

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vildagliptin/Sandoz 50 mg δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg βιλνταγλιπτίνης.

#### Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 47,82 mg λακτόζης (άνυδρης).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκό προς υποκίτρινο, στρογγυλό (διαμέτρου 8 mm), επίπεδο, με λοξοτομημένα άκρα δισκίο. Η μία πλευρά φέρει εντυπωμένα τα στοιχεία «NVR» και η άλλη τα στοιχεία «FB».

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η βιλνταγλιπτίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε ενήλικες:

Ως μονοθεραπεία

- σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς μόνο με δίαιτα και άσκηση και για τους οποίους η μετφορμίνη δεν είναι κατάλληλη λόγω αντενδείξεων ή δυσανεξίας.

Ως διπλή από του στόματος θεραπεία σε συνδυασμό με

- μετφορμίνη, σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο παρά τη μονοθεραπεία με τη μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης,
- σουλφονουλουρία, σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο παρά τη μέγιστη ανεκτή δόση σουλφονουλουρίας και για τους οποίους η μετφορμίνη δεν είναι κατάλληλη λόγω αντενδείξεων ή δυσανεξίας,
- θειαζολιδινεδιόνη, σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο και για τους οποίους η χρήση μιας θειαζολιδινεδιόνης είναι κατάλληλη.

Ως τριπλή από του στόματος θεραπεία σε συνδυασμό με

- μία σουλφονουλουρία και μετφορμίνη όταν η δίαιτα και η άσκηση μαζί με τη διπλή θεραπεία με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

Η βιλνταγλιπτίνη ενδείκνυται επίσης για χρήση σε συνδυασμό με ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη) όταν η δίαιτα και η άσκηση μαζί με μία σταθερή δόση ινσουλίνης δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Δοσολογία

#### *Ενήλικες*

Όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, σε συνδυασμό με μετφορμίνη, σε συνδυασμό με θειαζολιδινεδιόνη, σε συνδυασμό με μετφορμίνη και μία σουλφονουρία, ή σε συνδυασμό με ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη), η συνιστώμενη ημερήσια δόση της βιλνταγλιπτίνης είναι 100 mg, χορηγούμενα ως μια δόση 50 mg το πρωί και μία δόση 50 mg το βράδυ.

Όταν χρησιμοποιείται σε σχήμα διπλού συνδυασμού με σουλφονουρία, η συνιστώμενη δόση της βιλνταγλιπτίνης είναι 50 mg άπαξ ημερησίως, χορηγούμενη το πρωί. Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, τα 100 mg βιλνταγλιπτίνης ημερησίως δεν ήταν πιο αποτελεσματικά από τα 50 mg βιλνταγλιπτίνης άπαξ ημερησίως.

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μια σουλφονουρία, η χορήγηση χαμηλότερης δόσης σουλφονουρίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τη μείωση του κινδύνου υπογλυκαιμίας.

Οι δόσεις άνω των 100 mg δεν συνιστώνται.

Αν παραληφθεί μία δόση Vildagliptin/Sandoz, θα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις ο ασθενής το θυμηθεί. Δεν θα πρέπει να ληφθεί μία διπλή δόση την ίδια μέρα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βιλνταγλιπτίνης ως τριπλή από του στόματος θεραπεία σε συνδυασμό με μετφορμίνη και μία θειαζολιδινεδιόνη δεν έχει τεκμηριωθεί.

#### *Πρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς*

##### *Ηλικιωμένοι (≥65 ετών)*

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. επίσης παραγράφους 5.1 και 5.2).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 50$  ml/min). Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) η συνιστώμενη δόση του Vildagliptin/Sandoz είναι 50 mg μία φορά την ημέρα (βλ. επίσης παραγράφους 4.4, 5.1, και 5.2).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το Vildagliptin/Sandoz δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία περιλαμβανομένων των ασθενών με επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ή ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) σε τιμή  $> 3x$  το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.2).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το Vildagliptin/Sandoz δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ( $< 18$  ετών). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vildagliptin/Sandoz σε παιδιά και εφήβους ( $< 18$  ετών) δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. επίσης παράγραφο 5.1).

### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Vildagliptin/Sandoz μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Γενικά

Το Vildagliptin/Sandoz δεν αποτελεί υποκατάστατο της ινσουλίνης σε ασθενείς που χρειάζονται ινσουλινοθεραπεία. Το Vildagliptin/Sandoz δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 ή για τη θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση. Για το λόγο αυτό το Vildagliptin/Sandoz θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. επίσης παραγράφους 4.2, 5.1 και 5.2).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Το Vildagliptin/Sandoz δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με επίπεδα ALT ή AST > 3x ULN πριν την έναρξη της θεραπείας. (βλ. επίσης παραγράφους 4.2 και 5.2).

#### Παρακολούθηση ηπατικών ενζύμων

Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά ηπατικής δυσλειτουργίας (περιλαμβανομένης της ηπατίτιδας). Σε αυτά τα περιστατικά οι ασθενείς ήταν γενικά ασυμπτωματικοί χωρίς κλινικές συνέπειες και οι τιμές των ηπατικών δοκιμασιών επέστρεψαν στα φυσιολογικά επίπεδα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Πριν την έναρξη της θεραπείας με Vildagliptin/Sandoz θα πρέπει να διενεργούνται δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ώστε να είναι γνωστές οι τιμές των αρχικών επιπέδων του ασθενούς. Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Vildagliptin/Sandoz ανά τρίμηνα διαστήματα κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας και κατόπιν σε τακτά διαστήματα. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών πρέπει να παρακολουθούνται με δεύτερη αξιολόγηση της ηπατικής λειτουργίας προκειμένου να επιβεβαιωθεί το εν λόγω εύρημα και κατόπιν να παρακολουθούνται με συχνές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας μέχρι το/τα μη φυσιολογικό/-ά εύρημα/-τα να υποχωρήσει/ουν. Εάν η αύξηση της AST ή της ALT σε τιμή 3x ULN ή μεγαλύτερη επιμένει, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας με Vildagliptin/Sandoz.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ίκτερο ή άλλα σημεία που υποδεικνύουν ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να διακόπτουν το Vildagliptin/Sandoz.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας με Vildagliptin/Sandoz και την ομαλοποίηση των εξετάσεων ηπατικής δυσλειτουργίας, δεν θα πρέπει να αρχίζει ξανά η θεραπεία με Vildagliptin/Sandoz.

#### Καρδιακή ανεπάρκεια

Μία κλινική μελέτη με βιλνταγλιπτίνη σε ασθενείς με λειτουργική κατηγορία I-III κατά New York Heart Association (NYHA) έδειξε ότι η θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη δεν σχετίζονταν με μεταβολή στη λειτουργία της αριστερής κοιλίας ή επιδείνωση προϋπάρχουσας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η κλινική εμπειρία σε ασθενείς λειτουργικής κατηγορίας NYHA III οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη είναι ακόμα περιορισμένη και τα αποτελέσματα ασαφή (βλ. παράγραφο 5.1).

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση της βιλνταγλιπτίνης σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με κατάσταση λειτουργικότητας τάξης IV κατά NYHA και, επομένως, η χρήση της δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

#### Δερματικές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί δερματικές βλάβες, που περιλαμβάνουν φλύκταινες και εξελκώσεις, στα άκρα πιθήκων σε προκλινικές τοξικολογικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.3). Παρόλο που δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης δερματικών βλαβών σε κλινικές δοκιμές, υπήρξε περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς με δερματικές επιπλοκές λόγω διαβήτη. Επιπλέον υπήρξαν αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για πομφολυγώδεις και αποφολιδωτικές βλάβες του δέρματος. Συνεπώς, σε συμμόρφωση με τη συνήθη φροντίδα του διαβητικού ασθενή, συνιστάται η παρακολούθηση για δερματικές διαταραχές, όπως οι φλύκταινες ή οι εξελκώσεις.

#### Οξεία παγκρεατίτιδα

Η χρήση της βιλνταγλιπτίνης έχει σχετιστεί με κίνδυνο ανάπτυξης οξείας παγκρεατίτιδας. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με το χαρακτηριστικό σύμπτωμα της οξείας παγκρεατίτιδας.

Αν υπάρχει υποψία για παγκρεατίτιδα η βιλνταγλιπτίνη πρέπει να διακόπτεται. Αν επιβεβαιωθεί η διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας η βιλνταγλιπτίνη δεν πρέπει να επαναχορηγείται. Πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό οξείας παγκρεατίτιδας.

#### Υπογλυκαιμία

Είναι γνωστό ότι οι σουλφονουλουρίες προκαλούν υπογλυκαιμία. Οι ασθενείς που λαμβάνουν βιλνταγλιπτίνη σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση χαμηλότερης δόσης σουλφονουλουρίας για να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας.

#### Το Vildagliptin/Sandoz περιέχει λακτόζη και νάτριο.

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων της βιλνταγλιπτίνης με συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα είναι χαμηλή. Καθώς η βιλνταγλιπτίνη δεν είναι υπόστρωμα του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P (CYP) 450 και δεν αναστέλλει ή επάγει τα ένζυμα CYP 450, δεν είναι πιθανό να αλληλεπιδράσει με δραστικές ουσίες που είναι υποστρώματα, αναστολείς ή επαγωγείς των συγκεκριμένων ενζύμων.

#### Συνδυασμός με πιογλιταζόνη, μετφορμίνη και γλυβουρίδη

Τα αποτελέσματα από μελέτες που διενεργήθηκαν με αυτά τα από του στόματος αντιδιαβητικά δεν έδειξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις.

#### Διγοξίνη (υπόστρωμα της Pgp), βαρφαρίνη (υπόστρωμα του CYP2C9)

Κλινικές μελέτες που διενεργήθηκαν σε υγιή άτομα δεν έδειξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις. Ωστόσο, αυτό δεν έχει τεκμηριωθεί στον πληθυσμό-στόχο.

#### Συνδυασμός με αμλοδιπίνη, ραμιπρίλη, βαλσαρτάνη ή σιμβαστατίνη

Διενεργήθηκαν μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ των φαρμάκων σε υγιή άτομα με την αμλοδιπίνη, τη ραμιπρίλη, τη βαλσαρτάνη και τη σιμβαστατίνη. Σε αυτές τις μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μετά τη συγχορήγηση βιλνταγλιπτίνης.

#### Συνδυασμός με αναστολείς-MEA (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης)

Μπορεί να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αγγειοιδήματος σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς-MEA (βλ. παράγραφο 4.8).

Όπως συμβαίνει με άλλα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα από το στόματος, η υπογλυκαιμική δράση της βιλνταγλιπτίνης μπορεί να μειωθεί από συγκεκριμένες δραστικές ουσίες, στις οποίες περιλαμβάνονται οι θειαζίδες, τα κορτικοστεροειδή, τα θυρεοειδικά σκευάσματα και τα συμπαθητικομιμητικά.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της βιλνταγλιπτίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε υψηλές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Λόγω έλλειψης δεδομένων στον άνθρωπο, το Vildagliptin/Sandoz δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η βιλνταγλιπτίνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν απέκκριση της βιλνταγλιπτίνης στο γάλα. Το Vildagliptin/Sandoz δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

#### Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την επίδραση του Vildagliptin/Sandoz στη γονιμότητα του ανθρώπου (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών. Οι ασθενείς που αισθάνονται ζάλη ως ανεπιθύμητη ενέργεια πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση οχημάτων ή τη χρήση μηχανών.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Δεδομένα ασφάλειας ελήφθησαν συνολικά από 3.784 ασθενείς με έκθεση στη βιλνταγλιπτίνη σε ημερήσια δόση των 50 mg (άπαξ ημερησίως) ή των 100 mg (50 mg δις ημερησίως ή 100 mg άπαξ ημερησίως) σε ελεγχόμενες δοκιμές ελάχιστης διάρκειας 12 εβδομάδων. Από αυτούς τους ασθενείς, 2.264 ασθενείς έλαβαν βιλνταγλιπτίνη ως μονοθεραπεία και 1.520 ασθενείς έλαβαν βιλνταγλιπτίνη σε συνδυασμό με άλλο φαρμακευτικό προϊόν. 2.682 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη 100 mg ημερησίως (είτε 50 mg δις ημερησίως είτε 100 mg άπαξ ημερησίως) και 1.102 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη 50 mg άπαξ ημερησίως.

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτές τις δοκιμές ήταν ήπιες και παροδικές, χωρίς να απαιτήσουν τη διακοπή της θεραπείας. Δεν βρέθηκε κάποια σχέση μεταξύ των ανεπιθύμητων αντιδράσεων και της ηλικίας, της εθνικότητας, της διάρκειας έκθεσης ή της ημερήσιας δόσης.

Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά ηπατικής δυσλειτουργίας (περιλαμβανομένης της ηπατίτιδας). Σε αυτά τα περιστατικά οι ασθενείς ήταν γενικά ασυμπτωματικοί χωρίς κλινικές συνέπειες και οι τιμές των ηπατικών δοκιμασιών επέστρεψαν στα φυσιολογικά επίπεδα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε δεδομένα από ελεγχόμενες μελέτες μονοθεραπείας ή θεραπείας συνδυασμού διάρκειας ως 24 εβδομάδων, η συχνότητα εμφάνισης των αυξήσεων της ALT ή της AST σε τιμή  $\geq 3x$  ULN (ταξινομημένες ως παρούσες σε δύο διαδοχικές μετρήσεις ή κατά την τελική υπό θεραπεία επίσκεψη) ήταν 0,2%, 0,3% και 0,2% για τη βιλνταγλιπτίνη 50 mg μία φορά την ημέρα, τη βιλνταγλιπτίνη 50 mg δύο φορές την ημέρα και όλα τα φάρμακα σύγκρισης, αντίστοιχα. Αυτές οι αυξήσεις των τρανσαμινασών ήταν γενικά ασυμπτωματικές, μη εξελισσόμενης φύσης και δεν συνδέθηκαν με χολόσταση ή ίκτερο.

Σπάνια περιστατικά αγγειοιδήματος έχουν αναφερθεί για τη βιλνταγλιπτίνη σε παρόμοιο ποσοστό με τα φάρμακα ελέγχου. Μεγαλύτερο ποσοστό περιστατικών αναφέρθηκε όταν η βιλνταγλιπτίνη χορηγούνταν σε συνδυασμό με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (Αναστολέας-MEA). Η πλειονότητα των περιστατικών αυτών ήταν ήπιας βαρύτητας και υποχώρησαν με συνεχιζόμενη θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Vildagliptin/Sandoz σε διπλά τυφλές μελέτες ως μονοθεραπεία και πρόσθετες θεραπείες παρατίθενται παρακάτω για κάθε ένδειξη ανά οργανικό σύστημα και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

#### *Συνδυασμός με μετφορμίνη*

**Πίνακας 1** Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη 100 mg την ημέρα σε συνδυασμό με μετφορμίνη σε διπλά τυφλές μελέτες (N=208)

<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Συχνές	Υπογλυκαιμία
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές	Τρόμος
Συχνές	Κεφαλαλγία
Συχνές	Ζάλη
Όχι συχνές	Κόπωση
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>	
Συχνές	Ναυτία

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με συνδυασμό βιλνταγλιπτίνης 100 mg ημερησίως + μετφορμίνη δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις απόσυρσης ασθενών εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών σε καμία από τις ομάδες που υποβάλλονταν σε θεραπεία και ελάμβαναν είτε βιλνταγλιπτίνη 100 mg ημερησίως + μετφορμίνη ή εικονικό φάρμακο + μετφορμίνη.

Σε κλινικές δοκιμές, η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν συχνή σε ασθενείς που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη 100 mg ημερησίως σε συνδυασμό με μετφορμίνη (1%) και όχι συχνή σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο + μετφορμίνη (0,4%). Δεν αναφέρθηκαν σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια στα σκέλη της βιλνταγλιπτίνης.

Σε κλινικές δοκιμές, το σωματικό βάρος δεν μεταβλήθηκε όταν βιλνταγλιπτίνη 100 mg ημερησίως προστέθηκε στη μετορμίνη (+0,2 kg και -1,0 kg για τη βιλνταγλιπτίνη και το εικονικό φάρμακο αντίστοιχα).

Κλινικές δοκιμές με διάρκεια έως και πάνω από 2 έτη δεν έδειξαν ανάγκη για επιπρόσθετα στοιχεία ασφάλειας ή απρόβλεπτους κινδύνους όταν προστέθηκε η βιλνταγλιπτίνη στη μετορμίνη.

*Συνδυασμός με μία σουλφονουρία*

**Πίνακας 2** Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη 50 mg σε συνδυασμό με μια σουλφονουρία σε διπλά τυφλές μελέτες (N=170)

<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Πολύ σπάνιες	Ρινοφαρυγγίτιδα
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Συχνές	Υπογλυκαιμία
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές	Τρόμος
Συχνές	Κεφαλαλγία
Συχνές	Ζάλη
Συχνές	Εξασθένηση
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>	
Όχι συχνές	Δυσκοιλιότητα

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με συνδυασμό βιλνταγλιπτίνης 50 mg + μια σουλφονουρία, η συνολική επίπτωση των περιπτώσεων απόσυρσης ασθενών εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 0,6% στην ομάδα που ελάμβανε βιλνταγλιπτίνη 50 mg + σουλφονουρία έναντι 0% στην ομάδα που ελάμβανε εικονικό φάρμακο + σουλφονουρία.

Σε κλινικές δοκιμές, η επίπτωση της υπογλυκαιμίας όταν προστέθηκε βιλνταγλιπτίνη 50 mg μία φορά την ημέρα σε γλιμεπιρίδη ήταν 1,2% έναντι 0,6% για το εικονικό φάρμακο + γλιμεπιρίδη. Δεν αναφέρθηκαν σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια στα σκέλη της βιλνταγλιπτίνης.

Σε κλινικές δοκιμές, το σωματικό βάρος δεν μεταβλήθηκε όταν βιλνταγλιπτίνη 50 mg ημερησίως προστέθηκε στη γλιμεπιρίδη (-0,1 kg και -0,4 kg για τη βιλνταγλιπτίνη και το εικονικό φάρμακο αντίστοιχα).

*Συνδυασμός με μία θειαζολιδινεδιόνη*

**Πίνακας 3** Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη 100 mg την ημέρα σε συνδυασμό με μία θειαζολιδινεδιόνη σε διπλά τυφλές μελέτες (N=158)

<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Συχνές	Αύξηση του βάρους
Όχι συχνές	Υπογλυκαιμία
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Όχι συχνές	Κεφαλαλγία
Όχι συχνές	Εξασθένηση
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Συχνές	Περιφερικό οίδημα

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με συνδυασμό βιλνταγλιπτίνης 100 mg ημερησίως + μια θειαζολιδινεδιόνη, δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις απόσυρσης ασθενών εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών σε καμία από τις ομάδες που ελάμβαναν είτε βιλνταγλιπτίνη 100 mg ημερησίως + θειαζολιδινεδιόνη ή εικονικό φάρμακο + θειαζολιδινεδιόνη.

Σε κλινικές δοκιμές, η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν όχι συχνή σε ασθενείς που ελάμβαναν βιλνταγλιπτίνη + πιογλιταζόνη (0,6%) αλλά συχνή στους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο + πιογλιταζόνη (1,9%). Δεν αναφέρθηκαν σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια στα σκέλη της βιλνταγλιπτίνης.

Στη μελέτη με πρόσθετη θεραπεία με πιογλιταζόνη οι απόλυτες αυξήσεις βάρους με εικονικό φάρμακο και βιλνταγλιπτίνη 100 mg ημερησίως ήταν 1,4 και 2,7 kg αντίστοιχα.

Η επίπτωση περιφερικού οιδήματος όταν προστέθηκε βιλνταγλιπτίνη 100 mg ημερησίως σε θεραπεία με μέγιστη δόση πιογλιταζόνης (45 mg μία φορά την ημέρα) ήταν 7,0%, έναντι 2,5% για τη βασική θεραπεία με πιογλιταζόνη μόνο.

#### *Μονοθεραπεία*

#### **Πίνακας 4 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη 100 mg την ημέρα σε συνδυασμό με μετφορμίνη σε διπλά τυφλές μελέτες (N=1.855)**

<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Πολύ σπάνιες	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Πολύ σπάνιες	Ρινοφαρυγγίτιδα
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Όχι συχνές	Υπογλυκαιμία
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές	Ζάλη
Όχι συχνές	Κεφαλαλγία
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές	Περιφερικό οίδημα
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>	
Όχι συχνές	Δυσκοιλιότητα
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Όχι συχνές	Αρθραλγία

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Επιπρόσθετα, σε ελεγχόμενες δοκιμές με σχήμα μονοθεραπείας με βιλνταγλιπτίνη, η συνολική επίπτωση των περιπτώσεων απόσυρσης ασθενών εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών δεν ήταν μεγαλύτερη για τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη σε δόσεις 100 mg ημερησίως (0,3%) απ' ότι για τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (0,6%) ή τα φάρμακα σύγκρισης (0,5%).

Σε ελεγχόμενες συγκριτικές μελέτες με σχήμα μονοθεραπείας, η υπογλυκαιμία ήταν όχι συχνή και αναφέρθηκε στο 0,4% (7 από 1.855) των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη 100 mg ημερησίως έναντι 0,2% (2 από 1.082) των ασθενών στις ομάδες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δραστικό φάρμακο σύγκρισης ή εικονικό φάρμακο, χωρίς να αναφερθούν σοβαρά επεισόδια.



Σε κλινικές δοκιμές, το σωματικό βάρος δεν μεταβλήθηκε όταν βιλνταγλιπτίνη 100 mg ημερησίως χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία (-0,3 kg και -1,3 kg για τη βιλνταγλιπτίνη και το εικονικό φάρμακο αντίστοιχα).

Κλινικές δοκιμές με διάρκεια έως και πάνω από 2 έτη δεν έδειξαν ανάγκη για επιπρόσθετα στοιχεία ασφάλειας ή απρόβλεπτους κινδύνους με τη βιλνταγλιπτίνη ως μονοθεραπεία.

*Συνδυασμός με μετφορμίνη και μια σουλφονουλουρία*

**Πίνακας 5** Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν βιλνταγλιπτίνη 50 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με μετφορμίνη και μια σουλφονουλουρία (N=157)

<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Συχνές	Υπογλυκαιμία
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές	Ζάλη, τρόμος
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Συχνές	Υπερδρωσία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Συχνές	Εξασθένηση

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά απόσυρσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα που λάμβανε θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη + μετφορμίνη + γλιμεπιρίδη έναντι 0,6% στην ομάδα που λάμβανε θεραπεία με εικονικό φάρμακο + μετφορμίνη + γλιμεπιρίδη.

Η συχνότητα εμφάνισης της υπογλυκαιμίας ήταν συχνή και στις δύο ομάδες θεραπείας (5,1% για την ομάδα που λάμβανε βιλνταγλιπτίνη + μετφορμίνη + γλιμεπιρίδη έναντι 1,9% για την ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο + μετφορμίνη + γλιμεπιρίδη). Ένα σοβαρό περιστατικό υπογλυκαιμίας αναφέρθηκε στην ομάδα της βιλνταγλιπτίνης.

Στο τέλος της μελέτης, η επίπτωση στο μέσο σωματικό βάρος ήταν ουδέτερη (+0,6 kg στην ομάδα της βιλνταγλιπτίνης και -0,1 kg στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου).

*Συνδυασμός με ινσουλίνη*

**Πίνακας 6** Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη 100 mg την ημέρα σε συνδυασμό με ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη) σε διπλά τυφλές μελέτες (N=371)

<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Συχνές	Μειωμένη γλυκόζη αίματος
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές	Κεφαλαλγία, ρίγη
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>	
Συχνές	Ναυτία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
Όχι συχνές	Διάρροια, μετεωρισμός

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε βιλνταγλιπτίνη 50 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με ινσουλίνη, με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μετφορμίνης, η συνολική

επίπτωση αποσύρσεων λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 0,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη και δεν υπήρξαν αποσύρσεις στη ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Η συχνότητα εμφάνισης της υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες θεραπείας (14,0% στην ομάδα της βιλνταγλιπτίνης έναντι 16,4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Δύο ασθενείς ανέφεραν σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια στην ομάδα της βιλνταγλιπτίνης και 6 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στο τέλος της μελέτης, η επίπτωση στο μέσο σωματικό βάρος ήταν ουδέτερη (+0,6 kg μεταβολή από τα αρχικά επίπεδα στην ομάδα της βιλνταγλιπτίνης και καμία αλλαγή στο βάρος στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου).

*Εμπειρία μετά την κυκλοφορία*

#### **Πίνακας 7 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία**

<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>	
Μη γνωστές	Παγκρεατίτιδα
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Μη γνωστές	Ηπατίτιδα (αναστρέψιμη με τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος)
	Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (αναστρέψιμες με τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος)
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Μη γνωστές	Μυαλγία
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Μη γνωστές	Κνίδωση
	Αποφολιδωτικές και πεμφιγοειδείς βλάβες δέρματος, συμπεριλαμβανομένων των πομφολυγώδων πεμφιγοειδών

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Οι πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία με βιλνταγλιπτίνη είναι περιορισμένες.

#### Συμπτώματα

Οι πληροφορίες για τα ενδεχόμενα συμπτώματα υπερδοσολογίας ελήφθησαν από μια μελέτη ανοχής με αυξανόμενη δόση σε υγιή άτομα που έλαβαν Vildagliptin/Sandoz επί 10 ημέρες. Στα 400 mg, καταγράφηκαν περιπτώσεις μυϊκού άλγους και μεμονωμένα περιστατικά ελαφριάς και παροδικής

παραισθησίας, πυρετού, οιδήματος καθώς και παροδικής αύξησης των επιπέδων λιπάσης. Στα 600 mg, ένας συμμετέχων παρουσίασε οίδημα στα πόδια και τα χέρια, αυξήσεις των επιπέδων της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK), της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, (AST), της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και της μυοσφαιρίνης. Τρεις άλλοι συμμετέχοντες εμφάνισαν οίδημα στα πόδια, με παραισθησία σε δύο περιπτώσεις. Όλα τα συμπτώματα και όλες οι μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές υποχώρησαν χωρίς θεραπεία μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης.

#### Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία. Η βιλνταγλιπτίνη δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση. Ωστόσο, ο κύριος μεταβολίτης υδρόλυσης (LAY 151) μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο διαβήτη, αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4), κωδικός ATC: A10BH02

Η βιλνταγλιπτίνη, μέλος της ομάδας των ενισχυτικών της λειτουργίας των νησιδίων, είναι ένας ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας της DPP-4.

#### Μηχανισμός δράσης

Η χορήγηση βιλνταγλιπτίνης οδηγεί σε ταχεία και πλήρη αναστολή της δραστηριότητας της DPP-4 η οποία έχει ως αποτέλεσμα αυξημένα ενδογενή επίπεδα σε κατάσταση νηστείας και μεταγευματικά των ινκρετινών ορμονών GLP-1 (πεπτίδιο 1 προσομοιάζον με γλυκαγόνη) και GIP (εξαρτώμενο από τη γλυκόζη ινσουλινοτροπικό πολυπεπτίδιο).

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αυξάνοντας τα ενδογενή επίπεδα αυτών των ινκρετινών ορμονών, η βιλνταγλιπτίνη ενισχύει την ευαισθησία των β-κυττάρων στη γλυκόζη, οδηγώντας σε βελτιωμένη εξαρτώμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης. Η θεραπεία με 50-100 mg βιλνταγλιπτίνης την ημέρα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 βελτίωσε σημαντικά τους δείκτες λειτουργίας των β-κυττάρων περιλαμβανομένου του HOMA-β (Homeostasis Model Assessment -β), της αναλογίας προϊνσουλίνης προς ινσουλίνη, και των μετρήσεων της ανταπόκρισης των β-κυττάρων από τη δοκιμασία ανοχής τροφής με συχνή λήψη δειγμάτων. Σε μη διαβητικά (με φυσιολογική γλυκαιμία) άτομα, η βιλνταγλιπτίνη δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και δεν μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης.

Αυξάνοντας τα ενδογενή επίπεδα GLP-1, η βιλνταγλιπτίνη ενισχύει επίσης την ευαισθησία των α-κυττάρων στη γλυκόζη, οδηγώντας σε μεγαλύτερη έκκριση γλυκαγόνης κατάλληλης ως προς τα επίπεδα γλυκόζης.

Η ενισχυμένη αύξηση της αναλογίας ινσουλίνης/γλυκαγόνης κατά τη διάρκεια της υπεργλυκαιμίας εξαιτίας αυξημένων επιπέδων ινκρετινών ορμονών οδηγεί σε μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας και μεταγευματικά, οδηγώντας σε μειωμένη γλυκαιμία.

Η γνωστή επίδραση των αυξημένων επιπέδων GLP-1 στην καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης δεν παρατηρείται με τη θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Περισσότεροι από 15.000 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 συμμετείχαν σε διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο ή δραστική ουσία κλινικές δοκιμές διάρκειας έως και πάνω από 2 έτη. Σε αυτές τις μελέτες, η βιλνταγλιπτίνη χορηγήθηκε σε περισσότερους από 9.000 ασθενείς σε ημερήσιες δόσεις των 50 mg (άπαξ ημερησίως), 50 mg δις ημερησίως ή 100 mg άπαξ ημερησίως. Περισσότεροι από 5.000 άνδρες και περισσότερες από 4.000 γυναίκες ασθενείς έλαβαν βιλνταγλιπτίνη 50 mg άπαξ ημερησίως ή 100 mg ημερησίως. Περισσότεροι από 1.900 ασθενείς έλαβαν βιλνταγλιπτίνη 50 mg άπαξ ημερησίως ή 100 mg ημερησίως και ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών. Σε αυτές τις δοκιμές, η βιλνταγλιπτίνη χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία ή σε σχήμα συνδυασμού σε ασθενείς που δεν είχαν επιτύχει επαρκή έλεγχο της νόσου με άλλα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Συνολικά, η βιλνταγλιπτίνη βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο όταν χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία ή όταν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με μετφορμίνη, μια σουλφονουλουρία και μια θειαζολιδινεδιόνη όπως μετρήθηκε από κλινικά σχετικές μειώσεις από τις αρχικές τιμές της HbA<sub>1c</sub> στο καταληκτικό σημείο της μελέτης (βλ. Πίνακα 8).

Σε κλινικές δοκιμές, το μέγεθος των μειώσεων HbA<sub>1c</sub> με τη βιλνταγλιπτίνη ήταν μεγαλύτερο σε ασθενείς με υψηλότερα αρχικά επίπεδα HbA<sub>1c</sub>.

Σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη δοκιμή διάρκειας 52 εβδομάδων, η βιλνταγλιπτίνη (50 mg δις ημερησίως) μείωσε την αρχική HbA<sub>1c</sub> κατά -1% έναντι μείωσης -1,6% για τη μετφορμίνη (τιτλοποιημένη σε 2 g/ημέρα) δεν επιτεύχθηκε στατιστική μη κατωτερότητα. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη ανέφεραν σημαντικά χαμηλότερες επιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα έναντι αυτών που έλαβαν θεραπεία με μετφορμίνη.

Σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη δοκιμή διάρκειας 24 εβδομάδων, η βιλνταγλιπτίνη (50 mg δις ημερησίως) συγκρίθηκε με τη ροσιγλιταζόνη (8 mg άπαξ ημερησίως). Οι μέσες μειώσεις ήταν -1,20% με τη βιλνταγλιπτίνη και -1,48% με τη ροσιγλιταζόνη σε ασθενείς με μέση αρχική HbA<sub>1c</sub> 8,7%. Οι ασθενείς που έλαβαν ροσιγλιταζόνη παρουσίασαν μέση αύξηση του βάρους (+1,6 kg), ενώ αυτοί που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη δεν παρουσίασαν αύξηση του βάρους (-0,3 kg). Η επίπτωση του περιφερικού οιδήματος ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της βιλνταγλιπτίνης απ' ό τι στην ομάδα της ροσιγλιταζόνης (2,1% έναντι 4,1% αντίστοιχα).

Σε μια κλινική δοκιμή, διάρκειας 2 ετών, η βιλνταγλιπτίνη (50 mg δις ημερησίως) συγκρίθηκε με τη γλικλαζίδη (έως 320 mg ημερησίως). Μετά από 2 χρόνια, η μέση μείωση στην HbA<sub>1c</sub> ήταν -0,5% με τη βιλνταγλιπτίνη και -0,6% με τη γλικλαζίδη, από μια μέση αρχική τιμή 8,6%. Στατιστική μη κατωτερότητα δεν επιτεύχθηκε. Η βιλνταγλιπτίνη συσχετίστηκε με λιγότερα υπογλυκαιμικά συμβάματα (0,7%) από ότι η γλικλαζίδη (1,7%).

Σε μια δοκιμή διάρκειας 24-εβδομάδων, η βιλνταγλιπτίνη (50 mg δις ημερησίως) συγκρίθηκε με τη πιογλιταζόνη (30 mg άπαξ ημερησίως) σε ασθενείς που ρυθμίζονταν ανεπαρκώς με μετφορμίνη (μέση ημερήσια δόση: 2020 mg). Οι μέσες μειώσεις από την αρχική HbA<sub>1c</sub> του 8,4% ήταν -0,9% με τη βιλνταγλιπτίνη προστιθέμενη στην μετφορμίνη και -1,0% με τη πιογλιταζόνη προστιθέμενη στην μετφορμίνη. Μια μέση αύξηση βάρους +1,9 kg παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν πιογλιταζόνη προστιθέμενη στη μετφορμίνη σε σύγκριση με +0,3 kg σε αυτούς που ελάμβαναν βιλνταγλιπτίνη προστιθέμενη στην μετφορμίνη.

Σε μια κλινική δοκιμή, διάρκειας 2 ετών η βιλνταγλιπτίνη (50 mg δις ημερησίως) συγκρίθηκε με τη γλιμεπιρίδη (ως 6 mg ημερησίως – μέση δόση στα δύο έτη: 4,6 mg) σε ασθενείς που ελάμβαναν μετφορμίνη (μέση ημερήσια δόση: 1894 mg). Μετά από 1 έτος οι μέσες μειώσεις στην HbA<sub>1c</sub> ήταν -0,4% με τη βιλνταγλιπτίνη προστιθέμενη στην μετφορμίνη και -0,5% με τη γλιμεπιρίδη

προστιθέμενη στην μετφορμίνη, από μια μέση αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub> 7,3%. Η αλλαγή στο σωματικό βάρος ήταν -0,2 kg με τη βιλνταγλιπτίνη έναντι του +1,6 kg με τη γλιμεπιρίδη. Η συχνότητα εμφάνισης της υπογλυκαιμίας ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα της βιλνταγλιπτίνης (1,7%) από αυτή στην ομάδα της γλιμεπιρίδης (16,2%). Στο τελικό σημείο της μελέτης (2 έτη), οι τιμές της HbA<sub>1c</sub> ήταν παρόμοιες με τις αρχικές τιμές και στις δύο ομάδες θεραπείας ενώ οι αλλαγές στο σωματικό βάρος και οι διαφορές στην υπογλυκαιμία παρέμειναν.

Σε μία κλινική δοκιμή διάρκειας 52-εβδομάδων, η βιλνταγλιπτίνη (50 mg δύο φορές την ημέρα) συγκρίθηκε με τη γλικλαζίδη (μέση ημερήσια δόση: 229,5 mg) σε ασθενείς που δεν ελέγχονταν επαρκώς με μετφορμίνη (η αρχική δόση μετφορμίνης ήταν 1928 mg/ημέρα). Μετά από 1 έτος οι μέσες μειώσεις στην HbA<sub>1c</sub> ήταν -0,81% με βιλνταγλιπτίνη προστιθέμενη στη μετφορμίνη (μέση αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub> 8,4%) και -0,85% με γλικλαζίδη προστιθέμενη στη μετφορμίνη (μέση αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub> 8,5%). Στατιστικά η μη κατωτερότητα επετεύχθη (95% CL -0,11 - 0,20). Η μεταβολή του σωματικού βάρους με τη βιλνταγλιπτίνη ήταν +0,1 kg σε σύγκριση με πρόσληψη +1,4 kg με τη γλικλαζίδη.

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού σταθερών δόσεων βιλνταγλιπτίνης και μετφορμίνης αξιολογήθηκε (σταδιακά τιτλοποιούμενη σε μια δόση 50 mg/500 mg δύο φορές την ημέρα ή 50 mg/1000 mg δύο φορές την ημέρα) σε μία δοκιμή 24-εβδομάδων ως αρχική θεραπεία σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως φαρμακευτική αγωγή. Η βιλνταγλιπτίνη/μετφορμίνη 50 mg/1000 mg δύο φορές την ημέρα μείωσε την HbA<sub>1c</sub> κατά -1,82%, η βιλνταγλιπτίνη/μετφορμίνη 50 mg/500 mg δύο φορές την ημέρα κατά -1,61%, η μετφορμίνη 1000 mg δύο φορές την ημέρα κατά -1,36% και η βιλνταγλιπτίνη 50 mg δύο φορές την ημέρα κατά -1,09% από μια μέση αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub> 8,6%. Η μείωση στην HbA<sub>1c</sub> που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με αρχική τιμή  $\geq 10,0\%$  ήταν μεγαλύτερη.

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 24 εβδομάδων διεξήχθη για να αξιολογηθεί το αποτέλεσμα της θεραπείας με βιλνταγλιπτίνη 50 mg άπαξ ημερησίως σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε 515 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (N=294) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (N=221). Το 68,8% και το 80,5% των ασθενών με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντίστοιχα υποβάλλονταν σε θεραπεία με ινσουλίνη (μέση ημερήσια δόση 56 μονάδες και 51,6 μονάδες αντίστοιχα) αρχικά. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία η βιλνταγλιπτίνη μείωσε σημαντικά την HbA<sub>1c</sub> όταν συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο (διαφορά κατά -0,53%) από ένα μέσο αρχικό επίπεδο 7,9%. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία η βιλνταγλιπτίνη μείωσε σημαντικά την HbA<sub>1c</sub> όταν συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο (διαφορά -0,56%) από ένα μέσο αρχικό επίπεδο 7,7%.

Διεξήχθη μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή διάρκειας 24 εβδομάδων σε 318 ασθενείς για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της βιλνταγλιπτίνης (50 mg δύο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με μετφορμίνη ( $\geq 1500$  mg την ημέρα) και γλιμεπιρίδη ( $\geq 4$  mg την ημέρα). Η βιλνταγλιπτίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη και γλιμεπιρίδη μείωσε σημαντικά την HbA<sub>1c</sub> σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η προσαρμοσμένη στο εικονικό φάρμακο μείωση από τη μέση αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub> που ήταν 8,8% ήταν -0,76%.

Διεξήχθη μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή σε 449 ασθενείς διάρκειας 24 εβδομάδων για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της βιλνταγλιπτίνης (50 mg δύο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με μία σταθερή δόση βασικής ή προαναμεμιγμένης ινσουλίνης (μέση ημερήσια δόση 41 μονάδες), με ταυτόχρονη χρήση μετφορμίνης (N=276) ή χωρίς ταυτόχρονη χρήση μετφορμίνης (N=173). Η βιλνταγλιπτίνη σε συνδυασμό με ινσουλίνη μείωσε σημαντικά την HbA<sub>1c</sub> σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στο συνολικό πληθυσμό η προσαρμοσμένη στο εικονικό φάρμακο μέση μείωση από μια μέση αρχική

τιμή HbA<sub>1c</sub> 8,8% ήταν -0,72%. Στις υποομάδες που έλαβαν ινσουλίνη με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μετφορμίνης ή προσαρμοσμένη στο εικονικό φάρμακο μέση μείωση στην HbA<sub>1c</sub> ήταν -0,63% και -0,84%, αντίστοιχα. Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας στο συνολικό πληθυσμό ήταν 8,4% και 7,2% στις ομάδες της βιλνταγλιπτίνης και του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα. Οι ασθενείς που ελάμβαναν βιλνταγλιπτίνη δεν παρουσίασαν αύξηση σωματικού βάρους (+0,2 kg) ενώ αυτές που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο παρουσίασαν μείωση σωματικού βάρους (-0,7 kg).

Σε μία άλλη μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων σε ασθενείς με περισσότερο προχωρημένο διαβήτη τύπου 2 που δεν ελέγχονται επαρκώς με ινσουλίνη (μέση δόση βραχείας και παρατεταμένης δράσης ινσουλίνης 80 IU/day), η μέση μείωση στην in HbA<sub>1c</sub> όταν προστίθεται βιλνταγλιπτίνη (50 mg δύο φορές την ημέρα) ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη από ότι με το εικονικό φάρμακο και ινσουλίνη (0,5% έναντι 0,2%). Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της βιλνταγλιπτίνης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (22,9% έναντι 29,6%).

Διεξήχθη μία διάρκειας 52 εβδομάδων, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (λειτουργικής κατηγορίας I-III κατά NYHA) για να αξιολογήσει την επίδραση της βιλνταγλιπτίνης 50 mg δύο φορές την ημέρα (N=128) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (N=126) στο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF). Η βιλνταγλιπτίνη δεν συσχετίστηκε με αλλαγή στη λειτουργία της αριστερής κοιλίας ή επιδείνωση προϋπάρχουσας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF). Τα εξεταζόμενα καρδιαγγειακά περιστατικά ήταν στο σύνολό τους ισορροπημένα. Υπήρξαν περισσότερα καρδιακά συμβάματα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III κατά NYHA υπό βιλνταγλιπτίνη συγκριτικά με τους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο. Παρόλα αυτά, υπήρχαν ανισορροπίες υπέρ του εικονικού φαρμάκου στο αρχικό επίπεδο καρδιαγγειακού κινδύνου και ο αριθμός των περιστατικών ήταν χαμηλός εμποδίζοντας της εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων. Η βιλνταγλιπτίνη μείωσε σημαντικά την HbA<sub>1c</sub> συγκρινόμενη με το εικονικό φάρμακο (διαφορά 0,6%) από μία μέση αρχική τιμή 7,8% κατά την εβδομάδα 16. Στην υποομάδα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III κατά NYHA η μείωση στην HbA<sub>1c</sub> ήταν χαμηλότερη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο αλλά το συμπέρασμα αυτό περιορίζεται από το μικρό αριθμό των ασθενών (N=44). Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας στο συνολικό πληθυσμό ήταν 4,7% και 5,6% στις ομάδες της βιλνταγλιπτίνης και του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα.

#### *Καρδιαγγειακός κίνδυνος*

Διεξήχθη μία μετα-ανάλυση σε ταυτοποιημένα ανεξάρτητα και προοπτικά καρδιαγγειακά περιστατικά από 37 κλινικές μελέτες μονοθεραπείας και θεραπείας συνδυασμού φάσης III και IV διάρκειας έως άνω των 2 χρόνων (μέση έκθεση 50 εβδομάδες για τη βιλνταγλιπτίνη και 49 εβδομάδες για τα φάρμακα σύγκρισης) η οποία έδειξε ότι η θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη δεν σχετίζονταν με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου έναντι των φαρμάκων σύγκρισης. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο των ταυτοποιημένων μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (MACE) συμπεριλαμβανομένου οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή καρδιαγγειακού θανάτου ήταν παρόμοιο για τη βιλνταγλιπτίνη έναντι του συνδυασμού δραστικών και εικονικών φαρμάκων σύγκρισης [αναλογία κινδύνου Mantel-Haenszel (M-H RR) 0,82 (95% ΔΕ 0,61-1,11)]. Ένα μείζον ανεπιθύμητο καρδιαγγειακό σύμβαμα (MACE) συνέβη στους 83 από τους 9.599 (0,86%) ασθενείς που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη και στους 85 από τους 7.102 (1,20%) ασθενείς που έλαβαν φάρμακο σύγκρισης. Η αξιολόγηση κάθε μεμονωμένου μείζονος ανεπιθύμητου καρδιαγγειακού συμβάματος (MACE) δεν έδειξε κάποιο αυξημένο κίνδυνο (παρόμοιο M-H RR). Συμβάματα επιβεβαιωμένης καρδιακής ανεπάρκειας τα οποία ορίζονται ως καρδιακή ανεπάρκεια που απαιτεί νοσηλεία ή νέα εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας αναφέρθηκαν σε 41 (0,43%) ασθενείς που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη και σε 32 (0,45%) ασθενείς που έλαβαν φάρμακο σύγκρισης με M-H RR 1,08 (95% ΔΕ 0,68-1,70).

**Πίνακας 8 Κόρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της βιλνταγλιπτίνης σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές με σχήματα μονοθεραπείας και σε δοκιμές με πρόσθετες θεραπείες συνδυασμού (πληθυσμός ITT κύριας αποτελεσματικότητας)**

Ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με σχήματα μονοθεραπείας	Μέση αρχική HbA <sub>1c</sub> (%)	Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή της HbA <sub>1c</sub> (%) την εβδομάδα 24	Μέση μεταβολή της HbA <sub>1c</sub> (%), με διόρθωση ως προς την επίδραση του εικονικού φαρμάκου, την εβδομάδα 24 (95%CI)
Μελέτη 2301: Βιλνταγλιπτίνη 50 mg δις ημερησίως (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Μελέτη 2384: Βιλνταγλιπτίνη 50 mg δις ημερησίως (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
* p < 0,05 για σύγκριση έναντι του εικονικού φαρμάκου			
<b>Μελέτες με πρόσθετη θεραπεία/θεραπεία συνδυασμού</b>			
Βιλνταγλιπτίνη 50 mg δις ημερησίως + μετφορμίνη (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Βιλνταγλιπτίνη 50 mg δις ημερησίως + γλιμεπιρίδη (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Βιλνταγλιπτίνη 50 mg δις ημερησίως + πιογλιταζόνη (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Βιλνταγλιπτίνη 50 mg δις ημερησίως + μετφορμίνη + γλιμεπιρίδη (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p < 0,05 για σύγκριση έναντι του εικονικού φαρμάκου + του φαρμάκου σύγκρισης			

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη βιλνταγλιπτίνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση από του στόματος σε κατάσταση νηστείας, η βιλνταγλιπτίνη απορροφάται ταχέως με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να παρατηρούνται σε 1,7 ώρες. Η τροφή καθυστερεί ελαφρώς τον χρόνο έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα που επιτυγχάνεται σε 2,5 ώρες, αλλά δεν μεταβάλλει τη συνολική έκθεση (AUC). Ωστόσο, το μέγεθος της μεταβολής δεν είναι κλινικά σημαντικό, με αποτέλεσμα να μπορεί να χορηγείται το Vildagliptin/Sandoz με ή χωρίς τροφή. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 85%.

### Κατανομή

Η σύνδεση της βιλνταγλιπτίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή (9,3%) και η βιλνταγλιπτίνη κατανέμεται εξίσου στο πλάσμα και τα ερυθροκύτταρα. Ο μέσος όγκος κατανομής της βιλνταγλιπτίνης σε σταθερή κατάσταση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ( $V_{ss}$ ) είναι 71 λίτρα, υποδηλώνοντας εξωαγγειακή κατανομή.

### Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός είναι η κύρια οδός απέκκρισης της βιλνταγλιπτίνης στους ανθρώπους, αντιπροσωπεύοντας το 69% της δόσης. Ο κύριος μεταβολίτης (LAY 151) είναι φαρμακολογικά μη δραστικός και είναι το προϊόν υδρόλυσης της κυανομάδας, αντιπροσωπεύοντας το 57% της δόσης, ακολουθούμενο από το γλυκουρονίδιο και τα προϊόντα υδρόλυσης αμιδίων (4% της δόσης). *In vitro* δεδομένα σε ανθρώπινα μικροσώματα νεφρού υποδεικνύουν ότι ο νεφρός μπορεί να είναι ένα από τα κύρια όργανα που συνεισφέρουν στην υδρόλυση της βιλνταγλιπτίνης στον κύριο ανενεργό μεταβολίτη της LAY151. Η DPP-4 συμβάλλει μερικώς στην υδρόλυση της βιλνταγλιπτίνης βάσει μιας *in vivo* μελέτης σε αρουραίους με έλλειψη DPP-4. Η βιλνταγλιπτίνη δεν μεταβολίζεται από τα ένζυμα CYP 450 σε ποσοτικά προσδιορίσιμο βαθμό. Αναλόγως, η μεταβολική κάθαρση της βιλνταγλιπτίνης δεν αναμένεται να επηρεαστεί από συγχορηγούμενα φάρμακα που είναι επαγωγείς ή/και αναστολείς του CYP 450. Μελέτες *in vitro* κατέδειξαν ότι η βιλνταγλιπτίνη δεν αναστέλλει/επάγει τα ένζυμα CYP 450. Επομένως, η βιλνταγλιπτίνη δεν είναι πιθανό να επηρεάσει τη μεταβολική κάθαρση συγχορηγούμενων φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ή CYP 3A4/5.

### Αποβολή

Μετά από χορήγηση από του στόματος [ $^{14}C$ ] βιλνταγλιπτίνης, περίπου το 85% της δόσης απομακρύνθηκε μέσω των ούρων και το 15% της δόσης μέσω των κοπράνων. Η νεφρική απέκκριση της αναλλοίωτης βιλνταγλιπτίνης αποτελούσε το 23% της δόσης μετά από χορήγηση από του στόματος. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα, η ολική κάθαρση στο πλάσμα και η ολική νεφρική κάθαρση της βιλνταγλιπτίνης είναι 41 και 13 l/h, αντίστοιχα. Η μέση ημιζωή για την απομάκρυνση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι περίπου 2 ώρες. Η ημιζωή για την απομάκρυνση μετά από χορήγηση από του στόματος είναι περίπου 3 ώρες.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η  $C_{max}$  για τη βιλνταγλιπτίνη και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) αυξήθηκε σε σχεδόν ανάλογο προς τη δόση τρόπο στο εύρος των θεραπευτικών δόσεων.

### Χαρακτηριστικά σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών

#### Φύλο

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της βιλνταγλιπτίνης μεταξύ ανδρών και γυναικών υγιών ατόμων εντός ευρέος φάσματος ηλικίας και δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Η αναστολή της DPP-4 από τη βιλνταγλιπτίνη δεν επηρεάζεται από το φύλο.

#### Ηλικιωμένοι

Σε υγιή ηλικιωμένα άτομα ( $\geq 70$  ετών), η συνολική έκθεση στη βιλνταγλιπτίνη (100 mg άπαξ ημερησίως) αυξήθηκε κατά 32%, με 18% αύξηση της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα σε σύγκριση με νέα υγιή άτομα (18-40 ετών). Ωστόσο, αυτές οι μεταβολές δεν θεωρούνται κλινικά σχετικές. Η αναστολή της DPP-4 από τη βιλνταγλιπτίνη δεν επηρεάζεται από την ηλικία.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση των διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας στη φαρμακοκινητική της βιλνταγλιπτίνης μελετήθηκε σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία βάσει των βαθμολογιών Child-Pugh (που κυμαίνονται από 6 για ήπια έως 12 για σοβαρή) σε σύγκριση με υγιή άτομα. Η έκθεση στη βιλνταγλιπτίνη μετά από εφάπαξ δόση σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική



δυσλειτουργία ήταν μειωμένη (20% και 8% αντίστοιχα), ενώ η έκθεση στη βιλνταγλιπτίνη για ασθενείς με σοβαρή δυσλειτουργία ήταν αυξημένη κατά 22%. Η μέγιστη μεταβολή (αύξηση ή μείωση) της έκθεσης στη βιλνταγλιπτίνη είναι ~30%, ποσοστό που δεν θεωρείται κλινικά σχετικό. Δεν παρατηρήθηκε σχέση μεταξύ της βαρύτητας της ηπατικής νόσου και των μεταβολών της έκθεσης στη βιλνταγλιπτίνη.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Διεξήχθη μια ανοιχτή δοκιμή πολλαπλών δόσεων για να αξιολογηθεί η φαρμακοκινητική την κατώτερης θεραπευτικής δόσης της βιλνταγλιπτίνη (50 mg άπαξ ημερησίως) σε ασθενείς με ποικίλου βαθμού χρόνια νεφρική δυσλειτουργία καθοριζόμενη από την κάθαρση της κρεατινίνης (ήπια: 50 έως <80 ml/min, μέτρια: 30 έως <50ml/min και σοβαρή: <30 ml/min) σε σύγκριση με φυσιολογικά υγιή άτομα που χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου.

Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) της βιλνταγλιπτίνης αυξήθηκε κατά μέσο όρο 1,4, 1,7 και 2-φορές σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντίστοιχα σε σχέση με φυσιολογικά υγιή άτομα. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη για τους μεταβολίτες LAY151 και BQS867 αυξήθηκε κατά μέσο όρο 1,5, 3 και 7-φορές σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντίστοιχα. Περιορισμένα δεδομένα από ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) δείχνουν ότι η έκθεση στη βιλνταγλιπτίνη είναι παρόμοια με αυτή των ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Οι συγκεντρώσεις του LAY151 ήταν περίπου 2-3-φορές υψηλότερες απ' ό,τι σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Η βιλνταγλιπτίνη απομακρύνθηκε με αιμοδιύλιση σε περιορισμένη έκταση (3% κατά την διάρκεια μιας συνεδρίας αιμοδιύλισης 3-4 ωρών η οποία άρχισε 4 ώρες μετά τη χορήγηση).

#### *Εθνικότητα*

Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η φυλή δεν έχει σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της βιλνταγλιπτίνης.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας**

Παρατηρήθηκαν καθυστερήσεις της ενδοκαρδιακής αγωγής των ώσεων σε σκύλους με δόση χωρίς αποτέλεσμα των 15 mg/kg (7 φορές την έκθεση του ανθρώπου βάσει της  $C_{max}$ ).

Σε αρουραίους και ποντικούς παρατηρήθηκε συσσώρευση αφρωδών κυψελιδικών μακροφάγων στον πνεύμονα. Η δόση χωρίς αποτέλεσμα στους αρουραίους ήταν 25 mg/kg (5 φορές την έκθεση του ανθρώπου βάσει της AUC) και στους ποντικούς 750 mg/kg (142 φορές την έκθεση του ανθρώπου).

Συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα, κυρίως μαλακά κόπρανα, βλεννώδη κόπρανα, διάρροια, και σε υψηλότερες δόσεις, παρουσία αίματος στα κόπρανα παρατηρήθηκαν σε σκύλους. Το επίπεδο της δόσης χωρίς αποτέλεσμα δεν τεκμηριώθηκε.

Η βιλνταγλιπτίνη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε συμβατικούς *in vitro* και *in vivo* ελέγχους γονοτοξικότητας.

Σε μια μελέτη γονιμότητας και πρώιμης ανάπτυξης του εμβρύου σε αρουραίους δεν καταγράφηκαν ενδείξεις διαταραχών της γονιμότητας, της αναπαραγωγικής ικανότητας ή της πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης εξαιτίας της βιλνταγλιπτίνης. Η τοξικότητα στο έμβρυο αξιολογήθηκε σε αρουραίους και κουνέλια. Αυξημένη επίπτωση κυματοειδών πλευρών παρατηρήθηκε σε αρουραίους σε σχέση με παραμέτρους μειωμένου σωματικού βάρους της μητέρας, με δόση χωρίς αποτέλεσμα των 75 mg/kg (10 φορές την έκθεση του ανθρώπου). Σε κουνέλια, μειωμένο βάρος του εμβρύου και σκελετικές μεταβολές ενδεικτικές καθυστερήσεων στην ανάπτυξη παρατηρήθηκαν μόνο επί παρουσίας σοβαρής τοξικότητας στη μητέρα, με δόση χωρίς αποτέλεσμα των 50 mg/kg (9 φορές την έκθεση

του ανθρώπου). Μια μελέτη πριν και μετά τη γέννηση διενεργήθηκε σε αρουραίους. Ευρήματα καταγράφηκαν μόνο σε σχέση με τοξικότητα της μητέρας στα  $\geq 150$  mg/kg και περιλάμβαναν παροδική μείωση του σωματικού βάρους και μειωμένη κινητική δραστηριότητα στη F1 γενιά.

Μια διετής μελέτη καρκινογένεσης διενεργήθηκε σε αρουραίους σε δόσεις από του στόματος έως 900 mg/kg (περίπου 200 φορές την έκθεση για τον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη δόση). Δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις της επίπτωσης των όγκων εξαιτίας της λήψης βιλνταγλιπτίνης. Άλλη μια διετής μελέτη καρκινογένεσης διενεργήθηκε σε ποντικούς σε δόσεις από του στόματος έως 1.000 mg/kg. Αυξημένη επίπτωση αδενοκαρκινωμάτων του μαστού και αιμαγγειοσαρκωμάτων παρατηρήθηκαν με δόση χωρίς αποτέλεσμα των 500 mg/kg (59 φορές την έκθεση του ανθρώπου) και 100 mg/kg (16 φορές την έκθεση του ανθρώπου) αντίστοιχα. Η αυξημένη επίπτωση αυτών των όγκων σε ποντικούς θεωρείται ότι δεν αντιπροσωπεύει σημαντικό κίνδυνο για τον άνθρωπο βάσει της απουσίας γονοτοξικότητας της βιλνταγλιπτίνης και του κύριου μεταβολίτη της, της εμφάνισης των όγκων σε ένα μόνο είδος και τις υψηλές αναλογίες συστηματικής έκθεσης στις οποίες παρατηρήθηκαν οι όγκοι.

Σε μια τοξικολογική μελέτη διάρκειας 13 εβδομάδων σε πιθήκους cynomolgus, καταγράφηκαν δερματικές βλάβες σε δόσεις  $\geq 5$  mg/kg/ημέρα. Αυτές εντοπίστηκαν σε όλες τις περιπτώσεις στα άκρα (χέρια, πόδια, αφτιά και ουρά). Στα 5 mg/kg/ημέρα (περίπου ισοδύναμη με την έκθεση AUC του ανθρώπου στη δόση των 100 mg), παρατηρήθηκαν μόνο φλύκταινες. Ήταν αναστρέψιμες παρά τη συνέχιση της θεραπείας, και δεν σχετίστηκαν με μη φυσιολογικά ιστοπαθολογικά ευρήματα. Αποφολίδωση, ξεφλούδισμα του δέρματος, εφελκίδες και βλάβες στην ουρά με αντίστοιχες ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν σε δόσεις  $\geq 20$  mg/kg/ημέρα (περίπου 3 φορές την έκθεση AUC για τον άνθρωπο στη δόση των 100 mg). Νεκρωτικές βλάβες στην ουρά παρατηρήθηκαν στα  $\geq 80$  mg/kg/ημέρα. Οι δερματικές βλάβες δεν ήταν αναστρέψιμες σε πιθήκους που έλαβαν 160 mg/kg/ημέρα κατά τη διάρκεια περιόδου ανάρρωσης 4 εβδομάδων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Άνδρη λακτόζη  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο άμυλο (τύπου A)  
Στεατικό μαγνήσιο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 έτη

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλη Aluminium/Aluminium (PA/Alu/PVC//Alu)

Διατίθεται σε συσκευασίες των 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 ή 336 δισκίων και σε πολλαπλές συσκευασίες που περιλαμβάνουν 336 (3 κουτιά των 112) δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Τυχόν αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Veronškova Ulica 57  
SI-1000 Ljubljana  
Σλοβενία

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

21271/16/13-10-2017

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Οκτωβρίου 2017  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

15-Ιουλίου-2020