

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Galvus 50 mg tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet bevat 50 mg vildagliptine.

Hulpstof: elke tablet bevat 47,82 mg watervrije lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet

Ronde en vlakke (diameter 8 mm) tabletten met schuine rand, wit tot lichtgeel van kleur, met de inscriptie “NVR” aan de ene zijde en “FB” aan de andere zijde.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Vildagliptine is geïndiceerd voor de behandeling van type 2-diabetes mellitus:

Als tweevoudige therapie in combinatie met

- metformine, bij patiënten met onvoldoende controle van de glucosespiegel ondanks de maximaal verdraagbare dosering van monotherapie met metformine,
- een sulfonyleureumderivaat, bij patiënten met onvoldoende controle van de glucosespiegel ondanks de maximaal verdraagbare dosering van een sulfonyleureumderivaat en bij wie metformine niet geschikt is vanwege contra-indicaties of intolerantie,
- een thiazolidinedione, bij patiënten met onvoldoende controle van de glucosespiegel en bij wie het gebruik van een thiazolidinedione geschikt is.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Volwassenen

Bij gebruik als tweevoudige combinatie met metformine of een thiazolidinedione is de aanbevolen dagdosering 100 mg vildagliptine, toegediend als één 50 mg dosis 's morgens en één 50 mg dosis 's avonds.

Bij gebruik als tweevoudige combinatie met een sulfonyleureumderivaat is de aanbevolen dosering 50 mg vildagliptine eenmaal daags die 's morgens wordt ingenomen. Bij deze patiëntengroep was de werkzaamheid van 100 mg vildagliptine per dag niet hoger dan 50 mg vildagliptine eenmaal daags.

Hogere doseringen dan 100 mg worden niet aanbevolen.

De veiligheid en werkzaamheid van vildagliptine als drievoudige orale combinatiebehandeling met metformine en een thiazolidinedione of met metformine en een sulfonyleureumderivaat zijn niet vastgesteld.

Galvus kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie ook rubriek 5.2).

### Aanvullende informatie voor speciale populaties

#### *Nierfunctiestoornis*

Een doseringsaanpassing is niet vereist voor patiënten met lichte nierfunctiestoornissen (creatinineklaring  $\geq 50$  ml/min). Het gebruik van Galvus wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis of bij patiënten met eindstadium nierfalen (ESRD) die hemodialyse ondergaan (zie ook rubrieken 4.4 en 5.2).

#### *Leverfunctiestoornis*

Galvus mag niet worden gebruikt bij patiënten met leverfunctiestoornissen, waaronder patiënten met een alanineaminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST)  $> 3x$  de bovengrens van de normaalwaarde voorafgaand aan de behandeling (zie ook rubrieken 4.4 en 5.2).

#### *Ouderen ( $\geq 65$ jaar)*

Een doseringsaanpassing is niet noodzakelijk bij oudere patiënten. De ervaring bij patiënten van 75 jaar of ouder is beperkt en daarom is de nodige voorzichtigheid geboden tijdens de behandeling van deze patiëntengroep (zie ook rubrieken 5.1 en 5.2).

#### *Kinderen en adolescenten ( $< 18$ jaar)*

Galvus wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Algemeen

Galvus is geen vervanger van insuline bij insulineafhankelijke patiënten. Galvus mag niet worden gebruikt bij patiënten met type 1-diabetes of voor de behandeling van diabetische ketoacidose.

#### Nierfunctiestoornis

De ervaring bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis of bij patiënten met ESRD die hemodialyse ondergaan, is beperkt. Daarom wordt het gebruik van Galvus bij deze patiënten niet aanbevolen.

#### Leverfunctiestoornis

Galvus mag niet worden gebruikt bij patiënten met leverfunctiestoornissen, waaronder patiënten met ALT of AST  $> 3x$  ULN voorafgaand aan de behandeling.

#### Leverenzym monitoring

Zeldzame gevallen van leverdysfunctie (waaronder hepatitis) zijn gemeld. In deze gevallen waren de patiënten over het algemeen asymptomatisch zonder klinische gevolgen en de testresultaten van de leverfunctie bereikten weer normale waarden na het staken van de behandeling. Leverfunctietests dienen uitgevoerd te worden voordat wordt gestart met de behandeling met Galvus om de uitgangswaarde van de patiënt te bepalen. De leverfunctie moet gevolgd worden tijdens de behandeling met Galvus, met een interval van drie maanden, gedurende het eerste jaar en periodiek daarna. Bij patiënten die een verhoging van de transaminasespiegels ontwikkelen, dient onder medische controle een tweede leverfunctietest te worden uitgevoerd om het resultaat te bevestigen en de leverfunctie dient hierna regelmatig te worden getest totdat de afwijking(en) weer het normale niveau heeft (hebben) bereikt. Indien een AST- of ALT-verhoging van driemaal ULN of hoger aanhoudt, wordt aanbevolen de behandeling met Galvus stop te zetten.

Patiënten die geelzucht of andere tekenen die kunnen wijzen op leverdysfunctie ontwikkelen, dienen de behandeling met Galvus te staken.

Na het stoppen van de behandeling met Galvus en LFT-normalisatie mag de behandeling met Galvus niet herstart te worden.

#### Hartfalen

De ervaring met de behandeling met vildagliptine bij patiënten met congestief hartfalen van de New York Heart Association (NYHA) functionele klasse I-II is beperkt en daarom dient vildagliptine met voorzichtigheid bij deze patiënten te worden gebruikt. Er is geen ervaring met het gebruik van vildagliptine in klinische onderzoeken bij patiënten met NYHA functionele klasse III-IV en daarom wordt het gebruik bij deze patiënten ontraden.

#### Huidaandoeningen

Huidlesies, waaronder blaarvorming en ulceraties, aan de extremiteiten van apen zijn gemeld in het niet-klinisch toxicologisch onderzoek (zie rubriek 5.3). Hoewel huidlesies niet met een verhoogde incidentie zijn waargenomen in het klinisch onderzoek, was er beperkte ervaring bij patiënten met diabetische huidcomplicaties. Daarom wordt controle op huidandoeningen, zoals blaasvorming of ulceraties, aanbevolen, in lijn met de standaard zorg voor diabetische patiënten.

#### Hulpstoffen

De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen, zoals galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Vildagliptine geeft een lage kans op interacties met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Aangezien vildagliptine geen substraat van het cytochroom P (CYP) 450-enzym is en CYP450-enzymen niet remt of induceert, is interactie onwaarschijnlijk met actieve stoffen die substraten, remmers of induceerders van deze enzymen zijn.

#### Combinatie met pioglitazon, metformine en glyburide

De resultaten van onderzoeken met deze orale antidiabetica toonden geen klinisch significante farmacokinetische interacties.

#### Digoxine (Pgp substraat), warfarine (CYP2C9 substraat)

Klinisch onderzoek bij gezonde proefpersonen toonde geen klinisch significante farmacokinetische interacties. Dit is echter niet voor de doelgroep vastgesteld.

#### Combinatie met amlodipine, ramipril, valsartan of simvastatine

Er zijn geneesmiddeleninteractieonderzoeken met amlodipine, ramipril, valsartan en simvastatine bij gezonde proefpersonen uitgevoerd. In deze onderzoeken zijn geen klinisch significante farmacokinetische interacties waargenomen na gelijktijdige toediening met vildagliptine.

Zoals ook voor andere orale antidiabetica geldt, kan de hypoglykemische werking van vildagliptine verminderd worden door bepaalde actieve bestanddelen waaronder thiaziden, corticosteroiden, schildkliermiddelen en sympathicomimetica.

### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van vildagliptine bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is bij hoge doseringen reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Aangezien gegevens over gebruik bij mensen ontbreken, mag Galvus tijdens zwangerschap niet gebruikt worden.

Het is niet bekend of vildagliptine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij experimenteel onderzoek bij dieren werd vildagliptine in de moedermelk uitgescheiden. Galvus dient niet te worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die last van duizeligheid als bijwerking hebben, dienen van autorijden of het bedienen van machines af te zien.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Veiligheidsgegevens zijn verzameld bij een totaal van 3.784 patiënten die behandeld werden met vildagliptine met een dagelijkse dosering van 50 mg (eenmaal daags) of 100 mg (50 mg tweemaal daags of 100 mg eenmaal daags) in gecontroleerde onderzoeken die tenminste 12 weken duurden. Van deze patiënten, kregen 2.264 patiënten vildagliptine als monotherapie en 1.520 patiënten vildagliptine in combinatie met een ander geneesmiddel. 2.682 patiënten werden behandeld met 100 mg vildagliptine per dag (50 mg tweemaal daags of 100 mg eenmaal daags) en 1.102 patiënten werden behandeld met 50 mg vildagliptine eenmaal daags.

De meeste bijwerkingen tijdens deze onderzoeken waren mild en van voorbijgaande aard en stopzetting van de behandeling was niet noodzakelijk. Er werd geen relatie gevonden tussen bijwerkingen en leeftijd, etniciteit, blootstellingsduur of dagelijkse dosering.

Zeldzame gevallen van leverdysfunctie (waaronder hepatitis) zijn gemeld. In deze gevallen waren de patiënten over het algemeen asymptomatisch zonder klinische gevolgen en de testresultaten van de leverfunctie bereikten weer normale waarden na het staken van de behandeling. Gegevens van gecontroleerde monotherapieonderzoeken en add-on therapieonderzoeken die tot 24 weken duurden, toonden een incidentie van ALT- of AST-verhogingen  $\geq 3x$  ULN (geclassificeerd als aanwezig bij ten minste 2 opeenvolgende metingen of bij het laatste bezoek tijdens de behandeling) van respectievelijk 0,2%, 0,3% en 0,2% voor vildagliptine 50 mg eenmaal daags, vildagliptine 50 mg tweemaal daags en alle comparatoren. Deze verhogingen in transaminasen waren over het algemeen asymptomatisch, niet-progressief van aard en gingen niet gepaard met cholestase of geelzucht.

Zeldzame gevallen van angioedeem werden gemeld met vildagliptine, met een vergelijkbare frequentie als de controle groep. Een hoger percentage gevallen werd gemeld wanneer vildagliptine gecombineerd werd met een "angiotensin convertende enzyme" remmer (ACE remmer). Het merendeel van deze gevallen was mild van ernst, en van voorbijgaande aard onder voortgezette vildagliptine behandeling.

De bijwerkingen die gemeld werden bij patiënten die behandeld werden met Galvus als monotherapie en als toevoeging aan de bestaande therapie in dubbelblind onderzoek zijn hieronder gerangschikt voor iedere indicatie volgens systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

##### Combinatie met metformine

In gecontroleerd klinisch onderzoek met de combinatie van vildagliptine 100 mg per dag plus metformine, werd geen stopzetting vanwege bijwerkingen gemeld, noch in de vildagliptine 100 mg per dag plus metformine-, noch in de placebo + metformine behandelingsgroepen.

In klinisch onderzoek kwam hypoglykemie vaak voor bij patiënten die vildagliptine 100 mg per dag in combinatie met metformine namen (1%) en soms bij patiënten die een placebo + metformine (0,4%)

kregen toegediend. Er werden geen ernstige hypoglykemische bijwerkingen gemeld in de vildagliptine-armen.

In klinisch onderzoek veranderde het lichaamsgewicht niet ten opzichte van de uitgangswaarde wanneer vildagliptine 100 mg per dag werd toegevoegd aan metformine (+0,2 kg en -1,0 kg, respectievelijk voor vildagliptine en placebo).

**Tabel 1 Bijwerkingen gemeld bij patiënten die behandeld werden met Galvus 100 mg per dag in combinatie met metformine in dubbelblind onderzoek (N=208)**

<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Tremor
Vaak	Hoofdpijn
Vaak	Duizeligheid
Soms	Vermoeidheid
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Misselijkheid

#### Combinatie met een sulfonylureumderivaat

In gecontroleerd klinisch onderzoek met de combinatie van vildagliptine 50 mg per dag plus een sulfonylureumderivaat, was de totale incidentie van stopzetting vanwege bijwerkingen 0,6% in de vildagliptine 50 mg plus sulfonylureumderivaat- t.o.v. 0% in de placebo + sulfonylureumderivaat behandelingsgroep.

In klinisch onderzoek was de incidentie van hypoglykemie wanneer vildagliptine 50 mg eenmaal daags werd toegevoegd aan glimepiride, 1,2% versus 0,6% voor een placebo + glimepiride. Er werd geen ernstige hypoglykemie gemeld in de vildagliptine-armen.

In klinisch onderzoek veranderde het lichaamsgewicht niet ten opzichte van de uitgangswaarde wanneer vildagliptine 50 mg per dag werd toegevoegd aan glimepiride (-0,1 kg en -0,4 kg, respectievelijk voor vildagliptine en placebo).

**Tabel 2 Bijwerkingen gemeld bij patiënten die behandeld werden met Galvus 50 mg in combinatie met een sulfonylureum derivaat in dubbelblind onderzoek (N=170)**

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Zeer zelden	Nasofaryngitis
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Tremor
Vaak	Hoofdpijn
Vaak	Duizeligheid
Vaak	Asthenie
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
Soms	Constipatie

#### Combinatie met een thiazolidinedione

In gecontroleerd klinisch onderzoek met de combinatie van vildagliptine 100 mg per dag plus een thiazolidinedione werd er geen melding gedaan van stopzetting als gevolg van bijwerkingen. Hetzelfde geldt voor vildagliptine 100 mg per dag plus een thiazolidinedione en placebo plus een thiazolidinedione.

In klinisch onderzoek kwam hypoglykemie soms voor bij patiënten die dagelijks vildagliptine + pioglitazon kregen (0,6%), maar vaak bij patiënten die een placebo + pioglitazon (1,9%) kregen toegediend. Er werd geen ernstige hypoglykemie gemeld in de vildagliptine armen.

In het add-on onderzoek met pioglitazon was de absolute toename van het lichaamsgewicht met placebo en Galvus 100 mg per dag respectievelijk 1,4 en 2,7 kg.

Wanneer 100 mg vildagliptine per dag aan de maximale dosis van een basisbehandeling pioglitazon (45 mg eenmaal daags) toegevoegd werd, was de incidentie van perifeer oedeem 7,0%, in vergelijking met 2,5% voor alleen een basisbehandeling pioglitazon.

**Tabel 3 Bijwerkingen gemeld bij patiënten die behandeld werden met Galvus 100 mg per dag in combinatie met een thiazolidinedione in dubbelblind onderzoek (N=158)**

<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Soms	Hoofdpijn
Soms	Asthenie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak	Gewichtstoename
<b>Vaataandoeningen</b>	
Zeer vaak	Perifeer oedeem

Bovendien, in vergelijkende monotherapieonderzoeken met vildagliptine 100 mg per dag, waren de bijwerkingen die meer werden gerapporteerd bij patiënten op vildagliptine dan bij patiënten op placebo duizeligheid, hoofdpijn, perifeer oedeem, constipatie, nasofaryngitis, infecties aan de bovenste luchtwegen en artralgie. In deze studies was de algemene incidentie van stopzetting als gevolg van bijwerkingen niet hoger voor patiënten op vildagliptine in een dosering van 100 mg per dag (0,3%) dan voor placebo (0,6%) of comparatoren (0,5%).

In vergelijkende, gecontroleerde monotherapieonderzoeken kwam hypoglykemie soms voor, gerapporteerd bij 0,4% (7 van 1.955) van de patiënten behandeld met vildagliptine 100 mg per dag, in vergelijking met 0,2% (2 van 1.082) van de patiënten in de groepen die een actieve comparator of placebo kregen toegediend, terwijl er geen serieuze of ernstige bijwerkingen werden gemeld.

In klinische onderzoeken veranderde het lichaamsgewicht niet ten opzichte van de uitgangswaarde wanneer vildagliptine 100 mg per dag werd toegediend als monotherapie (-0,3 kg en -1,3 kg, respectievelijk voor vildagliptine en placebo).

#### 4.9 Overdosering

De informatie over overdosering met vildagliptine is beperkt.

De informatie over de mogelijke symptomen van overdosering is afkomstig van een tolerantieonderzoek met toenemende dosering bij gezonde proefpersonen die gedurende 10 dagen Galvus kregen toegediend. Bij een dosering van 400 mg waren er drie gevallen van spierpijn en afzonderlijke gevallen van lichte paresthesie van voorbijgaande aard, koorts, oedeem en een tijdelijke verhoging van de lipasespiegels. Bij doseringen van 600 mg meldde één proefpersoon oedeem aan voeten en handen en verhogingen van de concentraties van creatinefosfokinase (CPK), aspartaataminotransferase (AST), C-reactieve eiwit (CRP) en myoglobine. Drie andere proefpersonen meldden oedeem ter hoogte van de voeten met in twee gevallen paresthesie. Alle symptomen en laboratoriumafwijkingen verdwenen zonder behandeling na het stopzetten van de onderzoeksmedicatie.

#### Therapie

In het geval van een overdosering, wordt ondersteunende therapie aanbevolen. Vildagliptine is niet dialyseerbaar. De belangrijkste hydrolysemetafoliet (LAY 151) kan echter wel door hemodialyse worden verwijderd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-remmers, ATC-code: A10BH02

Vildagliptine, behorend tot de groep van eilandjesstimulatoren, is een krachtige en selectieve DPP-4-remmer.

De toediening van vildagliptine heeft een snelle en volledige remming van de activiteit van het DPP-4 enzym tot gevolg, resulterend in verhoogde nuchtere en postprandiale endogene spiegels van de incretinehormonen GLP-1 (glucagon-like peptide 1) en GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide).

Door de endogene spiegels van deze incretinehormonen te verhogen, stimuleert vildagliptine de gevoeligheid van de bètacellen voor glucose. Hierdoor wordt een verbeterde afgifte van glucose-afhankelijke insuline verkregen. Behandeling met vildagliptine 50-100 mg per dag bij patiënten met type 2 diabetes verbeterde de merkers van de bèta-celfunctie, waaronder HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), de pro-insuline tot insuline verhouding, en metingen van de bèta-celgevoeligheid uit de maaltijd tolerantietest. Bij niet-diabetische (normale glykemische) personen stimuleert vildagliptine de afgifte van insuline niet en vermindert de glucosespiegels niet.

Door de endogene GLP-1-spiegels te verhogen, stimuleert vildagliptine ook de gevoeligheid van de alfacellen voor glucose, hetgeen resulteert in een glucagonafscheiding die beter past bij de glucosespiegel.

De sterkere verhoging in de insuline/glucagon verhouding tijdens hyperglykemie als gevolg van verhoogde incretinehormoonspiegels leidt tot een verlaagde nuchtere en postprandiale glucoseproductie door de lever, hetgeen tot verlaagde glykemie leidt.

Het bekende effect van de verhoging van de GLP-1-spiegels, vertraging van de maaglediging, is bij de behandeling met vildagliptine niet waargenomen.

Een totaal van 5.759 patiënten met type 2-diabetes nam deel in 13 dubbelblinde, placebo- of actief gecontroleerde klinische onderzoeken met een behandelingsduur van tenminste twaalf weken. In deze onderzoeken werden 3.784 patiënten behandeld met een dagelijkse dosering vildagliptine 50 mg eenmaal daags (n=1.102), 50 mg tweemaal daags (n=2.027) of 100 mg eenmaal daags (n=655). Het aantal mannelijke en vrouwelijke patiënten die vildagliptine 50 mg eenmaal daags of 100 mg per dag kregen, was 2.069 respectievelijk 1.715. Het aantal patiënten die met vildagliptine 50 mg eenmaal daags of 100 mg per dag werden behandeld en die 65 jaar of ouder waren, bedroeg 664 en 121 patiënten waren 75 jaar of ouder. In deze onderzoeken werd vildagliptine toegediend als monotherapie bij geneesmiddel-naïeve patiënten met type 2-diabetes of in combinatie bij patiënten die met andere antidiabetische geneesmiddelen onvoldoende onder controle kunnen worden gebracht.

Vildagliptine verbeterde in het algemeen de controle van de glucosespiegel als het gebruikt werd als monotherapie of in combinatie met metformine, een sulfonylureumderivaat, een thiazolidinedion of met insuline. Dit was af te leiden uit de klinisch significante verlagingen in HbA<sub>1c</sub> vanaf de uitgangswaarde tot het eindpunt van het onderzoek (zie Tabel 4).

In klinische onderzoeken was de mate van HbA<sub>1c</sub> reducties met vildagliptine groter bij patiënten met hogere HbA<sub>1c</sub> uitgangswaarden.

In een dubbelblind gecontroleerd onderzoek gedurende 52 weken verminderde vildagliptine (50 mg tweemaal daags) de uitgangswaarde-HbA<sub>1c</sub> met 1% in vergelijking met 1,6% voor metformine (getitreerd tot 2 g/dag), statistische non-inferioriteit werd niet bereikt. Bij patiënten die werden

behandeld met vildagliptine werden significant minder bijwerkingen van het maag-darmstelsel gemeld in vergelijking tot de met metformine behandelde patiënten.

Uit een dubbelblind gecontroleerd onderzoek gedurende 24 weken werd vildagliptine (50 mg tweemaal daags) vergeleken met rosiglitazon (8 mg eenmaal daags). De gemiddelde verlagingen waren -1,20% voor vildagliptine en -1,48% voor rosiglitazon bij patiënten met een gemiddelde uitgangswaarde-HbA<sub>1c</sub> van 8,7%. Bij patiënten die behandeld werden met rosiglitazon, werd een gemiddelde gewichtstoename (+1,6 kg) waargenomen terwijl zij die vildagliptine kregen, geen gewichtstoename (-0,3 kg) vertoonden. De incidentie van perifeer oedeem was lager in de vildagliptine-groep dan in de rosiglitazon groep (2,1% vs. 4,1% respectievelijk).

**Tabel 4** Belangrijkste werkzaamheidsresultaten van vildagliptine in placebogecontroleerde monotherapieonderzoeken en in add-on combinatietherapie onderzoeken (primaire werkzaamheid ITT populatie)

Placebo-gecontroleerde monotherapieonderzoeken	Gemiddelde uitgangswaarde HbA <sub>1c</sub>	Gemiddelde verandering vanaf de uitgangswaarde van HbA <sub>1c</sub> (%) in week 24	Voor placebo gecorrigeerde gemiddelde verandering van HbA <sub>1c</sub> (%) in week 24 (95% CI)
Onderzoek 2301: Vildagliptine 50 mg tweemaal daags (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Onderzoek 2384: Vildagliptine 50 mg tweemaal daags (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
* p < 0,05 voor vergelijking versus placebo			
<b>Add-on- / combinatieonderzoeken</b>			
Vildagliptine 50 mg tweemaal daags + metformine (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Vildagliptine 50 mg per dag + glimepiride (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptine 50 mg tweemaal daags + pioglitazon (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
* p < 0,05 voor vergelijking versus placebo + comparator			

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening in nuchtere toestand werd vildagliptine snel geabsorbeerd waarbij de piekplasmaconcentraties na 1,7 uur optraden. Voedsel vertraagt de tijd tot de piekplasmaconcentratie enigszins tot 2,5 uur maar verandert niet de totale blootstelling (AUC). Toediening van vildagliptine met voedsel resulteerde in een verlaagde C<sub>max</sub> (19%). De grootte van deze verandering was echter niet klinisch significant en Galvus kan dus zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. De absolute biologische beschikbaarheid is 85%.

### Verdeling

De plasmaeiwitbinding van vildagliptine is laag (9,3%) en vildagliptine wordt gelijkmatig verdeeld over het plasma en de rode bloedcellen. Het gemiddelde verdelingsvolume van vildagliptine in “steady state” na intraveneuze toediening (V<sub>ss</sub>) is 71 liter, wat op een extravasculaire verdeling wijst.

### Biotransformatie

Metabolisme is de voornaamste uitscheidingsweg voor vildagliptine bij de mens (69% van de dosering). De voornaamste metaboliet (LAY 151) is farmacologisch inactief en is het hydrolyseproduct van de cyaangroep (57% van de dosering), gevolgd door het amidehydrolyseproduct (4% van de dosering). *In vitro* gegevens van humane niermicrosomen suggereren dat de nier één van de belangrijkste organen kan zijn die bijdragen tot de hydrolyse van vildagliptine in de belangrijkste inactieve metaboliet, LAY151. DPP-4 draagt gedeeltelijk bij aan de hydrolyse van vildagliptine op basis van een *in vivo* onderzoek bij DPP-4 deficiënte ratten. Vildagliptine wordt niet door CYP 450-enzymen kwantificeerbaar omgezet. Als gevolg verwacht men niet dat de metabolische klaring van vildagliptine beïnvloed wordt door gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die het CYP 450-enzym remmen en/of induceren. Uit gegevens van *in vitro* onderzoeken bleek dat vildagliptine geen remmer/induceerder is van de CYP 450-enzymen. Daarom is het niet waarschijnlijk dat vildagliptine de metabolische klaring beïnvloedt van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4/5 worden gemetaboliseerd.

### Eliminatie

Na orale toediening van [<sup>14</sup>C]-gemerkt vildagliptine wordt ongeveer 85% van de dosering in de urine uitgescheiden en 15% van de dosering in de feces aangetroffen. Renale uitscheiding van het onveranderd vildagliptine vormt 23% van de dosering na orale toediening. Na intraveneuze toediening aan gezonde proefpersonen is de totale plasma- en renale klaring van vildagliptine 41 respectievelijk 13 l/uur. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze toediening is ongeveer 2 uur. De eliminatiehalfwaardetijd na orale toediening is ongeveer 3 uur.

### Lineariteit / niet-lineariteit

De  $C_{max}$  voor vildagliptine en het gebied onder de plasmaconcentratie- versus tijdcurve (AUC) namen op een ongeveer doseringproportionele wijze toe over het therapeutische doseringbereik.

### Kenmerken bij patiënten

#### *Geslacht*

Er zijn geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van vildagliptine tussen gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen over een brede leeftijdsschaal en lichaamsmassa-index (BMI). De DPP-4 remming door vildagliptine wordt niet door geslacht beïnvloed.

#### *Leeftijd*

Bij gezonde oudere proefpersonen ( $\geq 70$  jaar) is een verhoging waargenomen van de totale blootstelling aan vildagliptine (100 mg eenmaal daags) met 32%, met een toename van 18% in de piekplasmaconcentratie in vergelijking met gezonde jongere proefpersonen (18-40 jaar). Deze veranderingen worden echter niet klinisch relevant geacht. De DPP-4 remming door vildagliptine wordt niet door leeftijd beïnvloed.

#### *Leverfunctiestoornissen*

Het effect van een verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van vildagliptine is onderzocht bij patiënten met lichte, matige en ernstige leverfunctiestoornissen, gebaseerd op de Child-Pugh scores (gerangschikt als 6 voor een lichte, tot 12 voor een ernstige functiestoornis) in vergelijking met gezonde proefpersonen. De blootstelling aan vildagliptine na een enkele dosering bij patiënten met lichte en matige leverfunctiestoornissen nam af (20% respectievelijk 8%) terwijl de blootstelling aan vildagliptine bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen met 22% toenam. De maximale verandering (toename of afname) in de blootstelling aan vildagliptine is ~30% en wordt klinisch niet relevant geacht. Er was geen correlatie tussen de ernst van de leverziekte en de veranderingen in de blootstelling aan vildagliptine.

#### *Nierfunctiestoornissen*

Bij proefpersonen met lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornissen werd een verhoging in de systemische blootstelling aan vildagliptine waargenomen ( $C_{max}$  8-66%; AUC 32-134%) en een verlaging van de totale lichaamsklaring in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie.

## Ras

Beperkte gegevens suggereren dat etniciteit niet van grote invloed is op de farmacokinetiek van vildagliptine.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Vertragingen van de intracardiale pulsgeleiding zijn waargenomen bij honden met een geen-effectdosering van 15 mg/kg (7-voudige menselijke blootstelling gebaseerd op  $C_{max}$ ).

Accumulatie van alveolaire schuimmacrofagen in de longen is waargenomen bij ratten en muizen. De geen-effectdosering bij ratten was 25 mg/kg (vijfvoudige menselijke blootstelling gebaseerd op AUC) en bij muizen 750 mg/kg (142-voudige menselijke blootstelling).

Gastrointestinale symptomen, in het bijzonder zachte of slijmerige feces, diarree en, bij hogere doseringen, bloed in de feces, zijn waargenomen bij honden. Een geen-effectniveau is niet vastgesteld.

Vildagliptine bleek niet mutageen in conventionele *in vitro* en *in vivo* testen voor genotoxiciteit.

In een onderzoek naar fertiliteit en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten werd geen bewijs gevonden voor stoornissen m.b.t. de vruchtbaarheid, reproductief vermogen of vroege embryonale ontwikkeling als gevolg van vildagliptine. Embryo-foetale toxiciteit is onderzocht bij ratten en konijnen. Een verhoogde incidentie van golvende ribben is waargenomen bij ratten in samenhang met een verminderd lichaamsgewicht bij het moederdier bij een geen-effect dosering van 75 mg/kg (tienvoudige menselijke blootstelling). Bij konijnen werden een verminderd foetaal gewicht en skeletafwijkingen, kenmerkend voor vertragingen in de ontwikkeling, alleen waargenomen bij ernstige maternale toxiciteit bij een geen-effectdosering van 50 mg/kg (9-voudige menselijke blootstelling). Er is onderzoek verricht naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten. Er zijn alleen gegevens gevonden in samenhang met maternale toxiciteit bij  $\geq 150$  mg/kg waaronder een tijdelijke vermindering in lichaamsgewicht en verlaagde motorische activiteit in de F1 generatie.

Er is een tweejarig onderzoek naar carcinogeniteit uitgevoerd bij ratten met orale doseringen tot 900 mg/kg (ca. 200 keer de menselijke blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosering). Er werd geen toename in tumoren waargenomen die aan vildagliptine kon worden toegeschreven. Een ander tweejarig onderzoek naar carcinogeniteit is uitgevoerd bij muizen met orale doseringen tot 1.000 mg/kg. Er is een verhoging in de incidentie van mammaire adenocarcinomen en hemangiosarcomen waargenomen bij een geen-effectdosering van 500 mg/kg (59-voudige menselijke blootstelling) respectievelijk 100 mg/kg (16-voudige menselijke blootstelling). De verhoging in de incidentie van deze tumoren bij muizen veronderstelt geen significant risico voor de mens. Dit is vanwege de niet-genotoxiciteit van vildagliptine en zijn belangrijkste metaboliet, het voorkomen van tumoren bij alleen één diersoort en de hoge systemische blootstellingsverhoudingen waarbij de tumoren zijn waargenomen.

In een toxicologisch onderzoek gedurende 13 weken bij cynomolgus apen werden huidletsels gerapporteerd bij doseringen  $\geq 5$  mg/kg/dag. Deze werden consequent aangetroffen ter hoogte van de extremiteiten (handen, voeten, oren en staart). Bij 5 mg/kg/dag (ongeveer het equivalent aan menselijke AUC blootstelling bij de 100 mg dosering) werden alleen blaren waargenomen. Deze waren omkeerbaar ondanks het voorzetten van de behandeling en werden niet in verband gebracht met histopathologische afwijkingen. Schilferende huid, korstjes en zweren op de staart met gecorreleerde histopathologische verandering werden waargenomen bij doseringen  $\geq 20$  mg/kg/dag (ongeveer 3 keer de menselijke AUC blootstelling bij de 100 mg dosering). Necrotische wonden aan de staart werden waargenomen bij  $\geq 80$  mg/kg/dag. Het huidletsel was niet omkeerbaar bij apen die met 160 mg/kg/dag werden behandeld gedurende een 4-weekse herstelperiode.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Watervrije lactose  
Microkristallijne cellulose  
Natrium zetmeelglycolaat (type A)  
Magnesiumstearaat

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium/Aluminium (PA/Al/PVC//Al) blisterverpakking.  
Verkrijgbaar in verpakkingen met 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 of 336 tabletten en in multiverpakkingen die 336 (3x112) tabletten bevatten.  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Verenigd Koninkrijk

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/414/001-010  
EU/1/07/414/018

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

26.09.2007

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

20.02.08