

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AGARTHA 50 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține vildagliptină 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză 47,82 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate rotunde, plate, de culoare alb-gălbui spre gri deschis, cu margini teșite și diametrul de 8 mm, gravate pe o față cu „AA3”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vildagliptina este indicată în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la adulți:

În monoterapie

- la pacienți cu control inadecvat numai prin regim alimentar și exerciții fizice 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 pentru care este indicată utilizarea unei tiazolidindione.

Ca terapie orală triplă, în asociere cu

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Când se utilizează în monoterapie, în combinație cu metformină, în asociere 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 100 mg nu s-a dovedit mai eficace decât doza de vildagliptină 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 Agarthă, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

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

Copii și adolescenți

Nu se recomandă administrarea Agarthă la copii și adolescenți. Siguranța și eficacitatea administrării Agarthă la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi și pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

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/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST), doza de Agarthă recomandată este de 50 mg, administrată o dată pe zi (vezi și pct. 4.4, 5.1. și 5.2).

Insuficiență hepatică

Agarthă nu trebuie administrat 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).

Mod de administrare

Administrare orală.

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Agartha nu este un substitut al insulinei la pacienții dependenți de insulină. Agartha 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, Agartha trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi și pct. 4.2, 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică

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

Monitorizarea enzimelor hepatice

Au fost raportate cazuri rare 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 Agartha pentru a cunoaște valorile inițiale ale pacienților. În timpul tratamentului cu Agartha funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei luni în primul an și periodic după aceea. Pacienții la care apar valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizați printr-o a doua evaluare a funcției hepatice pentru a confirma rezultatul și trebuie urmăriți 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 3 x LSVN sau mai mare, se recomandă întreruperea tratamentului cu Agartha.

Pacienții la care apare icter sau alte semne sugestive de disfuncție hepatică trebuie să întrerupă administrarea Agartha.

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

Insuficiență cardiacă

Un studiu clinic cu vildagliptină administrat la pacienți cu insuficiență cardiacă clasa funcțională I-III New York Heart Association (NYHA), 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 vildagliptinei în cadrul studiilor clinice la pacienți cu clasa funcțională NYHA IV și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acești pacienți.

Afecțiuni cutanate

În cadrul studiilor non-clinice toxicologice, la nivelul extremităților, la maimuțe, s-a raportat apariția de leziuni cutanate, incluzând formarea de vezicule și ulcerații (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. În plus, 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 afecțiunilor cutanate, cum sunt pustule și ulcerații.

Pancreatită acută

Administrarea vildagliptinei 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 manifestată prudență la pacienții 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 Agartha 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.

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 CYP450, 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 cu aceste 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, și anume 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 simpaticomimetice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă vildagliptina se excretă în laptele uman. Studiile efectuate la animale au evidențiat excreția vildagliptinei în lapte. Agartha nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii pentru Agartha 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 100 mg (50 mg de două ori pe zi sau 100 mg o dată pe zi), în studii controlate cu o durată de minimum 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 cazuri rare 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 vildagliptină 50 mg o dată pe zi, vildagliptină 50 mg de două ori pe zi și, respectiv, toți comparatorii. Aceste creșteri ale valorilor transaminazelor au fost, în general, asimptomatice, non-progresive ca natură și neasociate cu coleastăz 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 vildagliptina s-a administrat în asociere cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitor ECA). Majoritatea evenimentelor au fost ușoare în severitate și au dispărut la continuarea tratamentului cu vildagliptină.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat Agarthă în cadrul studiilor în 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 (frecvența 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

Tabelul 1 Reacții adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat Agarthă 100 mg zilnic în asociere cu metformină în cadrul studiilor în dublu-orb (N=208)

Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Hipoglicemie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Tremor
Frecvente	Cefalee
Frecvente	Amețeli
Mai puțin frecvente	Fatigabilitate
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Greață

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În cadrul studiilor 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 cu placebo + metformină.

În cadrul studiilor 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 cadrul studiilor 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 și, 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 sulfoniluree

Tabelul 2 Reacții adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat Agartă 50 mg în asociere cu o sulfoniluree în cadrul studiilor în dublu-orb (N=170)

Infecții și infestări	
Foarte rare	Nazofaringită
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Hipoglicemie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Tremor
Frecvente	Cefalee
Frecvente	Amețeli
Frecvente	Astenie
Tulburări gastro-intestinale	
Mai puțin frecvente	Constipație

Descrierea reacțiilor adverse selectate

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

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

În cadrul studiilor 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 și, respectiv, placebo).

Asocierea cu o tiazolidindionă

Tabelul 3 Reacții adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat Agartă 100 mg zilnic în asociere cu o tiazolidindionă în cadrul studiilor în dublu-orb (N=158)

Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Creștere ponderală
Mai puțin frecvente	Hipoglicemie
Tulburări ale sistemului nervos	

Mai puțin frecvente	Cefalee
Mai puțin frecvente	Astenie
Tulburări vasculare	
Frecvente	Edem periferic

Descrierea reacțiilor adverse selectate

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

În cadrul studiilor 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 greutateii pentru placebo și Agarthă 100 mg zilnic au fost de 1,4 și, respectiv, 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 de 7,0%, comparativ cu 2,5% pentru tratamentul de fond cu pioglitazonă în monoterapie.

Monoterapie

Tabelul 4 Reacții adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat Agarthă 100 mg zilnic în monoterapie în cadrul studiilor în dublu-orb (N=1855)

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	Amețeli
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 cadrul studiilor controlate efectuate cu vildagliptină în monoterapie, incidența totală a retragerilor din studii din cauza 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 raporta evenimente grave sau severe.

În cadrul studiilor clinice, greutatea corporală nu s-a modificat față de valoarea inițială atunci când s-a administrat vildagliptină 100 mg zilnic în monoterapie (-0,3 kg și -1,3 kg pentru vildagliptină și, 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

Tabelul 5 Reacții adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat Agatha 50 mg de două ori pe zi în asociere cu metformină și o sulfoniluree (N=157)

Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Hipoglicemie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Amețeli, tremor
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Hiperhidroză
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Astenie

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Nu au existat raportări privind pacienți care să se fi retras din studiu din cauza reacțiilor adverse 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 cadrul grupului la care 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

Tabelul 6 Reacții adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat Agatha 100 mg zilnic în asociere cu insulină (cu sau fără metformină) în cadrul unor studii în dublu-orb (N=371)

Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Concentrație scăzută de glucoză în sânge
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Cefalee, frisoane
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Greață, boală de reflux gastro-esofagian
Mai puțin frecvente	Diaree, 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 studii din cauza reacțiilor adverse a fost de 0,3% în cadrul grupului la care s-a administrat tratament cu vildagliptină și nu au existat retrageri în cadrul grupului la care s-a utilizat placebo.

Incidența hipoglicemiei a fost similară în ambele grupuri de tratament (14,0% pentru grupul la care s-a administrat vildagliptină comparativ cu 16,4% pentru grupul la care s-a utilizat placebo). Doi pacienți

au raportat evenimente hipoglicemice severe în cadrul grupului la care s-a administrat vildagliptină și 6 pacienți în grupul la 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 la care s-a administrat vildagliptină și fără modificare a greutateii corporale în cadrul grupului la care s-a utilizat placebo).

Experiența după punerea pe piață

Tabelul 7 Reacții adverse de după punerea pe piață a medicamentului

Tulburări gastro-intestinale	
Cu frecvență necunoscută	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută	Hepatită (reversibilă la oprirea administrării medicamentului) Rezultate anormale ale valorilor funcției hepatice (reversibile la oprirea administrării medicamentului)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Cu frecvență necunoscută	Mialgie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Cu frecvență necunoscută	Urticarie Leziuni cutanate exfoliative 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

4.9 Supradozaj

Informațiile privind supradozajul cu vildagliptină sunt limitate.

Simptomatologie

Informațiile privind simptomele probabile ale supradozajului au fost preluate dintr-un studiu privind tolerabilitatea la creșterea dozelor, efectuat la subiecți sănătoși cărora li s-a administrat Agarthă 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 nivelul picioarelor și al mâinilor 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 membrelor inferioare, cu parestezie în două cazuri. Toate simptomele și valorile anormale ale analizelor de laborator au dispărut fără tratament după întreruperea medicamentului din cadrul studiului.

Abordare terapeutică

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: Terapia antidiabetică, 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 vildagliptinei 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. Tratatamentul 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 în timpul mesei 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 și sensibilitatea celulelor alfa la glucoză, determinând o secreție mai mare 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.

Eficacitate și siguranță clinică

Peste 15000 de pacienți cu diabet zaharat tip 2 au participat la studii clinice în dublu-orb, controlate cu placebo sau cu tratament activ, cu o durată de tratament de până la peste 2 ani. În cadrul acestor studii, vildagliptina a fost administrată unui număr de peste 9000 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. La peste 5000 pacienți bărbați și peste 4000 pacienți femei s-a administrat vildagliptină 50 mg o dată pe zi sau 100 mg zilnic. Peste 1900 pacienți cărora li s-a administrat vildagliptină 50 mg o dată pe zi sau 100 mg zilnic au avut vârsta ≥ 65 ani. În cadrul acestor studii, vildagliptina a fost administrată ca monoterapie la pacienți cu diabet zaharat 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 administrat ca monoterapie sau când a fost utilizat 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, în 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, în 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 a greutateii corporale (+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 a HbA1c de 8,6%. Nu s-a atins non-inferioritate statistică. Vildagliptina a fost asociată cu mai puține evenimente hipoglicemice (0,7%) decât gliclazida (1,7%).

Într-un studiu cu durata 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 greutateii corporale 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 administrată suplimentar metforminei și de -0,5% cu glimepiridă administrată suplimentar metforminei, față de o valoare medie inițială a HbA1c de 7,3%. Modificările greutateii corporale 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 corporală și hipoglicemia au fost menținute.

În cadrul unui studiu clinic cu durata de 52 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 adăugate tratamentului cu metformină (valoarea HbA1c la începutul tratamentului de 8,4%) și de -0,85% în cazul gliclazidei adăugată tratamentului cu metformină (valoarea HbA1c la începutul tratamentului de 8,5%); s-a obținut non-inferioritate statistică (Î 95% -0,11 – 0,20). Modificările greutateii corporale au fost de +0,1 kg în cazul administrării de vildagliptină, comparativ cu creșterea greutateii corporale de +1,4 kg în cazul administrării de gliclazidă.

În cadrul unui studiu clinic cu durata de 24 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 la care nu s-a mai administrat anterior medicament. Combinația vildagliptină/metformină 50 mg/1000 mg de două ori pe zi a determinat scăderea valorii 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, în dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni pentru a evalua efectul tratamentului cu vildagliptină 50 mg administrată o dată pe zi comparativ cu placebo, la 515 pacienți cu diabet zaharat tip 2 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 și, respectiv, 51,6 unități) la momentul inițial. La pacienții cu insuficiență renală moderată, vildagliptina a redus semnificativ valoarea HbA1c comparativ cu placebo (diferență de -0,53%) față de valoarea medie inițială de 7,9%. La pacienții cu insuficiență renală severă, vildagliptina a redus semnificativ HbA1c comparativ cu placebo (diferență de -0,56%) față de valoarea medie inițială de 7,7%.

A fost efectuat un studiu cu durata de 24 săptămâni, randomizat, în dublu-orb, controlat cu placebo, la 318 pacienți pentru a evalua eficacitatea și siguranța utilizării vildagliptinei (50 mg de două ori pe zi) în asociere cu metformină (≥ 1500 mg zilnic) și glimepiridă (≥ 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 medie inițială a HbA1c de 8,8% a fost de -0,76%.

A fost efectuat un studiu cu durata de 24 săptămâni, randomizat, în dublu-orb, controlat cu placebo, la 449 pacienți, pentru a evalua eficacitatea și siguranța utilizării vildagliptinei (50 mg de două ori pe zi) în asociere cu o doză stabilă 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 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 creștere ponderală (+0,2 kg) în timp ce pacienții la care s-a utilizat placebo au prezentat scădere ponderală (-0,7 kg).

În cadrul unui alt studiu cu durata de 24 săptămâni, efectuat la pacienți cu diabet zaharat 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 decât 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, în 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 administrată de două ori pe zi (N=128) comparativ cu placebo (N=126) asupra fracției de ejeție de la nivelul ventriculului stâng (FEVS). Vildagliptina nu a fost asociat cu modificarea funcției ventriculului stâng sau cu agravarea ICC preexistente. Per total, evenimentele cardiace adjuocate au fost echilibrate. Au existat mai multe evenimente cardiace la pacienții tratați cu vildagliptină cu insuficiență cardiacă NYHA clasa III, comparativ cu placebo. Cu toate acestea, au existat dezechilibre ale riscului cardiovascular inițial 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 subgrupe 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 adjuocate independent și prospectiv, care a cuprins 37 studii clinice de fază III și IV în care medicamentul s-a administrat în monoterapie și

în terapie combinată, cu durata de până la peste 2 ani (expunere medie 50 săptămâni pentru vildagliptină și 49 săptămâni pentru comparatori). Meta-analiza a evidențiat faptul că tratamentul cu vildagliptină nu a fost asociat cu o creștere a riscului cardiovascular comparativ cu comparatorii. Criteriul final de evaluare compus al evenimentelor cardiovasculare adverse majore (ECAM) adjudecate, inclusiv infarct miocardic acut, accident vascular cerebral sau deces din cauze cardiovasculare, a fost similar pentru vildagliptină comparativ cu comparatorii combinați activi și placebo [raport de risc Mantel-Haenszel (M-H RR) 0,82 (ÎI 95% 0,61-1,11)]. Un ECAM 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 ECAM nu a evidențiat niciun risc crescut (M-H RR similar). Evenimente confirmate de insuficiență cardiacă (IC), definite ca IC care necesită spitalizare sau nou debut al IC au fost raportate la 41 (0,43%) pacienți tratați cu vildagliptină și la 32 (0,45%) pacienți tratați cu comparator, cu M-H RR 1,08 (ÎI 95% 0,68-1,70).

Tabelul 8 Principalele rezultate 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, controlate cu placebo	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 (ÎI 95%)
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 50 mg de două ori pe zi (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
*p < 0,05 pentru compararea cu placebo			
Studii cu tratament adjuvant / de asociere			
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 medicamentul de referință care conține vildagliptină la toate subgrupele de copii și adolescenți cu diabet zaharat 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_{max} (19%). Cu toate acestea, amploarea modificării nu este semnificativă din punct de vedere clinic, astfel încât Agartha se poate administra cu sau fără alimente. Biodisponibilitatea absolută este de 85%.

Distribuție

Proporția de legare de proteinele plasmatice a vildagliptină 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_{ss}) 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 glucuronoconjugat (BQS867) și produsele de hidroliză a 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-au utilizat șobolani 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 [¹⁴C] 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 total plasmatic și renal al vildagliptinei este de 41, respectiv de 13 l/oră. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare în urma administrării intravenoase este de aproximativ 2 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare în urma administrării orale este de aproximativ 3 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

C_{max} 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.

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). Totuși, aceste modificări nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic. Inhibarea DPP-4 de către vildagliptină nu este afectată de vârstă.

Insuficiență hepatică

Efectul funcției hepatice deficitare asupra farmacocineticii vildagliptinei a fost studiat la pacienți cu 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/min, moderată: 30 până la <50 ml/min și severă: <30 ml/min) comparativ cu subiecții sănătoși, cu valori normale ale CI 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 CI creatininei. ASC a metaboliților LAY151 și BQS867 a crescut, în medie, de 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 câini, 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 macrofage alveolare spongioase în plămâni la șobolani și șoareci. La șobolan, doza fără efect toxic a fost de 25 mg/kg (de 5 ori expunerea la om pe baza ASC) și la șoareci de 750 mg/kg (de 142 ori expunerea la om).

La câini, s-au observat simptome gastro-intestinale, în special scaune moi, scaune mucoide, diaree și, la doze mai mari, scaune cu sânge. Nu a fost stabilit un nivel 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 șobolani, s-a observat o incidență crescută a coastelor ondulate, în asociere cu parametri reduși ai greutateii corporale materne, la o doză fără efect toxic de 75 mg/kg (de 10 ori expunerea la om). La iepuri, s-au observat scăderea greutateii 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 privind dezvoltarea pre- și postnatală a fost efectuat la șobolan. Rezultatele au fost observate numai în asociere cu toxicitatea maternă la doze ≥ 150 mg/kg și au inclus o scădere temporară a greutateii corporale și o activitate motorie redusă la generația F1.

Un studiu cu durata de doi ani privind carcinogenitatea a fost efectuat la șobolani, 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 cu durata de doi ani privind carcinogenitatea a fost efectuat la șoareci, cu

doze orale de până la 1000 mg/kg. S-a observat o incidență crescută a adenocarcinoamelor și hemangiosarcoamelor 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 șoareci 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 a fost observată apariția tumorilor.

În cadrul unui studiu toxicologic cu durată de 13 săptămâni, efectuat la maimuțe cynomolgus, s-au înregistrat leziuni cutanate la doze ≥ 5 mg/kg și zi. Acestea au apărut în mod constant la nivelul extremităților (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 ≥ 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 ≥ 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
Celuloză microcristalină
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu 28, 30, 56, 112 sau 180 comprimate, ambalate în blistere din OPA-Al-PVC/Al și câte un prospect.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter România S.A.
Str. Cuza Vodă Nr. 99-105
540306 Târgu-Mureș
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13215/2020/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2020