keskeyttämisen jälkeen. ALAT- tai ASAT-arvojen suurenemista vähintään kolme kertaa yli viitearvojen ylärajan (suurentuneet arvot vähintään kahdella peräkkäisellä mittauskerralla tai viimeisellä hoidonaikaisella tutkimuskäynnillä tehdyn määrityksen yhteydessä) ilmeni enintään 24 viikkoa kestäneissä kontrolloiduissa monoterapia- ja lisälääkitystutkimuksissa 0,2 %:lla 7 vildagliptiiniä 50 mg kerran vuorokaudessa saaneista, 0,3 %:lla vildagliptiiniä 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 0,2 %:lla vertailuvalmisteita saaneista. Nämä transaminaasiarvojen nousut eivät yleensä aiheuttaneet oireita, eivätkä ne olleet luonteeltaan eteneviä. Niihin ei myöskään liittynyt kolestaasia eikä keltaisuutta.

Angioedeemaa on ilmoitettu vildagliptiinin käytön yhteydessä harvinaisina tapauksina yhtä harvoin kuin verrokeilla. Tapauksia ilmoitettiin useammin, kun vildagliptiiniä annettiin yhdistelmänä angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjän (ACE:n estäjän) kanssa. Suurin osa tapauksista oli vaikeusasteeltaan lieviä ja ne hävisivät, kun vildagliptiinihoitoa jatkettiin.

##### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Vildagliptiiniä kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa monoterapiana ja yhdistelmähoitoina saaneilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa jokaiselle käyttöaiheelle elinjärjestelmittäin ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

*Yhdistettynä metformiiniin*

**Taulukko 1 Ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat vildagliptiiniä 100 mg päivittäin yhdistettynä metformiiniin kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa (n=208)**

<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>
--------------------------------------

Yleinen	Hypoglykemia
<b>Hermosto</b>	
Yleinen	Vapina
Yleinen	Päänsärky
Yleinen	Heitehuimaus
Melko harvinainen	Uupumus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleinen	Pahoinvointi

#### Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 100 mg:n vildagliptiini yhdistettynä metformiiniin ei aiheuttanut haittavaikutusten vuoksi tapahtuneita keskeyttämisiä tässä eikä lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Hypoglykemian esiintyvyys oli kliinisissä tutkimuksissa yleistä potilailla, jotka saivat 100 mg vildagliptiinia vuorokaudessa yhdessä metformiinin kanssa (1 %) ja melko harvinaista potilailla, jotka saivat lumelääkettä ja metformiinia (0,4 %). Vildagliptiiniryhmissä ei ilmoitettu vaikeita hypoglykemia tapauksia.

Kliinisissä tutkimuksissa paino ei muuttunut lähtötilanteesta kun metformiiniin lisättiin 100 mg vildagliptiinia vuorokaudessa (+0,2 kg vildagliptiini ja -1,0 kg plasebo).

Pisimmillään yli kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa ei ilmennyt uusia turvallisuussignaaleja tai odottamattomia riskejä, kun vildagliptiini lisättiin metformiinihoitoon.

#### *Yhdistettynä sulfonyyliureaan*

#### **Taulukko 2 Ilmoite tut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat vildagliptiinia 50 mg päivittäin yhdistettynä sulfonyyliureaan kaksioisokkoutetuissa tutkimuksissa (n=170)**

<b>Infektiot</b>	
Hyvin harvinainen	Nasofaryngiitti
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleinen	Hypoglykemia
<b>Hermosto</b>	
Yleinen	Vapina
Yleinen	Päänsärky
Yleinen	Heitehuimaus
Yleinen	Voimattomuus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Melko harvinainen	Ummetus

#### Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Vildagliptiinin 50 mg:n annoksen ja sulfonyyliurean yhdistelmäkäyttöä selvittävässä kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutusten vuoksi tapahtuneiden keskeyttämisten kokonaisesiintyvyys oli 0,6 % vildagliptiinin 50 mg:n annoksen ja sulfonyyliurean yhdistelmäryhmässä ja 0 %:ia lumelääkkeen ja sulfonyyliurean yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Hypoglykemian esiintyvyys oli kliinisissä tutkimuksissa 1,2 %, kun kerran vuorokaudessa annettava 50 mg:n vildagliptiiniannos lisättiin glimepiridiin, ja 0,6 % lumelääkkeen ja glimepiridin yhdistelmää annettaessa. Vildagliptiinia saaneissa tutkimusryhmissä ei ilmoitettu haittavaikutuksena vaikeaa hypoglykemiaa.

Kliinisissä tutkimuksissa paino ei muuttunut lähtötilanteesta kun glimepiridiin lisättiin 50 mg vildagliptiinia vuorokaudessa (-0,1 kg vildagliptiini ja -0,4 kg plasebo).

### *Yhdistettynä tiatsolidiinidioniin*

#### **Taulukko 3 Ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat vildagliptiinia 100 mg päivittäin yhdistettynä tiatsolidiinidioniin kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa (n=158)**

<b>Aineenvaihdunta ja ravitse mus</b>	
Yleinen	Painon nousu
Melko harvinainen	Hypoglykemia
<b>Hermosto</b>	
Melko harvinainen	Päänsärky
Melko harvinainen	Voimattomuus
<b>Verisuonisto</b>	
Yleinen	Perifeerinen turvotus

#### Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Vildagliptiinin 100 mg:n vuorokausiannosten ja tiatsolidiinidionin yhdistelmäkäyttöä selvittämissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu haittavaikutusten vuoksi tapahtuneita keskeyttämisä vildagliptiinin 100 mg:n vuorokausiannosten ja tiatsolidiinidionin yhdistelmää eikä lumelääkkeen ja tiatsolidiinidionin yhdistelmää saaneissa ryhmissä.

Hypoglykemian esiintyvyys oli kliinisissä tutkimuksissa melko harvinaista (0,6 %), kun potilaat saivat vildagliptiinin ja pioglitatsonin yhdistelmää, mutta yleistä lumelääkkeen ja pioglitatsonin yhdistelmää saaneilla (1,9 %). Vildagliptiinia saaneissa tutkimusryhmissä ei ilmoitettu haittavaikutuksena vaikeaa hypoglykemiaa.

Pioglitatsonin käyttöä lisälääkkeenä selvittäneessä tutkimuksessa absoluuttinen painon nousu oli lumelääkkeen yhteydessä 1,4 kg ja vildagliptiini 100 mg:n vuorokausiannoksen yhteydessä 2,7 kg.

Kun 100 mg:n vuorokausiannos vildagliptiinia lisättiin potilaan jo ennestään käyttämän pioglitatsonihoidon enimmäisannokseen (45 mg kerran vuorokaudessa), perifeerisen turvotuksen esiintyvyys oli 7,0 % verrattuna 2,5 %:iin, kun potilaan jo ennestään käyttämää pioglitatsonihoitoa jatkettiin yksinään.

#### *Monoterapia*

#### **Taulukko 4 Ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat vildagliptiinia 100 mg päivittäin monoterapiana kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa (n=1 855)**

<b>Infektiot</b>	
Hyvin harvinainen	Ylähengitystieinfektio
Hyvin harvinainen	Nasofaryngiitti
<b>Aineenvaihdunta ja ravitse mus</b>	
Melko harvinainen	Hypoglykemia
<b>Hermosto</b>	
Yleinen	Heitehuimaus
Melko harvinainen	Päänsärky
<b>Verisuonisto</b>	
Melko harvinainen	Perifeerinen turvotus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Melko harvinainen	Ummetus
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Melko harvinainen	Nivelsärky

#### Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset



Lisäksi vildagliptiinilla tehdyissä kontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa tutkimuksesta vetäytyminen haittavaikutusten vuoksi ei ollut kokonaisuudessaan yleisempää vildagliptiinia 100 mg:n vuorokausiannoksina saaneilla (0,3 %) kuin lumelääkettä (0,6 %) tai vertailuvalmisteita (0,5 %) saaneilla.

Vertailuvalmistekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa hypoglykemia oli melko harvinaista, ja sitä ilmoitettiin esiintyneen 0,4 %:lla (7/1 855) vildagliptiinihoitoa 100 mg:n vuorokausiannoksena saaneista potilaista verrattuna 0,2 %:iin (2/1 082) vertailuvalmistetta tai lumelääkehoitoa saaneiden ryhmien potilaista. Vakavia tai vaikeita haittavaikutuksia ei ilmoitettu.

Kliinisissä tutkimuksissa potilaiden paino ei muuttunut lähtötilanteesta kun vildagliptiinia annettiin monoterapiana 100 mg vuorokaudessa (-0,3 kg vildagliptiini ja -1,3 kg plasebo).

Enintään kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa ei ilmennyt uusia turvallisuussignaaleja tai odottamattomia riskejä vildagliptiinimonoterapialla.

*Käyttö yhdessä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa*

**Taulukko 5 Ilmoitettavat haittavaikutukset potilailla, jotka saivat vildagliptiinia 50 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (N=157)**

<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleinen	Hypoglykemia
<b>Hermosto</b>	
Yleinen	Heitehuimaus, vapina
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>	
Yleinen	Voimakas hikoilu
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleinen	Voimattomuus

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Haittavaikutusten vuoksi tapahtuneita keskeyttämisistä ei ilmoitettu vildagliptiinin, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmää saaneessa hoitoryhmässä. Lumelääkkeen, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmää saaneessa hoitoryhmässä luku oli 0,6 %.

Hypoglykemia oli yleistä molemmissa hoitoryhmissä (5,1 % vildagliptiinin, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 1,9 % lumelääkkeen, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmää saaneessa ryhmässä). Vildagliptiiniyhmässä raportoitiin yksi vaikea hypoglykemia-epäily.

Tutkimuksen lopussa vaikutus keskimääräiseen painoon oli neutraali (+0,6 kg vildagliptiiniyhmässä ja -0,1 kg lumeryhmässä).

*Käyttö yhdessä insuliinin kanssa*

**Taulukko 6 Ilmoitettavat haittavaikutukset potilailla, jotka saivat vildagliptiinia 100 mg vuorokaudessa yhdessä insuliinin kanssa (metformiinin kanssa tai ilman) kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa (N=371)**

<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleinen	Verensokeriarvojen lasku
<b>Hermosto</b>	
Yleinen	Päänsärky, vilunväristykset
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleinen	Pahoinvointi, ruokatorven refluksaus

Melko harvinainen	Ripuli, ilmavaivat
-------------------	--------------------

#### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Kun kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa käytettiin vildagliptiiniä 50 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä insuliinin kanssa (samanaikaisen metformiinihoidon kanssa tai ilman), tutkimuksesta vetäytyminen haittavaikutusten vuoksi oli vildagliptiinihoitoryhmässä kokonaisuudessaan 0,3 %.

Lumeryhmässä ei tapahtunut keskeytyksiä. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli samaa luokkaa molemmissa hoitoryhmissä (14,0 % vildagliptiiniiryhmässä ja 16,4 % lumeryhmässä). Vaikeita hypoglykemia tapauksia raportoitiin vildagliptiiniiryhmässä kahdella potilaalla ja lumeryhmässä 6 potilaalla.

Tutkimuksen lopussa vaikutus painokeskiarvoon oli neutraali (vildagliptiiniiryhmässä +0,6 kg muutos lähtötilanteesta, lumeryhmässä ei muutosta).

#### Markkinoille tulon jälkeinen kokemus

### **Taulukko 7 Markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset**

<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Tuntematon	Haimatulehdus
<b>Maksa ja sappi</b>	
Tuntematon	Hepatiitti (joka on ollut palautuvaa lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen) Poikkeavia maksan toimintakokeiden tuloksia (jotka ovat olleet palautuvia lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen)
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Tuntematon	Nokkosihottuma Hilseilevät ja rakkulaiset ihovauriot, mukaan lukien rakkulainen pemfigoidi
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Tuntematon	Lihassärky

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Tiedot vildagliptiiniyliannostuksesta ovat vähäiset.

#### Oireet

Tiedot yliannostuksen todennäköisistä oireista on saatu terveille koehenkilöille tehdystä, annoksen suurentamista selvittäneestä siedettävyydetutkimuksesta, joissa koehenkilöille annettiin vildagliptiiniä 10 vuorokauden ajan. 400 mg annoksella kolmelle koehenkilölle ilmaantui lihaskipua ja yksittäisissä tapauksissa lieviä ja ohimeneviä tuntoharhoja, kuumetta, turvotusta sekä ohimenevää veren lipaasiarvojen suurenemista. 600 mg annoksella yhdelle potilaalle ilmaantui käsien ja jalkojen

turvotusta sekä kreatiinifosfokinaasi- ja aspartaattiaminotransferaasientsyymien (ASAT), Creaktiivisen proteiinin (CRP) ja myoglobiiniarvojen suurenemista. Kolmelle muulle potilaalle ilmaantui jalkojen turvotusta, joista kahdessa tapauksessa esiintyi myös tuntoharhoja. Kaikki oireet ja laboratorioarvojen poikkeavuudet hävisivät ilman hoitoa tutkimuslääkityksen lopettamisen jälkeen.

### Hoito

Yliannostustapauksessa suositellaan elintoimintoja tukevaa hoitoa. Vildagliptiinia ei voi poistaa verestä hemodialyysillä. Pääasiallinen hydrolyysimetaboliitti (LAY 151) voidaan kuitenkin poistaa hemodialyysillä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4) estäjät, ATCKoodi: A10BH02

Vildagliptiini, joka kuuluu saarekesolujen toimintaa tehostavien lääkeaineiden ryhmään, on DPP-4:n voimakas ja selektiivinen estäjä.

### Vaikutusmekanismi

Vildagliptiinin antaminen johtaa DPP-4:n toiminnan nopeaan ja täydelliseen estymiseen, mikä johtaa inkretiinihormonien GLP-1 (glukagonin kaltainen peptidi 1) ja GIP (glukoosiriippuvaainen insulिनotrooppinen polypeptidi) endogeenisten pitoisuuksien suurenemiseen paastotilassa ja ruokailun jälkeen.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Vildagliptiini parantaa beetasolujen herkkyyttä glukoosille suurentamalla sisäsyntyisten inkretiinihormonien pitoisuuksia, mikä johtaa glukoosista riippuvaisen insuliinin erityksen paranemiseen. Vuorokausiannoksina 50–100 mg tyyppin 2 diabetesta sairastaville annettu vildagliptiinihoito paransi huomattavasti beetasolujen toimintaa osoittavia markkereita, kuten HOMA $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), proinsuliinin ja insuliinin suhdetta sekä lyhyin väliajoin otettuihin näytteisiin perustuvan ateriarasituskokeen beetasolujen reaktioherkkyysmittareita. Vildagliptiini ei stimuloi diabetesta sairastamattomien (normaali sokeritasapaino) insuliinin eritystä eikä pienennä glukoosipitoisuutta.

Vildagliptiini parantaa myös alfasolujen herkkyyttä glukoosille suurentamalla endogeenisen GLP-1:n pitoisuutta, mikä johtaa glukoositason kannalta tarkoituksenmukaisempaan glukagonin eritykseen.

Inkretiinihormonipitoisuuksien suurenemisen aiheuttama insuliini/glukagoni -suhteen kasvun voimistuminen hyperglykemian aikana johtaa maksan glukoosituotannon vähenemiseen paastotilassa ja ruokailun jälkeen, mikä puolestaan johtaa sokeripitoisuuden pienentämiseen.

Suurentuneen GLP-1 -pitoisuuden tiedetään hidastavan mahalaukun tyhjenemistä, mutta tällaista ei havaittu vildagliptiinihoidon yhteydessä.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Yli 15 000 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta osallistui kaksoissokkoutettuun lume- tai vertailulääkekontrolloituun kliiniseen tutkimukseen, joissa hoitojakson kesto oli pisimmillään yli kaksi vuotta. Vildagliptiinia annettiin näissä tutkimuksissa yli 9 000 potilaalle 50 mg kerran vuorokaudessa, 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 100 mg kerran vuorokaudessa. Yli 5 000 mies ja yli 4 000 naispotilasta sai vildagliptiinia 50 mg kerran vuorokaudessa tai 100 mg vuorokaudessa. Yli 1 900 vildagliptiinia 50 mg kerran vuorokaudessa tai 100 mg vuorokaudessa saaneista potilaista oli  $\geq$  65-vuotiaita. Vildagliptiinia annettiin näissä tutkimuksissa monoterapiana tyyppin 2 diabetesta sairastaville

potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet lääkettä sairauteensa, tai yhdistelmähoitona potilaille, joiden tilaa ei saatu riittävästi hallintaan muilla diabeteslääkkeillä.

Kaiken kaikkiaan vildagliptiini paransi sokeritasapainoa, kun sitä annettiin monoterapiana tai yhdistelmähoitona metformiinin, sulfonyyliurean ja tiatsolidiinidionin kanssa, mikä osoitettiin tutkimuksen lopussa HbA1c-arvon kliinisesti merkittävänä pienenemisenä hoitoa edeltävään tilanteeseen nähden (ks. Taulukko 8).

Kliinisissä tutkimuksissa vildagliptiinihoidolla saadun HbA1c-arvon pienenemisen suurusluokka oli suurempi potilailla, joiden HbA1c-lähtöarvo oli korkeampi.

52 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa tutkimuksessa vildagliptiini (50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) pienensi HbA1c-arvoa lähtötilanteesta -1 % verrattuna -1,6 %:iin metformiinihoidon yhteydessä (titrattu annokseen 2 g/vrk). Tilastollista yhdenvertaisuutta ei saavutettu. Vildagliptiinihoitoa saaneille potilaille tuli huomattavasti vähemmän ruoansulatuselimistöön kohdistuvia haittoja kuin metformiinihoitoa saaneille.

24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa tutkimuksessa vildagliptiini (50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) tehoa verrattiin rosiglitasonin (8 mg kerran vuorokaudessa) tehoon. Vildagliptiini laski HbA1c-arvoa keskimäärin -1,20 % ja rosiglitasoni keskimäärin -1,48 %, jos potilaan lähtötason HbA1c-arvo oli 8,7 %. Rosiglitasonia saaneiden potilaiden paino nousi keskimäärin (+1,6 kg), kun taas vildagliptiinia saaneiden paino ei noussut (-0,3 kg). Perifeerisen turvotuksen esiintyvyys oli vildagliptiiniyryhmässä vähäisempää (2,1 %) kuin rosiglitasoniryhmässä (4,1 %).

Kaksi vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa vildagliptiinia (50 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin gliklatsidiin (ad 320 mg/vrk). Kahden vuoden kuluttua keskimääräinen HbA1c-arvon lasku lähtötason keskimääräisestä HbA1c-arvosta 8,6 % oli vildagliptiinilla -0,5 % ja -0,6 % gliklatsidilla. Tilastollista samanarvoisuutta (non-inferiority) ei saavutettu. Vildagliptiiniyryhmässä esiintyi vähemmän hypoglykemioita (0,7 %) kuin gliklatsidiryhmässä (1,7 %).

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, jotka eivät olleet saavuttaneet riittävää hoitovastetta metformiinilla (keskimääräinen vuorokausiannos: 2020 mg), verrattiin vildagliptiinia (50 mg kahdesti vuorokaudessa) pioglitasoniin (30 mg kerran vuorokaudessa). Keskimääräinen HbA1c-arvon lasku 8,4 %:n lähtötasosta oli vildagliptiinia metformiinin lisäksi saaneilla -0,9 % ja pioglitasonia metformiinin lisäksi saaneilla -1,0 %. Pioglitasonia metformiinin lisäksi saaneiden potilaiden paino nousi keskimäärin 1,9 kg, kun vildagliptiinia metformiinin lisäksi saaneiden potilaiden paino nousi 0,3 kg.

Kaksi vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joka tehtiin metformiinilla hoidetuille potilaille (keskimääräinen vuorokausiannos: 1894 mg), vildagliptiinia (50 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin glimepiridiin (ad 6 mg/vrk – keskimääräinen annos 2 vuoden kohdalla: 4,6 mg). Yhden vuoden kuluttua keskimääräinen HbA1c-arvon lasku lähtötason keskimääräisestä HbA1c-arvosta 7,3 % oli -0,4 % vildagliptiinia metformiinin lisäksi saaneilla ja -0,5 % glimepiridiä metformiinin lisäksi saaneilla. Muutos painossa oli vildagliptiiniyryhmässä -0,2 kg ja glimepiridiryhmässä +1,6 kg. Hypoglykemian esiintyvyys oli merkitsevästi alhaisempi vildagliptiiniyryhmässä (1,7 %) kuin glimepiridiryhmässä (16,2 %). Tutkimuksen päättyessä (2 vuotta) HbA1c-arvo oli lähtötason mukainen molemmissa hoitoryhmissä ja erot painonmuutoksen sekä hypoglykemioiden suhteen säilyivät.

52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa vildagliptiinia (annoksella 50 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin gliklatsidiin (keskimääräinen vuorokausiannos: 229,5 mg) sellaisten potilaiden hoidossa, jotka eivät olleet saavuttaneet riittävää hoitovastetta metformiinilla (metformiiniannos lähtötasossa 1928 mg/vrk). Yhden vuoden kuluttua keskimääräinen HbA1c-arvon lasku oli -0,81 % metformiinin lisäksi vildagliptiinia saaneiden potilaiden ryhmässä (keskimääräinen HbA1c-arvo lähtötasossa: 8,4 %) ja -0,85 % metformiinin lisäksi gliklatsidia saaneiden ryhmässä (keskimääräinen HbA1c-arvo

lähtötasossa: 8,5 %). Tutkimuksessa saavutettiin tilastollinen samanarvoisuus (non-inferiority) (95 %:n luottamusväli -0,11 – 0,20). Vildagliptiiniryhmässä painonmuutos oli +0,1 kg verrattuna +1,4 kg:n painon nousuun gliklatsidiryhmässä.

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, jotka eivät aiemmin olleet saaneet lääkettä, arvioitiin vildagliptiiniin ja metformiiniin kiinteän yhdistelmäannoksen (annos nostettiin asteittain kahdesti vuorokaudessa annosteltavaan annokseen 50 mg/500 mg tai 50 mg/1 000 mg) tehoa aloitushoitona. Yhdistelmäannos vildagliptiini 50 mg/ metformiini 1000 mg kahdesti vuorokaudessa laski HbA1c-arvoa -1,82 %, yhdistelmäannos vildagliptiini 50 mg/ metformiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa laski HbA1c-arvoa -1,61 %, metformiini 1000 mg kahdesti vuorokaudessa -1,36 % ja vildagliptiini 50 mg kahdesti vuorokaudessa -1,09 %, kun lähtötason keskimääräinen HbA1c-arvo oli 8,6 %. Potilailla, joiden HbA1c -lähtötasot olivat  $\geq 10,0$  %, HbA1c-arvon laskut olivat vielä suurempia.

24 viikkoa kestänyt, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus tehtiin arvioimaan vildagliptiinihoidon (50 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta lumelääkkeeseen verrattuna 515 tyypin 2 diabetespotilaalla, jotka sairastivat kohtalaista (N=294) tai vaikeaa (N=221) munuaisten vajaatoimintaa. Lähtötilanteessa insuliinihoitoa sai 68,8 % kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista (päivittäinen keskimääräinen annos 56 yksikköä) ja vastaavasti 80,5 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista (päivittäinen keskimääräinen annos 51,6 yksikköä). Vildagliptiini laski merkittävästi HbA1c-arvoa kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna (erotus -0,53 %), kun lähtötason keskimääräinen arvo oli 7,9 %. Vildagliptiini laski merkittävästi HbA1c-arvoa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna (erotus -0,56 %), kun lähtötason keskimääräinen arvo oli 7,7 %.

Vildagliptiiniin (50 mg kahdesti vuorokaudessa), metformiiniin ( $\geq 1500$  mg/vrk) ja glimepiridin ( $\geq 4$  mg/vrk) yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 318 potilaalla 24 viikon pituisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa. Vildagliptiiniin, metformiiniin ja glimepiridin yhdistelmä pienensi HbA1c-arvoa merkittävästi verrattuna lumelääkkeeseen, metformiiniin ja glimepiridin yhdistelmään. Lumehoitoon verrattuna HbA1c-arvo pieneni keskimäärin 0,76 % lähtötilanteen HbA1c-keskiarvosta 8,8 %.

24 viikon pituiseen, satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen osallistui 449 potilasta. Tutkimuksessa arvioitiin vildagliptiiniin (50 mg kahdesti vuorokaudessa) ja vakaa-annoksisen perus- tai sekoiteinsuliiniin yhdistelmän (keskimääräinen vuorokausiannos 41 yksikköä) tehoa ja turvallisuutta samanaikaisesti käytettävän metformiiniin kanssa (N=276) tai ilman samanaikaisesti käytettävää metformiinia (N=173). Vildagliptiiniin ja insuliiniin yhdistelmä pienensi HbA1c-arvoa merkittävästi verrattuna lumelääkkeeseen. Lumehoitoon verrattuna HbA1c-arvo pieneni koko populaatiossa keskimäärin 0,72 % lähtötilanteen HbA1c-keskiarvosta 8,8 %. Insuliinia ja metformiinia samanaikaisesti saaneissa alaryhmässä HbA1c-arvo pieneni keskimäärin 0,63 % ja pelkkää insuliinia saaneissa alaryhmässä 0,84 % lumehoitoon verrattuna. Hypoglykemian ilmaantuvuus koko populaatiossa oli vildagliptiiniryhmässä 8,4 % ja lumeryhmässä 7,2 %. Vildagliptiiniä saaneilla potilailla ei esiintynyt painonnousua (+0,2 kg). Lumelääkettä saaneilla esiintyi painonlaskua (-0,7 kg).

Toiseen 24 viikon pituiseen tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli pidemmälle edennyt tyypin 2 diabetes ja joiden hoitotasapaino oli riittämätön, kun käytössä oli insuliini (lyhytvaikutteinen ja pidempivaikutteinen, keskimääräinen insuliiniannos 80 ky/vrk). Kun vildagliptiini (50 mg kahdesti vuorokaudessa) lisättiin insuliinihoitoon, HbA1c-arvo pieneni keskimäärin tilastollisesti merkittävästi enemmän (0,5 %) kuin lumelääkkeeseen ja insuliiniin yhdistelmää käytettäessä (0,2 %). Hypoglykemian ilmaantuvuus oli vähäisempää vildagliptiiniryhmässä (22,9 %) kuin lumeryhmässä (29,6 %).

52 viikkoa kestänyt, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus suoritettiin arvioimaan vildagliptiinihoidon (50 mg 2 kertaa vuorokaudessa) (N=128) vaikutusta vasemman kammion

ejektiofraktioon lumelääkkeeseen (N=126) verrattuna tyypin 2 diabetespotilailla, jotka sairastivat sydämen kongestiivista vajaatoimintaa (NYHA-luokka I-III). Vildagliptiinihoitoon ei liittynyt vasemman kammion toiminnan muutoksia tai jo olemassa olevan sydämen kongestiivisen vajaatoiminnan pahenemista. Todennetut sydän- ja verisuonitapahtumat olivat kaiken kaikkiaan tasapainossa. Sydäntapahtumia oli enemmän vildagliptiinihoitoa saaneilla NYHA-luokan III potilailla verrattuna plaseboon. Lähtötilanteessa oli kuitenkin hieman epätasapainoa sydän- ja verisuonitautiriskien osalta plasebon eduksi, ja koska tapahtumien lukumäärä oli pieni, vankkoja johtopäätöksiä ei voi tehdä. Vildagliptiini laski merkittävästi HbA1c-arvoa verrattuna plaseboon viikolla 16 (erotus 0,6 %) keskimääräisen lähtötason arvon ollessa 7,8 %. NYHA-luokan III alaryhmässä HbA1c-arvon lasku oli vähäisempää plaseboryhmään verrattuna (ero 0,3 %), mutta johtopäätöstä rajoittaa potilaiden pieni lukumäärä (n=44). Hypoglykemian esiintyvyys tutkimuksen koko aineistossa oli 4,7 % vildagliptiini-ryhmässä ja 5,6 % plaseboryhmässä.

#### *Sydän- ja verisuonitapahtumien riski*

Meta-analysissä, jossa riippumattomasti ja prospektiivisesti todennettuja sydän- ja verisuonitapahtumia tarkasteltiin 37:ssä osin yli 2 vuotta kestäneissä faasi III ja IV kliinisissä tutkimuksissa koskien monoterapiaa ja kombinaatioterapiaa (keskimääräinen altistuminen vildagliptiinille oli 50 viikkoa ja verrokkivalmisteille 49 viikkoa), vildagliptiinihoitoon ei liittynyt suurentunutta sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä verrattuna vertailuhoitoihin. Yhdistetty päätetapahtuma, todennetut merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat (MACE, major adverse cardiovascular events) mukaanlukien akuutti sydäninfarkti, aivohalvaus tai kardiovaskulaarinen kuolema, oli samanlainen vildagliptiinillä ja yhdistetyillä aktiivi- ja plaseboverrokeilla [Mantel–Haenszel riskisuhde (M-H RR) 0,82 (95% luottamusväli 0,61–1,11)]. Merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumia ilmeni 83 potilaalla 9 599:stä vildagliptiinillä hoidetusta potilaasta (0,86 %) ja 85 potilaalla 7 102:sta (1,20 %) verrokkilääkkeellä hoidetusta potilaasta. Arvioitaessa kutakin MACEosatekijää erikseen ei havaittu yhdelläkään niistä lisääntyneitä riskiä (samanlainen M-H RR). Vahvistettuja sydämen vajaatoimintatapauksia, mukaan luettuna sairaanhoitoa vaativat sydämen vajaatoimintatapahtumat ja uudet sydämen vajaatoimintatapahtumat, raportoitiin 41:llä (0,43 %) vildagliptiinillä hoidetulla potilaalla ja 32:lla (0,45 %) verrokkilääkkeellä hoidetulla potilaalla, joilla M-H RR oli 1,08 (95 % luottamusväli 0,68–1,70).

#### **Taulukko 8 Vildagliptiinin tehoa koskevat keskeiset tulokset lumelääkekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa sekä lisälääkityksenä yhdistelmähoitotutkimuksissa (ensisijainen teho ITT-väestössä)**

<b>Lumelääkekontrolloidut monoterapiatutkimukset</b>	<b>HbA1c-arvon keskimääräinen lähtöarvo</b>	<b>HbA1c-arvon keskimääräinen muutos lähtöarvosta (%) viikolla 24</b>	<b>HbA1c-arvon lumelääke korjattu keskimääräinen muutos (%) viikolla 24 hoitoa (luottamusväli 95 %)</b>
Tutkimus 2301: Vildagliptiini 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Tutkimus 2384: Vildagliptiini 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
* p< 0,05 vs. lumelääke			
<b>Lisälääkitys/ yhdistelmähoitotutkimukset</b>			
Vildagliptiini 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa + metformiini (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Vildagliptiini 50 mg vuorokaudessa + glimepiridi (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptiini 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa + pioglitatsoni (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)

Vildagliptiini 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa + metformiini + glimepiridi (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p< 0,05 vs. lumelääke + vertailuvalmiste			

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset vildagliptiinin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa tyyppin 2 diabetes mellituksessa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Paastotilassa suun kautta annettu vildagliptiini imeytyy nopeasti ja plasman huippupitoisuus havaitaan 1,7 tunnin kuluttua. Ruoka viivästyttää plasman huippupitoisuuden saavuttamista hieman 2,5 tuntiin, mutta ei muuta kokonaisaltistusta (AUC). Vildagliptiinin antaminen ruoan yhteydessä johti huippupitoisuuden (C<sub>max</sub>) pienenemiseen (19 %). Muutoksen suuruus ei kuitenkaan ole kliinisesti merkittävä, joten Vildagliptin Krka voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 85 %.

### Jakautuminen

Vildagliptiini sitoutuu plasman proteiineihin heikosti (9,3 %) ja jakautuu tasaisesti plasmaan ja veren punasoluihin. Laskimoon annetun vildagliptiinin keskimääräinen jakautumistilavuus on vakaassa tilassa (V<sub>ss</sub>) 71 litraa, mikä viittaa ekstrasvaskulaariseen jakautumiseen.

### Biotransformaatio

Metabolia on ihmisessä vildagliptiinin pääasiallinen eliminaatioreitti ja sen osuus eliminaatiosta on 69 % annoksesta. Pääasiallinen metaboliitti (LAY 151, 57 % annoksesta) on farmakologisesti inaktiivinen ja syano-osan hydrolyysituote. Seuraavat merkittävät ovat glukuronidi (BQS867) ja amidihydrolyysituotteet (4 % annoksesta). In vitro-tiedot ihmisen munuaisten mikrosomitutkimuksista viittaavat siihen, että munuaiset saattavat olla yksi tärkeimmistä elimistä, jotka osallistuvat vildagliptiinin hydrolysoitumiseen pääasialliseksi metaboliitiksi LAY151:ksi. DPP-4 osallistuu osittain vildagliptiinin hydrolyysiin in vivo -tutkimuksen perusteella, jossa käytettiin rottia, joilla oli DPP-4:n puutos. Vildagliptiini ei metaboloitu mitattavissa määrin CYP 450-entsyymien kautta. Sen vuoksi CYP 450-estäjien ja/tai -induktoreiden ei odoteta vaikuttavan vildagliptiinin metaboliseen puhdistumaan. In vitro -tutkimukset osoittivat, ettei vildagliptiini estä/indusoi CYP 450-entsyymejä. Vildagliptiini ei sen vuoksi todennäköisesti vaikuta CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eikä CYP 3A4/5 -entsyymien kautta metaboloituvien samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden metaboliseen puhdistumaan.

### Eliminaatio

Niellystä [<sup>14</sup>C]-leimatusta vildagliptiinistä noin 85 % erittyi virtsaan ja 15 % ulosteisiin. Muuttumattomana virtsaan erittyneen vildagliptiinin osuus oli 23 % niellystä annoksesta. Kun vildagliptiinia annettiin terveille koehenkilöille laskimoon, vildagliptiinin kokonaispuhdistuma plasmasta oli 41 l/h ja munuaispuhdistuma 13 l/h. Laskimoon annetun vildagliptiinin eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika on noin 2 tuntia ja suun kautta annetun noin 3 tuntia.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Vildagliptiinin huippupitoisuus (C<sub>max</sub>) ja altistus (AUC) suurenevät terapeuttisilla annoksilla suunnilleen samana pylvässä suhteessa annokseen.

### Ominaisuudet tietyissä potilasryhmissä

#### Sukupuoli

Vildagliptiin farmakokinetikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja terveiden eri-ikäisten ja erilaisen painoindexin omaavien mies- ja naiskoehenkilöiden välillä. Sukupuoli ei vaikuta vildagliptiinin aikaan saamaan DPP-4:n estymiseen.

#### Iäkkäät henkilöt

Terveiden, iäkkäiden koehenkilöiden ( $\geq 70$ -vuotiaita) altistus vildagliptiinille (100 mg kerran vuorokaudessa) oli 32 % suurempi kuin nuorten, ja plasman huippupitoisuus suureni 18 % verrattuna nuoriin, terveisiin koehenkilöihin (18–40-vuotiaisiin). Näiden muutosten ei kuitenkaan katsota olevan kliinisesti merkityksellisiä. Ikä ei vaikuta vildagliptiinin aikaan saamaan DPP-4:n estymiseen.

#### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta vildagliptiinin farmakokinetikkaan tutkittiin Child-Pugh-pisteiden perusteella lievää, keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (lievää vajaatoimintaa sairastavien 6 pisteestä vaikeaa vajaatoimintaa sairastavien 12 pisteeseen) verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien altistus pieneni (lievää vajaatoimintaa sairastavien 20 % ja keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavien 8 %) vildagliptiinikerta-annoksen jälkeen, kun taas vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien altistus suureni 22 %. Suurin muutos (suureneminen tai pieneminen) vildagliptiini-altistuksessa oli ~30 %, jonka ei katsota olevan kliinisesti merkitsevää. Maksasairauden vaikeusasteen ja vildagliptiinialtistuksen muutosten välillä ei ollut korrelaatiota.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Moniannoksinen, avoin tutkimus tehtiin arvioimaan vildagliptiinin farmakokinetikkaa alhaisemmalla annoksella (50 mg kerran vuorokaudessa) kreatiniinipuhdistuman mukaan määriteltynä eriasteista kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (lievä: 50 - < 80 ml/min, kohtalainen: 30 - < 50 ml/min, vaikea: < 30 ml/min) verrattuna normaaleihin terveisiin verrokkeihin.

Vildagliptiinin systeeminen altistus (AUC-arvo) nousi normaaleihin terveisiin verrokkeihin verrattuna keskimäärin 1,4-kertaiseksi niillä potilailla, joilla oli lievä, 1,7-kertaiseksi potilailla, joilla oli kohtalainen ja vastaavasti 2-kertaiseksi potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta. Metaboliittien LAY151 ja BQS867 AUC-arvot nousivat keskimäärin 1,5-kertaiseksi potilailla, joilla oli lievä, 3-kertaiseksi potilailla, joilla oli kohtalainen ja vastaavasti 7-kertaiseksi potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta. Rajoitettu kokemus loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavien potilaiden hoidossa viittaa siihen, että vildagliptiinialtistus on samankaltainen näillä potilailla kuin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. LAY151 -pitoisuus oli noin 2-3-kertaa korkeampi kuin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Vildagliptiinin poistuma hemodialyysissä oli rajallinen (3 % 3-4 tunnin hemodialyysijakson aikana 4 tuntia annostelun jälkeen).

#### Etniset ryhmät

Saatavissa olevat vähäiset tiedot viittaavat siihen, että rodulla ei ole merkittävää vaikutusta vildagliptiinin farmakokinetikkaan.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Koirilla havaittiin sydämensisäisten impulssien johtumisen viivästymistä vaikutuksettomannoksen ollessa 15 mg/kg (7-kertainen ihmisen altistukseen nähden  $C_{max}$ :n perusteella).

Hiiressä ja rotilla havaittiin alveolaaristen vaahtomaisten makrofagien kertymistä keuhkoihin. Vaikutukseton annos rotille oli 25 mg/kg (5-kertainen ihmisen annostukseen nähden AUC-arvon perusteella) ja hiirille 750 mg/kg (142-kertainen ihmisen altistukseen nähden).

Koirilla havaittiin ruoansulatuselimistön oireita, etenkin ulosteiden pehmenemistä, limaisia ulosteita, ripulia ja suurempien annosten yhteydessä verta ulosteissa. Vaikutuksetonta annosta ei tutkittu.



Vildagliptiini ei ollut mutageeninen tavanomaisissa genotoksisuutta selvittäneissä in vitro ja in vivo tutkimuksissa.

Hedelmällisyyttä ja alkion varhaisvaiheen kehitystä selvittäneissä rottatutkimuksissa ei tullut esiin näyttöä vildagliptiinin aiheuttamasta hedelmällisyyden, lisääntymiskyvyn tai alkion varhaiskehityksen heikkenemisestä. Alkio- ja sikiötoksisuutta arvioitiin rotilla ja kaniineilla. Rotilla havaittiin aaltomaisten kylkiluumuutosten esiintyvyyden lisääntyneen emon ruumiinpainoparametrien pienenemisen yhteydessä vaikutuksettoman annoksen ollessa 75 mg/kg (10-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Kaniineilla havaittiin kehitysviiveisiin viittaavia sikiön painon alenemisiä ja luuston muutoksia vain emon vaikean toksisuuden yhteydessä vaikutuksettoman annoksen ollessa 50 mg/kg (9-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Pre- ja postnataalista kehitystä selvittävä tutkimus tehtiin rotilla. Löydöksiä todettiin vain annoksilla  $\geq 150$  mg/kg esiintyneen emon toksisuuden yhteydessä, ja niitä olivat painon aleneminen ja ensimmäisen sukupolven jälkeläisten motoristen toimintojen heikkeneminen.

Kahden vuoden mittaisessa, rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa käytettiin enintään 900 mg/kg annoksia suun kautta (noin 200 kertaa ihmiselle suurimmilla suositelluilla annoksilla aiheutuva altistus). Vildagliptiinista johtuvaa kasvainten esiintyvyyden lisääntymistä ei havaittu. Toinen kahden vuoden mittainen karsinogeenisuustutkimus tehtiin hiirillä ja siinä käytettiin suun kautta annettavia annoksia, jotka olivat enintään 1 000 mg/kg. Rintarauhasen adenokarsinooman esiintyvyyden havaittiin lisääntyneen vaikutuksettoman annoksen ollessa 500 mg/kg (59-kertainen 19 ihmisen altistukseen nähden) ja hemangiosarkooman esiintyvyyden havaittiin lisääntyneen vaikutuksettoman annoksen ollessa 100 mg/kg (16-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Näiden kasvainten esiintyvyyden lisääntymisen hiirillä ei katsota muodostavan merkitsevää riskiä ihmiselle, koska vildagliptiini ja sen pääasiallinen metaboliitti eivät ole genotoksisia, kasvaimia esiintyi vain yhdellä lajilla ja koska kasvaimia havaittiin vain suurilla systeemisillä altistussuhteilla.

Cynomolgus-apinoilla tehdyssä 13 viikon mittaisessa toksisuustutkimuksessa todettiin iholeesioita annoksilla  $\geq 5$  mg/kg/vrk. Niitä esiintyi johdonmukaisesti ääreisosissa (käsissä, jaloissa, korvissa ja hännässä). Annoksella 5 mg/kg/vrk (vastaa suunnilleen ihmisen altistusta 100 mg:n annoksella) havaittiin vain rakkuloita. Ne korjaantuivat hoidon jatkamisesta huolimatta eikä niihin liittynyt histopatologisia poikkeavuuksia. Ihon hilseilyä ja kuoriutumista, rupia ja hännän haavaumia, jotka korreloivat histopatologisten muutosten kanssa, havaittiin annoksilla  $\geq 20$  mg/kg/vrk (noin kolminkertainen altistus ihmisen altistukseen 100 mg:n annoksilla). Hännän nekroottisia leesioita havaittiin annoksella  $\geq 80$  mg/kg/vrk. Annoksella 160 mg/kg/vrk hoidettujen apinoiden iholeesiot eivät korjautuneet 4 viikon lääkkeettömän jakson aikana.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli (E421)  
Hydroksipropyyliselluloosa, (tyyppi EF), 300 – 600 mPas  
Hydroksipropyyliselluloosa, matalasubstituutioasteinen  
Selluloosa, mikrokiteinen (tyyppi 112)  
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Natriumstearyyllifumaraatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaus (OPA/Alu/PVC//Alu foil): 14, 28, 30, 56, 60, 90, 100, 112 ja 180 tablettia, rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MTnr: 50 mg 34593

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.2.2018