

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Melkart 50 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține vildagliptină 50 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză 119,59 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 8,0 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Vildagliptina este indicat în tratamentul diabetului de tip 2 la adulți.

În monoterapie:

- la pacienți cu control inadecvat numai prin regim alimentar și exerciții și pentru care metformina nu este recomandată datorită contraindicațiilor sau intoleranței.

Ca terapie orală duală, în asociere cu:

- metformină, la pacienții cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de metformină în monoterapie,
- o sulfoniluree, la pacienții cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de sulfoniluree și pentru care tratamentul cu metformină este nerecomandabil din cauza contraindicațiilor sau intoleranței,
- o tiazolidindionă, la pacienții cu control glicemic insuficient și la care este indicată utilizarea unei tiazolidindione.

Ca terapie orală triplă, în asociere cu:

- o sulfoniluree și metformină când exercițiile fizice împreună cu tratamentul dual cu aceste medicamente nu asigură un control glicemic adecvat.

Vildagliptina este, de asemenea, indicată pentru administrarea în asociere cu o doză permanentă de insulină (cu sau fără metformină) când regimul alimentar și exercițiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

## Doze

### Adulți

Când se utilizează în monoterapie, în asociere cu metformină, în combinație cu tiazolidindionă, în combinație cu metformină și o sulfoniluree sau în combinație cu insulină (cu sau fără metformină), doza zilnică recomandată de vildagliptină este de 100 mg, administrată ca o doză de 50 mg dimineața și o doză de 50 mg seara.

Când se utilizează în dublă asociere cu o sulfoniluree, doza recomandată de vildagliptină este de 50 mg administrată o dată pe zi dimineața. La această populație de pacienți, doza zilnică de vildagliptină de 100 mg nu s-a dovedit mai eficace decât doza de vildagliptină de 50 mg administrată o dată pe zi.

Atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

Nu se recomandă doze mai mari de 100 mg.

În cazul în care se omite o doză de Melkart, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea vildagliptinei ca tratament oral triplu în asociere cu metformină și o tiazolidindionă.

### Informații suplimentare privind populațiile speciale

#### *Vârstnici (≥ 65 ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi și pct. 5.1 și 5.2).

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei ≥ 50 ml/minut). La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST), doza recomandată de Melkart este de 50 mg administrată o dată pe zi (vezi și pct. 4.4, 5.1. și 5.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Melkart nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pretratament ale alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST) > 3x limita superioară a valorii normale (LSVN) (vezi și pct. 4.4 și 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Melkart nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani). Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi și pct. 5.1).

### Mod de administrare

Administrare orală.

Melkart poate fi administrat împreună cu sau fără alimente (vezi și pct. 5.2).

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre componentele enumerate la pct. 6.1.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Generalități

Melkart nu este un substitut al insulinei la pacienții dependenți de insulină. Melkart nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

### Insuficiență renală

Există experiență limitată în rândul pacienților cu BRST care efectuează hemodializă. Prin urmare, Melkart trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi și pct. 4.2, 5.1 și 5.2).

### Insuficiență hepatică

Melkart nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pretratament ale ALT sau AST > 3x LSVN (vezi și pct. 4.2 și 5.2).

### Monitorizarea enzimelor hepatice

Au fost raportate rare cazuri de disfuncție hepatică (inclusiv hepatită). În aceste cazuri, pacienții au fost, în general, asimptomatici, fără sechele clinice și valorile testelor funcției hepatice au revenit la normal după întreruperea tratamentului. Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu Melkart pentru a cunoaște valorile inițiale ale pacienților. În timpul tratamentului cu Melkart funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei luni în primul an și periodic după aceea. Pacienții care dezvoltă valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizați printr-o a doua evaluare a funcției hepatice pentru a confirma rezultatul și trebuie monitorizați ulterior prin teste frecvente ale funcției hepatice până la revenirea la normal a valorii(lor) crescute. În cazul în care persistă o creștere a valorilor AST sau ALT de 3x LSVN sau mai mare, se recomandă întreruperea tratamentului cu Melkart.

Pacienții care dezvoltă icter sau alte semne sugestive de disfuncție hepatică trebuie să întrerupă administrarea Melkart.

După renunțarea la tratamentul cu Melkart și normalizarea valorilor testelor funcției hepatice, tratamentul cu Melkart nu trebuie reinițiat.

### Insuficiență cardiacă

Un studiu clinic cu vildagliptină la pacienți din cadrul New York Heart Association (NYHA), cu clasa funcțională I-III, a evidențiat faptul că tratamentul cu vildagliptină nu a fost asociat cu modificarea funcției ventriculului stâng sau cu agravarea insuficienței cardiace congestive preexistente (ICC) comparativ cu placebo. Experiența clinică la pacienții cu clasa funcțională NYHA III tratați cu vildagliptină este încă limitată, iar rezultatele sunt neconcludente (vezi pct. 5.1).

Nu există experiență privind utilizarea de vildagliptină în cadrul studiilor clinice la pacienți cu clasa funcțională NYHA IV și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acești pacienți.

### Boli cutanate

În cadrul studiilor non-clinice toxicologice, la nivelul extremităților maimuțelor, s-a raportat apariția de leziuni cutanate, incluzând pustule și ulceratii (vezi pct. 5.3). Deși nu a fost observată o incidență crescută a leziunilor cutanate în studiile clinice, există experiență limitată la pacienții cu complicații cutanate diabetice. Cu toate acestea, au existat raportări după punerea pe piață privind apariția leziunilor cutanate buloase și exfoliative. Astfel, în conduita de îngrijire a pacientului cu diabet zaharat, se recomandă menținerea monitorizării bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulceratia.

### Pancreatită acută

Administrarea de vildagliptină a fost asociată cu riscul apariției pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute.

Dacă se suspectează pancreatita, tratamentul cu vildagliptină trebuie întrerupt; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, tratamentul cu vildagliptină nu trebuie reluat. Trebuie acordată atenție pacienților cu antecedente de pancreatită acută.

### Hipoglicemie

Se cunoaște că administrarea de sulfoniluree cauzează hipoglicemie. La pacienții cărora li se administrează vildagliptină în asociere cu o sulfoniluree poate exista riscul apariției hipoglicemiei. Prin urmare, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

## Excipienți

Comprimatele conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Comprimatele conțin sodiu. Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe unitate de dozaj, astfel că se poate spune, în esență, "fără sodiu".

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Vildagliptina are un potențial mic de interacțiuni cu medicamentele administrate concomitent. Deoarece vildagliptina nu este un substrat enzimatic al citocromului P (CYP) 450 și nu inhibă sau induce enzimele CYP 450, nu este probabilă interacțiunea acestuia cu substanțe active care sunt substraturi, inhibitori sau inductori ai acestor enzime.

### Asocierea cu pioglitazonă, metformină și gliburidă

Rezultatele studiilor efectuate asupra acestor antidiabetice cu administrare orală nu au indicat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic.

### Digoxină (substrat Pgp), warfarină (substrat CYP2C9)

Studiile clinice efectuate la subiecți sănătoși nu au indicat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, acest lucru nu a fost stabilit în rândul populației țintă.

### Asocierea cu amlodipină, ramipril, valsartan sau simvastatină

La subiecți sănătoși, au fost efectuate studii privind interacțiunile cu alte medicamente, cu amlodipină, ramipril, valsartan și simvastatină. În aceste studii, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic în urma administrării concomitente cu vildagliptină.

### Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA

Poate apărea un risc crescut de apariție a angioedemului la pacienții care utilizează concomitent inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.8).

Similar altor medicamente antidiabetice cu administrare orală, efectul hipoglicemic al vildagliptinei poate fi redus de anumite substanțe active, incluzând tiazide, corticosteroizi, medicamente tiroidiene și simpatomimetice.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea vildagliptinei la femeile gravide. Studiile la animal au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Datorită lipsei de date la om, Melkart nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă vildagliptina se excretă în laptele uman. Studiile la animal au indicat excreția vildagliptinei în lapte. Melkart nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii pentru Melkart privind efectul asupra fertilității la om (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă amețală, ca reacție adversă, trebuie să evite conducerea de vehicule sau folosirea de utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Datele privind siguranța au fost obținute de la un total de 3784 pacienți expuși la vildagliptină în doză zilnică de 50 mg (o dată pe zi) sau de 100 mg (50 mg de două ori pe zi sau 100 mg o dată pe zi), în 5 studii controlate cu o durată de minim 12 săptămâni. Din acești pacienți, la 2264 pacienți s-a administrat vildagliptină ca monoterapie și la 1520 pacienți s-a administrat vildagliptină în asociere cu un alt medicament. 2682 pacienți au fost tratați cu vildagliptină 100 mg zilnic (fie 50 mg de două ori pe zi, fie 100 mg o dată pe zi) și 1102 pacienți au fost tratați cu vildagliptină 50 mg o dată pe zi.

Majoritatea reacțiilor adverse în cadrul acestor studii au fost ușoare și trecătoare și nu au necesitat întreruperea tratamentului. Nu s-a constatat nicio asociere între reacțiile adverse și vârstă, etnie, durata de expunere sau doza zilnică.

S-au raportat rare cazuri de disfuncție hepatică (inclusiv hepatită). În aceste cazuri, pacienții au fost, în general, asimptomatici, fără sechele clinice și funcția hepatică a revenit la normal după întreruperea tratamentului. În datele din studiile de monoterapie controlată și terapie adăugată cu durata de până la 24 săptămâni, incidența creșterii valorii ALT sau AST  $\geq 3 \times$  LSVN (clasificată ca prezentă la cel puțin 2 măsurători succesive sau la vizita finală din timpul tratamentului) a fost 0,2%, 0,3% și 0,2% pentru vildagliptin 50 mg o dată pe zi, vildagliptină 50 mg de două ori pe zi, respectiv toți comparatorii. Aceste creșteri ale valorilor transaminazelor au fost, în general, asimptomatice, non-progresive ca natură și neasociate cu colestază sau icter.

S-au raportat cazuri rare de angioedem pentru vildagliptină, într-un procent similar cu medicamentele de control. S-a raportat un procent mai mare de cazuri atunci când s-a administrat vildagliptină în asociere cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitor ECA). Majoritatea evenimentelor au fost ușoare în severitate și au dispărut prin continuarea tratamentului cu vildagliptină.

### Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat vildagliptină în cadrul studiilor dublu-orb în monoterapie și tratament adjuvant sunt enumerate mai jos, pentru fiecare indicație, pe clase de aparate, sisteme și organe și după frecvența absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

### Asocierea cu metformină

**Tabel nr. 1 – Reacții adverse raportate la pacienții cărora li s-a administrat vildagliptină 100 mg zilnic în asociere cu metformină, în cadrul studiilor dublu-orb (N = 208)**

Clasă de organe	Frecvență	Reacții adverse
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Frecvent	Hipoglicemie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Frecvent	Tremor
	Frecvent	Cefalee
	Frecvent	Amețeală
	Mai puțin frecvent	Oboseală
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Frecvent	Greață

### *Descrierea reacțiilor adverse selectate*

În studiile clinice controlate efectuate cu terapia asociată vildagliptină 100 mg zilnic + metformină, nu s-a raportat întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse nici în grupul de tratament cu vildagliptină 100 mg zilnic + metformină, nici în grupul de tratament placebo + metformină.

În studiile clinice, incidența hipoglicemiei a fost frecventă la pacienții tratați cu vildagliptină 100 mg zilnic administrat în asociere cu metformină (1%) și mai puțin frecventă la pacienții cărora li s-a administrat placebo + metformină (0,4%). Nu s-au raportat evenimente hipoglicemice severe în grupurile tratate cu vildagliptină.

În studiile clinice, nu s-a modificat greutatea față de valoarea inițială atunci când s-a adăugat vildagliptină 100 mg zilnic la metformină (+0,2 kg și -1,0 kg pentru vildagliptină, respectiv placebo).

Studiile clinice cu durata de peste 2 ani nu au evidențiat semnale suplimentare privind siguranța sau riscuri neprevăzute când administrarea de vildagliptină s-a adăugat administrării de metformină.

#### Asocierea cu o sulfonilureea

**Tabel nr. 2 - Reacții adverse raportate la pacienții cărora li s-a administrat vildagliptină 50 mg zilnic în asociere cu sulfoniluree, în cadrul studiilor dublu-orb (N = 170)**

Clasă de organe	Frecvență	Reacții adverse
<b>Infecții și infestări</b>	Foarte rare	Nazofaringită
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Frecvent	Hipoglicemie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Frecvent	Tremor
	Frecvent	Cefalee
	Frecvent	Amețeală
	Frecvent	Astenie
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Mai puțin frecvent	Constipație

#### *Descrierea reacțiilor adverse selectate*

În studiile clinice controlate efectuate cu terapie asociată vildagliptină 50 mg + o sulfoniluree, incidența totală a ieșirilor din studii datorate reacțiilor adverse a fost 0,6% în grupul de tratament cu vildagliptină 50 mg + sulfoniluree, comparativ cu 0% în grupul de tratament cu placebo + sulfoniluree.

În studiile clinice, atunci când s-a adăugat vildagliptină 50 mg o dată pe zi la glimepiridă, incidența hipoglicemiei a fost 1,2%, comparativ cu 0,6% pentru placebo + glimepirid. Nu s-au raportat evenimente hipoglicemice severe în grupurile tratate cu vildagliptină.

În studiile clinice, nu s-a modificat greutatea față de valoarea inițială atunci când s-a adăugat vildagliptină 50 mg zilnic la glimepiridă (-0,1 kg și -0,4 kg pentru vildagliptină, respectiv placebo).

#### Asocierea cu o tiazolidindionă

**Tabel nr. 3 - Reacții adverse raportate la pacienții care au utilizat vildagliptină 100 mg zilnic în asociere cu tiazolidindionă, în cadrul studiilor dublu-orb (N = 158)**

Clasă de organe	Frecvență	Reacții adverse
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Frecvent	Creștere în greutate
	Mai puțin frecvente	Hipoglicemie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Mai puțin frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Astenie
<b>Tulburări vasculare</b>	Frecvent	Edem periferic

#### *Descrierea reacțiilor adverse selectate*

În studiile clinice controlate efectuate cu terapia asociată vildagliptină 100 mg zilnic + o tiazolidindionă, nu s-au raportat ieșiri din studii datorate reacțiilor adverse nici în grupul de tratament vildagliptină 100 mg zilnic + tiazolidindionă, nici în grupul de tratament placebo + tiazolidindionă.

În studiile clinice, incidența hipoglicemiei a fost mai puțin frecventă la pacienții tratați cu vildagliptină

+ pioglitazonă (0,6%), dar frecventă la pacienții tratați cu placebo + pioglitazonă (1,9%). Nu s-au raportat evenimente hipoglicemice severe în grupurile tratate cu vildagliptină.

În studiul adjuvant efectuat cu pioglitazonă, creșterile absolute ale greutății pentru placebo și vildagliptină 100 mg zilnic au fost de 1,4, respectiv de 2,7 kg.

Incidența edemului periferic atunci când s-a adăugat vildagliptină 100 mg zilnic la doza maximă de fond de pioglitazonă (45 mg o dată pe zi) a fost 7,0%, comparativ cu 2,5% pentru tratamentul de fond cu pioglitazonă în monoterapie.

#### Monoterapie

**Tabel nr. 4 - Reacții adverse raportate la pacienții cărora li s-a administrat vildagliptină 100 mg zilnic ca monoterapie în cadrul studiilor dublu-orb (N = 1855)**

Clasă de organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte rare	Infecție a căilor respiratorii superioare
	Foarte rare	Nazofaringită
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	Hipoglicemie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeală
	Mai puțin frecvente	Cefalee
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Edem periferic
Tulburări gastro-intestinale	Mai puțin frecvente	Constipație
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Artralgie

#### *Descrierea reacțiilor adverse selectate*

Suplimentar, în studiile controlate efectuate cu vildagliptină în monoterapie, incidența totală a ieșirilor datorită reacțiilor adverse nu a fost mai mare la pacienții tratați cu vildagliptină în doze de 100 mg zilnic (0,3%), comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (0,6%) sau comparatori (0,5%).

În cadrul studiilor controlate comparative efectuate cu tratament în monoterapie, hipoglicemia a fost mai puțin frecventă, raportată la 0,4% (7 din 1855) din pacienții tratați cu vildagliptină 100 mg zilnic, față de 0,2% (2 din 1082) din pacienții aflați în grupurile tratate cu un comparator activ sau placebo, fără a se semnala evenimente grave sau severe.

În studiile clinice, nu s-a modificat greutatea față de valoarea inițială atunci când s-a administrat vildagliptină 100 mg zilnic în monoterapie (-0,3 kg și -1,3 kg pentru vildagliptină, respectiv placebo).

Studiile clinice cu durata de până la 2 ani nu au evidențiat semnale suplimentare privind siguranța sau riscuri neprevăzute la administrarea de vildagliptină în monoterapie.

#### Asocierea cu metformină și o sulfoniluree

**Tabel nr. 5 - Reacții adverse raportate la pacienții cărora li s-a administrat vildagliptină 50 mg de două ori pe zi în asociere cu metformină și o sulfoniluree (N = 157)**

Clasă de organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvent	Hipoglicemie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvent	Amețeală
	Frecvent	Tremur
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvent	Hiperhidroză
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvent	Astenie

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Nu au existat pacienți care să se fi retras din cadrul studiului din cauza reacțiilor adverse raportate în cadrul grupului în care s-a administrat tratament cu vildagliptină + metformină + glimepiridă comparativ cu 0,6% în cadrul grupului în care s-a utilizat tratament cu placebo + metformină + glimepiridă.

Incidența hipoglicemiei a fost frecventă în ambele grupuri de tratament (5,1% pentru grupul în care s-a administrat vildagliptină + metformină + glimepiridă comparativ cu 1,9% pentru grupul în care s-a utilizat placebo + metformină + glimepiridă).

A fost raportat un eveniment hipoglicemic sever în grupul în cadrul căruia s-a administrat vildagliptină.

La finalul studiului, efectul asupra greutateii corporale medii a fost neutru (+0,6 kg în cadrul grupului în care s-a administrat vildagliptină și -0,1 kg în grupul în care s-a utilizat placebo).

#### Asocierea cu insulină

**Tabel nr. 6 - Reacții adverse raportate la pacienții cărora li s-a administrat vildagliptină 100 mg zilnic în asociere cu insulina (cu sau fara metformină), în cadrul studiilor dublu-orb (N = 371)**

Clasă de organe	Frecvență	Reacții adverse
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Frecvent	Valori scăzute ale glicemiei
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Frecvent	Cefalee
	Frecvent	Frisoane
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	Frecvent	Greață
	Frecvent	Boală de reflux gastro-esofagian
	Mai puțin frecvente	Diaree
	Mai puțin frecvente	Flatulență

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

În cadrul studiilor clinice controlate în care s-a utilizat vildagliptină 50 mg de două ori pe zi în asociere cu insulină, cu sau fără administrarea concomitentă de metformină, incidența totală a retragerilor din cauza reacțiilor adverse a fost de 0,3% în cadrul grupului în care s-a administrat tratament cu vildagliptină și nu au existat retrageri în cadrul grupului în care s-a utilizat placebo.

Incidența hipoglicemiei a fost similară în ambele grupuri de tratament (14,0% pentru grupul în care s-a administrat vildagliptină comparativ cu 16,4% pentru grupul în care s-a utilizat placebo). Doi pacienți au raportat evenimente hipoglicemice severe în grupul în cadrul căruia s-a administrat vildagliptină și șase pacienți în grupul în care s-a utilizat placebo.

La finalul studiului, efectul asupra greutateii corporale medii a fost neutru (+0,6 kg modificare față de valoarea inițială în cadrul grupului în care s-a administrat vildagliptină și fără modificare a greutateii corporale în cadrul grupului în care s-a utilizat placebo).

#### Experiența după punerea pe piață

**Tabel nr. 7 – Reacții adverse după punerea pe piață**

Clasă de organe	Frecvență	Reacții adverse
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Mai puțin frecvente	Pancreatită
<b>Tulburări hepato-biliare</b>	Necunoscută	Hepatită (reversibilă după oprirea administrării medicamentului)
	Necunoscută	Valori anormale ale valorilor funcției hepatice (reversibilă după oprirea administrării medicamentului)
<b>Tulburări musculo-scheletice</b>	Necunoscută	Mialgie



<b>și ale țesutului conjunctiv</b>		
	Necunoscută	Urticarie
<b>Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Necunoscută	Leziuni cutanate exoliative și buloase, inclusiv pemfigoid bulos

#### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România: Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

Informații privind supradozajul cu vildagliptină sunt limitate.

##### Simptome

Informațiile privind simptomele probabile ale supradozajului au fost preluate dintr-un studiu de tolerabilitate la doze crescute realizat la subiecți sănătoși cărora li s-a administrat vildagliptină timp de 10 zile. La doze de 400 mg, au existat trei cazuri de dureri musculare și cazuri individuale de parestezie ușoară și trecătoare, febră, edem și o creștere temporară a valorilor lipazei. La doze de 600 mg, un subiect a prezentat edem la picioare și mâini și creșteri ale valorilor creatin-fosfokinazei (CPK), aspartat-aminotransferazei (AST), proteinei C-reactive (PCR) și ale valorilor mioglobinei. Alți trei subiecți au prezentat edem la nivelul picioarelor, cu parestezie în două cazuri. Toate simptomele și valorile anormale ale analizelor de laborator au dispărut fără tratament după întreruperea medicamentului din cadrul studiului.

##### Tratament

În cazul unui supradozaj se recomandă tratament de susținere. Vildagliptina nu poate fi eliminată prin hemodializă. Cu toate acestea, principalul metabolit rezultat prin hidroliză (LAY 151) poate fi eliminat prin hemodializă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului, inhibitori ai dipeptidil-peptidazei 4 (DPP-4), codul ATC: A10BH02

Vildagliptina, membru al clasei de potențatori ai celulelor insulare, este un inhibitor puternic și selectiv al DPP-4.

##### Mecanism de acțiune

Administrarea de vildagliptină conduce la o inhibare rapidă și completă a activității DPP-4, determinând valori endogene crescute *à jeun* și postprandiale ale hormonilor de tip incretin GLP-1 („glucagon-like peptide 1”, peptidă de tipul glucagonului 1) și GIP („glucose-dependent insulinotropic polypeptide”, polipeptidă insulinotropă dependentă de glucoză).

##### Efecte farmacodinamice

Prin creșterea valorilor endogene ale acestor hormoni de tip incretin, vildagliptina crește sensibilitatea celulelor beta la glucoză, conducând la o secreție îmbunătățită de insulină dependentă de glucoză.

Tratamentul cu vildagliptină 50-100 mg zilnic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 a îmbunătățit semnificativ marker-ii funcției celulelor beta, incluzând HOMA-β („Homeostasis Model Assessment β”, Modelul β de evaluare a homeostaziei), raportul dintre proinsulină și insulină și determinările responsivității celulelor beta în urma efectuării testului de toleranță orală cu determinări frecvente. La persoanele non-diabetice (cu valori glicemice normale), vildagliptina nu stimulează secreția de insulină și nu reduce valorile glucozei.

Prin creșterea valorilor endogene de GLP-1, vildagliptina crește sensibilitatea celulelor alfa la glucoză, determinând o mai mare secreție de glucagon adecvată glucozei.

Creșterea îmbunătățită a raportului insulină/glucagon în timpul hiperglicemiei datorită valorilor crescute ale hormonilor de tip incretin determină o scădere a producerii de glucoză hepatică *à jeun* și postprandiale, conducând la o valoare redusă a glicemiei.

În timpul tratamentului cu vildagliptină nu se observă efectul cunoscut de întârziere a golirii conținutului gastric determinat de valorile crescute de GLP-1.

#### Siguranță și eficacitate clinică

Peste 15000 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au participat la studii clinice dublu-orb, controlate cu placebo sau tratament activ, cu o durată de tratament de peste 2 ani. În cadrul acestor studii, vildagliptina a fost administrată unui număr de peste 9000 de pacienți în doze zilnice de 50 mg o dată pe zi, 50 mg de două ori pe zi sau 100 mg o dată pe zi. Peste 5000 de pacienți bărbați și peste 4000 de pacienți femei li s-a administrat vildagliptină 50 mg o dată pe zi sau 100 mg zilnic. Peste 1900 de pacienți cărora li s-a administrat vildagliptină 50 mg o dată pe zi sau 100 mg zilnic au avut vârsta  $\geq 65$  de ani. În cadrul acestor studii, vildagliptina a fost administrată ca monoterapie la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care nu mai utilizaseră medicamente sau în asociere la pacienți cu diabet necontrolat în mod adecvat de alte medicamente antidiabetice.

În general, vildagliptina a ameliorat controlul glicemic când a fost administrată ca monoterapie sau când a fost utilizată în asociere cu metformină, o sulfoniluree și o tiazolidindionă, fapt demonstrat de reducerile relevante din punct de vedere clinic ale HbA1c la sfârșitul studiului față de valoarea inițială (vezi tabelul 8).

În studiile clinice, gradul de reducere al HbA1c datorat vildagliptinei a fost mai mare la pacienții cu valoarea inițială a HbA1c mai mare.

Într-un studiu controlat dublu-orb cu durata de 52 săptămâni, vildagliptina (50 mg de două ori pe zi) a redus valoarea inițială a HbA1c cu -1% față de -1,6% în cazul metforminei (stabilită treptat la 2 g pe zi), neobținându-se non-inferioritatea statistică. Pacienții tratați cu vildagliptină au raportat incidențe semnificativ mai mici ale reacțiilor adverse gastro-intestinale, comparativ cu cei tratați cu metformină.

Într-un studiu controlat dublu-orb cu durata de 24 săptămâni, vildagliptina (50 mg de două ori pe zi) a fost comparată cu rosiglitazonă (8 mg o dată pe zi). Reducerile medii au fost de -1,20% pentru vildagliptină și de -1,48% pentru rosiglitazonă la pacienții cu o valoare medie inițială a HbA1c de 8,7%. Pacienții tratați cu rosiglitazonă au prezentat o creștere medie în greutate (+1,6 kg), în timp ce pacienții tratați cu vildagliptină nu au prezentat creșteri în greutate (-0,3 kg). Incidența edemului periferic a fost mai mică în grupul tratat cu vildagliptină, comparativ cu grupul tratat cu rosiglitazonă (2,1% comparativ cu, respectiv 4,1%).

Într-un studiu clinic cu durată de 2 ani, administrarea de vildagliptină (50 mg de două ori pe zi) a fost comparată cu administrarea de gliclazidă (până la 320 mg/zi). După doi ani, reducerea medie a valorii HbA1c a fost de -0,5% pentru vildagliptină și 0,6% pentru gliclazidă față de valoarea medie inițială HbA1c de 8,6%. Nu s-a atins non-inferioritate statistică. Vildagliptina a fost asociată cu mai puține evenimente hioglicemice (0,7%) decât gliclazida (1,7%).

Într-un studiu de 24 săptămâni, vildagliptina (50 mg de două ori pe zi) a fost comparată cu pioglitazonă (30 mg o dată pe zi) la pacienți insuficient controlați cu tratamentul cu metformină (doza

zilnică medie: 2020 mg). La pacienții cu valoarea inițială a HbA1c de 8,4%, reducerile medii ale HbA1c au fost de -0,9% cu vildagliptină adăugată la metformină și de -1,0% cu pioglitazonă adăugată la metformină. S-a observat o creștere medie a greutății de +1,9 kg la pacienții care au primit pioglitazonă adăugată la metformină comparativ cu +0,3 kg la pacienții care au primit vildagliptină adăugată la metformină.

Într-un studiu clinic cu durată de 2 ani, vildagliptina (50 mg de două ori pe zi) a fost comparată cu glimepiridă (până la 6 mg/zi - doza medie la 2 ani: 4,6 mg) la pacienți tratați cu metformină (doza zilnică medie: 1894 mg). După 1 an, reducerile medii ale HbA1c au fost de -0,4% cu vildagliptină administrat suplimentar metforminei și de -0,5% cu glimepiridă administrată suplimentar metforminei, față de o valoare inițială de HbA1c 7,3%. Modificările de greutate au fost de -0,2 kg la administrarea de vildagliptină comparativ cu +1,6 kg la administrarea de glimepiridă. Incidența hipoglicemiei a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu vildagliptină (1,7%) comparativ cu grupul tratat cu glimepiridă (16,2%). La sfârșitul studiului (2 ani), valoarea HbA1c a fost similară valorilor inițiale în ambele grupuri de tratament, dar modificările privind greutatea și hipoglicemia au fost menținute.

În cadrul unui studiu clinic cu durata de 52 de săptămâni, vildagliptina (50 mg de două ori pe zi) a fost comparată cu gliclazidă (doză medie zilnică: 229,5 mg) la pacienți controlați neadecvat cu metformină (doză inițială de metformină 1928 mg/zi). După un an, reducerile medii ale HbA1c au fost de -0,81% în cazul vildagliptinei adăugată tratamentului cu metformină (valoarea HbA1c la începutul tratamentului 8,4%) și de -0,85% în cazul gliclazidei adăugată tratamentului cu metformină (valoarea HbA1c la începutul tratamentului 8,5%); s-a obținut non-inferioritate statistică (95% ÎI -0,11 – 0,20). Modificările de greutate au fost de +0,1 kg în cazul administrării de vildagliptină, comparativ cu modificările de greutate de +1,4 kg în cazul administrării de gliclazidă.

În cadrul unui studiu clinic cu durata de 24 de săptămâni, a fost evaluată eficacitatea administrării în combinație de doze fixe de vildagliptină și metformină (doze crescute treptat la 50 mg/500 mg de două ori pe zi sau 50 mg/1000 mg de două ori pe zi) ca tratament inițial la pacienții neexpuși la medicament. Combinația vildagliptină/metformină 50 mg/1000 mg de două ori pe zi a scăzut valoarea HbA1c cu -1,82%, combinația vildagliptină/metformină 50 mg/500 mg de două ori pe zi a scăzut cu -1,61%, metformină 1000 mg de două ori pe zi cu -1,36% și vildagliptină 50 mg de două ori pe zi a scăzut cu -1,09% față de valoarea medie a HbA1c de la începutul studiului de 8,6%. Scăderea HbA1c observată la pacienți cu o valoare inițială  $\geq 10,0\%$  a fost mai mare.

A fost efectuat un studiu clinic, multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, cu durata de 24 de săptămâni pentru a evalua efectul tratamentului cu vildagliptină 50 mg administrat o dată pe zi comparativ cu placebo, la 515 pacienți cu diabet zaharat de tip II și insuficiență renală moderată (N= 294) sau insuficiență renală severă (N= 221). 68,8%, respectiv 80,5% dintre pacienții cu insuficiență renală moderată și severă au fost tratați cu insulină (doza medie zilnică de 56 unități, respectiv 51,6 unități) la momentul inițial. La pacienții cu insuficiență renală moderată, vildagliptina a redus semnificativ HbA1c comparativ cu placebo (diferență de -0,53%) față de valoarea inițială de 7,9%. La pacienții cu insuficiență renală severă, vildagliptina a redus semnificativ HbA1c comparativ cu placebo (diferență -0,56%) față de valoarea inițială de 7,7%.

A fost efectuat un studiu cu durata de 24 de săptămâni, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, la 318 pacienți pentru a evalua eficacitatea și siguranța utilizării vildagliptinei (50 mg de două ori pe zi) în asociere cu metformină ( $\geq 1500$  mg zilnic) și glimepiridă ( $\geq 4$  mg zilnic). Vildagliptina administrată în asociere cu metformină și glimepiridă a redus semnificativ HbA1c comparativ cu placebo. Scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a HbA1c de 8,8% a fost de -0,76%.

A fost efectuat un studiu cu durata de 24 de săptămâni, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, la 449 pacienți pentru a evalua eficacitatea și siguranța utilizării vildagliptinei (50 mg de două ori pe zi) în asociere cu o doză dublă de insulină bazală sau premixată (doza zilnică medie 41 unități), cu administrarea concomitentă de metformină (N= 276) sau fără administrarea concomitentă de metformină (N= 173). Vildagliptina administrată în asociere cu insulină a redus semnificativ HbA1c comparativ cu placebo. În cadrul populației generale, scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a HbA1c de 8,8% a fost de -0,72%. În cadrul subgrupurilor tratate cu insulină, cu

sau fără administrarea concomitentă de metformină, scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a HbA1c a fost de -0,63%, respectiv -0,84%. Incidența hipoglicemiei la populația generală a fost de 8,4% și 7,2% în grupele în care s-a administrat vildagliptină, respectiv placebo. Pacienții cărora li s-a administrat vildagliptină nu au prezentat luare în greutate (+0,2 kg), în timp ce pacienții la care s-a utilizat placebo au prezentat scădere în greutate (-0,7 kg).

În cadrul unui alt studiu cu durata de 24 de săptămâni, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 mai avansat, necontrolat în mod corespunzător cu insulină (cu acțiune de scurtă și lungă durată, doza medie zilnică de insulină 80 UI/zi), scăderea medie a HbA1c când s-a adăugat vildagliptină (50 mg de două ori pe zi) la insulină a fost statistic semnificativ mai mare la administrarea de placebo plus insulină (0,5% comparativ cu 0,2%). Incidența hipoglicemiei a fost mai redusă în grupul în care s-a administrat vildagliptină decât în cea în care s-a utilizat placebo (22,9% comparativ cu 29,6%).

Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, cu durata de 52 săptămâni, a fost efectuat la pacienți cu diabet zaharat tip 2 și insuficiență cardiacă congestivă (clasa funcțională NYHA I-III) pentru a se evalua efectul vildagliptinei 50 mg administrat de două ori pe zi (N= 128) comparativ cu placebo (N= 126) asupra fracției de ejeție de la nivelul ventriculului stâng (LVEF). Vildagliptina nu a fost asociată cu modificarea funcției ventriculului stâng sau cu agravarea ICC preexistente. Per total, evenimentele cardiace stabilite au fost echilibrate. Au existat mai multe evenimente cardiace la pacienții tratați cu vildagliptină cu insuficiență cardiacă NYHA III comparativ cu placebo. Cu toate acestea, au existat dezechilibre ale riscului inițial cardiovascular care au favorizat placebo, iar numărul de evenimente a fost redus, ceea ce a împiedicat ajungerea la concluzii ferme. Vildagliptina a scăzut în mod semnificativ HbA1c comparativ cu placebo (diferență de 0,6%) față de valoarea inițială medie de 7,8% în săptămâna 16. În cadrul subgrupeii de pacienți cu NYHA clasa III, scăderea HbA1c comparativ cu placebo a fost mai mică (diferență 0,3%), dar această concluzie este limitată de numărul mic de pacienți (n= 44). Incidența hipoglicemiei la populația totală a fost de 4,7% și 5,6% în grupurile cărora li s-au administrat vildagliptină respectiv placebo.

#### *Risc cardiovascular*

A fost efectuată o meta-analiză a evenimentelor cardiovasculare evaluate în mod independent și prospectiv din 37 studii clinice de fază III și IV în monoterapie și terapie combinată, cu durata de până la 2 ani (expunerea medie 50 săptămâni pentru vildagliptină și 49 de săptămâni pentru comparatori) și a arătat că tratamentul cu vildagliptină nu a fost asociat cu o creștere a riscului cardiovascular față de comparatori. Criteriul final compozit al evenimentelor cardiovasculare adverse majore adjuocate (MACE), incluzând infarctul miocardic acut, accidentul vascular cerebral sau decesul de cauză cardiovasculară, a fost similar pentru vildagliptină comparativ cu combinațiile active și placebo combinate [raportul riscului Mantel-Haenszel (M-H RR) 0,82 (interval de încredere 95% )]. Un MACE a apărut la 83 din 9599 (0,86%) pacienți tratați cu vildagliptină și la 85 din 7102 (1,20%) pacienți tratați cu comparator. Evaluarea fiecărui component individual MACE nu a evidențiat un risc crescut (similar M-H RR). Evenimente confirmate de insuficiență cardiacă (IC) definite ca IC care au necesitat spitalizare sau debut nou de IC au fost raportate la 41 (0,43%) pacienți tratați cu vildagliptină și la 32 (0,45%) pacienți tratați cu comparator cu MH RR 1,08 (Î 95% Î 0,68-1,70).

**Tabel nr. 8 - Rezultate principale privind eficacitatea vildagliptinei în cadrul studiilor cu monoterapie, controlate cu placebo și în cadrul studiilor cu tratament adjuvant sau de asociere (eficacitatea principală în rândul populației în analiza în intenția de tratament - ITT)**

Studii cu monoterapie, placebo controlate	Valoarea inițială medie a HbA1c (%)	Modificare medie față de valoarea inițială a HbA1c (%) în săptămâna 24	Modificare medie, corectată în funcție de placebo a HbA1c (%) în săptămâna 24 (95% Î)
Studiul 2301: Vildagliptină 50 mg de două ori pe zi (N= 90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Studiul 2384: Vildagliptină	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)

50 mg de două ori pe zi (N= 79)			
* p< 0,05 pentru compararea cu placebo			

Studii cu tratament adjuvant/de asociere	Valoarea inițială medie a HbA1c (%)	Modificare medie față de valoarea inițială a HbA1c (%) în săptămâna 24	Modificare medie, corectată în funcție de placebo a HbA1c (%) în săptămâna 24 (95% ÎÎ)
Vildagliptină 50 mg de două ori pe zi + metformină (N= 143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Vildagliptină 50 mg zilnic + glimepiridă (N= 132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptină 50 mg de două ori pe zi + pioglitazonă (N= 136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Vildagliptină 50 mg de două ori pe zi + metformină + glimepiridă (N= 152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p< 0,05 pentru compararea cu placebo + comparator			

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu vildagliptină la toate subgrupele de copii și adolescenți cu diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

În urma administrării orale în condiții de repaus alimentar, vildagliptina se absoarbe rapid, cu concentrații plasmatice maxime observate după 1,7 ore. Alimentele întârzie puțin timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime, până la 2,5 ore, dar nu modifică expunerea totală (ASC). Administrarea vildagliptinei împreună cu alimente a condus la o scădere a C<sub>max</sub> (19%). Cu toate acestea, amploarea modificării nu este semnificativă din punct de vedere clinic, astfel încât vildagliptina se poate administra cu sau fără alimente. Biodisponibilitatea absolută este de 85%.

### Distribuție

Proporția de legare de proteinele plasmatice a vildagliptinei este mică (9,3%) și vildagliptina se distribuie în mod egal între plasmă și eritrocite. În urma administrării intravenoase, la starea de echilibru, volumul mediu de distribuție al vildagliptinei (V<sub>ss</sub>) este de 71 litri, ceea ce sugerează o distribuție extravasculară.

### Metabolizare

La om, metabolizarea este principala cale de eliminare pentru vildagliptină, reprezentând 69% din doză.

Principalul metabolit (LAY 151) este farmacologic inactiv și este produsul de hidroliză al porțiunii ciano, reprezentând 57% din doză, urmat de metabolitul glucuroconjugat (BQS867) și produsele de hidroliză al amidei (4% din doză). Datele *in vitro* asupra microzomilor renali umani sugerează faptul că rinichiul poate fi unul dintre principalele organe care contribuie la hidroliza vildagliptinei la metabolitul său principal inactiv, LAY151. DPP-4 contribuie parțial la hidroliza vildagliptinei după cum rezultă dintr-un studiu *in vivo* în care s-a utilizat șobolan cu deficit de DPP-4. Vildagliptina nu este metabolizată de enzimele CYP 450 într-o măsură cuantificabilă. În consecință, clearance-ul metabolic al vildagliptinei nu se anticipează a fi afectat de medicamente administrate concomitent care sunt inhibitori și/sau inductori ai CYP 450. Studiile *in vitro* au demonstrat că vildagliptina nu

inhibă/induce enzimele CYP 450. Prin urmare, este puțin probabil ca vildagliptina să afecteze clearance-ul metabolic al medicamentelor administrate concomitent metabolizate de CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 sau CYP 3A4/5.

#### Eliminare

În urma administrării orale de [<sup>14</sup>C] vildagliptină, aproximativ 85% din doză s-a excretat în urină și 15% din doză s-a regăsit în fecale. Excreția renală de vildagliptină nemetabolizată a reprezentat 23% din doză în urma administrării orale. În urma administrării intravenoase la subiecți sănătoși, clearance-ul plasmatic și renal total al vildagliptinei este de 41, respectiv de 13 l/oră. Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare în urma administrării intravenoase este de aproximativ 2 ore. Timpul de înjumătățire prin eliminare în urma administrării orale este de aproximativ 3 ore.

#### Linearitate/Non-linearitate

C<sub>max</sub> a vildagliptinei și aria de sub curba concentrațiilor plasmatice în funcție de timp (ASC) au crescut într-un mod aproximativ proporțional cu doza în intervalul de doze terapeutice.

#### Caracteristici la grupe speciale de pacienți

##### *Sex*

Nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic în farmacocinetica vildagliptinei între subiecții sănătoși bărbați și femei în cadrul unei mari varietăți de grupe de vârstă și de indici ai masei corporale (IMC). Inhibarea DPP-4 de către vildagliptină nu este afectată de sex.

##### *Vârstnici*

La subiecții sănătoși vârstnici (≥ 70 ani), expunerea totală la vildagliptină (100 mg o dată pe zi) a crescut cu 32%, cu o creștere de 18% a concentrației plasmatice maxime, comparativ cu subiecții sănătoși tineri (18-40 ani). Însă, aceste modificări nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic. Inhibarea DPP-4 de către vildagliptină nu este afectată de vârstă.

##### *Insuficiență hepatică*

Insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă, pe baza scorurilor Child-Pugh (variind de la 6 pentru forma ușoară până la 12 pentru forma severă), în comparație cu subiecții sănătoși. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, după o singură doză, expunerea la vildagliptină a fost redusă (20%, respectiv 8%), în timp ce pentru pacienții cu insuficiență severă expunerea la vildagliptină a crescut cu 22%. Variația maximă (creștere sau reducere) a expunerii la vildagliptină este de ~30% și nu se consideră relevantă din punct de vedere clinic. Nu a existat nicio corelare între severitatea bolii hepatice și variațiile expunerii la vildagliptină.

##### *Insuficiență renală*

A fost efectuat un studiu clinic, deschis, cu doze multiple, pentru a evalua farmacocinetica dozei terapeutice mai mici de vildagliptină (50 mg o dată pe zi), la pacienții cu diverse grade de insuficiență renală cronică, definită de clearance-ul creatininei (ușoară: 50 până la < 80 ml/minut, moderată: 30 până la < 50 ml/minut și severă: < 30 ml/minut) comparativ cu subiecții sănătoși, cu valori normale ale Cl creatininei ca grup de control.

ASC a vildagliptinei a crescut, în medie, de 1,4, 1,7 și 2 ori la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată, respectiv severă, comparativ cu subiecții sănătoși, cu valori normale ale Cl creatininei. ASC a metaboliților LAY151 și BQS867 a crescut, în medie, cu aproximativ 1,5, 3 și 7 ori la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată, respectiv severă. Datele limitate provenite de la pacienți cu boală renală în stadiu terminal (BRST) indică faptul că expunerea la vildagliptină este similară cu cea a pacienților cu insuficiență renală severă. Concentrațiile LAY151 au fost de aproximativ 2-3 ori mai mari decât la pacienții cu insuficiență renală severă.

Vildagliptina a fost eliminată prin hemodializă într-o măsură limitată (3% în timpul unei sesiuni de hemodializă de 3-4 ore începând la 4 ore de la administrarea dozei).

##### *Etnie*

Date limitate sugerează că etnia nu are o influență importantă asupra farmacocineticii vildagliptinei.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

La câine, au fost observate întârzieri în conducerea impulsurilor intra-cardiace, cu o doză „fără efect toxic” de 15 mg/kg (de 7 ori expunerea la om pe baza  $C_{max}$ ).

S-a observat acumularea de macrofagi alveolari spongioși în plămâni la șobolan și șoarece. La șobolan, doza fără efect toxic a fost de 25 mg/kg (de 5 ori expunerea la om pe baza ASC) și la șoarece de 750 mg/kg (de 142 ori expunerea la om).

La câine s-au observat simptome gastro-intestinale, în special fecale moi, fecale mucoide, diaree și, la doze mai mari, sânge în fecale. Nu a fost stabilită o doză fără efect toxic.

Vildagliptina nu s-a dovedit a fi mutagenă în testele convenționale *in vitro* și *in vivo* privind genotoxicitatea.

Un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie la șobolan nu a indicat semne de afectare a fertilității, a capacității reproductive sau a dezvoltării embrionare timpurii cauzată de vildagliptină. Toxicitatea embrio-fetală a fost evaluată la șobolan și iepure. La șobolan, s-a observat o incidență crescută a semnelor de rahitism, în asociere cu parametri reduși ai greutatei corporale materne, la o doză fără efect toxic de 75 mg/kg (de 10 ori expunerea la om). La iepure, s-au observat scăderea greutatei fetale și modificări scheletice care indică întârzieri de dezvoltare numai în prezența toxicității materne severe, cu o doză fără efect toxic de 50 mg/kg (de 9 ori expunerea la om). Un studiu de dezvoltare pre- și postnatală a fost realizat la șobolan. Rezultatele au fost observate numai în asociere cu toxicitatea maternă la doze  $\geq 150$  mg/kg și au inclus o scădere temporară a greutatei corporale și o activitate motorie redusă la generația F1.

Un studiu de doi ani privind carcinogenitatea a fost realizat la șobolan, cu doze orale de până la 900 mg/kg (de aproximativ 200 ori mai mari decât expunerea la om la doza maximă recomandată). Nu s-au observat creșteri ale incidenței tumorilor care să poată fi atribuite vildagliptinei. Un alt studiu de doi ani privind carcinogenitatea a fost realizat la șoarece, cu doze orale de până la 1000 mg/kg. S-a observat o incidență crescută a hemangiosarcomelor și adenocarcinoamelor mamare, la o doză fără efect toxic de 500 mg/kg (de 59 ori expunerea la om), respectiv, de 100 mg/kg (de 16 ori expunerea la om). Incidența crescută a acestor tumori la șoarece nu se consideră a reprezenta un risc semnificativ pentru om pe baza absenței genotoxicității vildagliptinei și a principalului său metabolit, a apariției tumorilor numai la o singură specie și a valorilor mari de expunere sistemică la care au fost observate tumorile.

În cadrul unui studiu toxicologic cu durata de 13 săptămâni la maimuțe *cynomolgus*, s-au înregistrat leziuni cutanate la doze  $\geq 5$  mg/kg și zi. Acestea au apărut în mod constant la extremități (mâini, picioare, urechi și coadă). La doze de 5 mg/kg și zi (aproximativ echivalente cu expunerea ASC la om la doza de 100 mg), s-au observat numai pustule. Acestea au fost reversibile în pofida continuării tratamentului și nu au fost asociate cu anormalități histopatologice. Exfolieri cutanate, descumări, cruste și ulcerații la nivelul cozii, cu modificări histopatologice asociate, au fost observate la doze  $\geq 20$  mg/kg și zi (de aproximativ 3 ori mai mari decât expunerea ASC la om la doza de 100 mg). Leziuni necrotice la nivelul cozii au fost observate la doze  $\geq 80$  mg/kg și zi. Leziunile cutanate nu au fost reversibile la maimuțele tratate cu doze de 160 mg/kg și zi în timpul unei perioade de recuperare de 4 săptămâni.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Lactoză  
Stearil fumarat de sodiu  
Celuloză microcristalină (PH 102) (E460)

Croscarmeloză sodică (E468)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din OPA-Al-PVC/Al

Disponibil în ambalaje ce conțin 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 sau 336 comprimate și în ambalaje multiple ce conțin 336 (3 ambalaje a câte 112) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
A-8502 Lannach  
Austria

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13218/2020/01-11

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Mai 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2020