1. Bezeichnung des Arzneimittels

Vildagliptin AL 50 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 50 mg Vildagliptin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 45 mg Lactose und 0,20 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Tablette

Weiße bis hell-gelbliche, runde Tablette mit ebener Oberfläche, abgeschrägter Kante und einem Durchmesser von 8,0 ± 0,2 mm

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Vildagliptin AL wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

Als Monotherapie
- bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.

In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit
- Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist,
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist,
- einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.

In einer oralen Dreifach-Kombinationstherapie mit
- einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

Vildagliptin AL ist auch für die Anwendung in Kombination mit Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene
Die empfohlene Tagesdosis Vildagliptin beträgt 100 mg, aufgeteilt in zwei 50-mg-Dosen morgens und abends, wenn es als Monotherapie, in Kombination mit Metformin, in Kombination mit Thiazolidindion, in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) gegeben wird.

Wenn Vildagliptin in einer Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff angewendet wird, beträgt die empfohlene Dosis 50 mg einmal täglich morgens. In dieser Patientengruppe war 100 mg Vildagliptin täglich nicht wirksamer als 50 mg Vildagliptin einmal täglich.

Bei Kombination mit einem Sulfonylharnstoff kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs in Betracht gezogen werden, um das Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren.

Höhere Dosen als 100 mg werden nicht empfohlen.

Wenn eine Einnahme von Vildagliptin AL vergessen wurde, sollte sie nachgeholt werden, sobald der Patient sich daran erinnert. Am gleichen Tag sollte keine doppelte Dosis eingenommen werden.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vildagliptin in einer oralen Dreifach-Kombination mit Metformin und einem Thiazolidindion sind nicht nachgewiesen worden.

Zusätzliche Informationen für besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
Bei älteren Patienten ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe auch Abschnitte 5.1 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit einer leichten Funktionsstörung der Niere (Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min) ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Für Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörung oder mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) wird eine Dosis von 50 mg Vildagliptin einmal täglich empfohlen (siehe auch Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit einer Funktionsstörung der Leber sollte Vildagliptin AL nicht angewendet werden. Dies schließt Patienten ein, die bereits vor der Behandlung einen Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) auf mehr als das 3-Fache der Obergrenze des Normbereichs (ULN) hatten (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Vildagliptin AL wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vildagliptin AL bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe auch Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen
Vildagliptin AL 50 mg Tabletten kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe auch Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein
Vildagliptin ist kein Ersatz für Insulin bei insulinbedürftigen Patienten. Vildagliptin darf nicht zur Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes oder zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung
Die Erfahrungen mit Patienten, die unter einer Nierenerkrankung im Endstadium leiden und dialysiert werden, sind begrenzt. Vildagliptin sollte deshalb mit Vorsicht bei diesen Patienten eingesetzt werden (siehe auch Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2).

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit einer Funktionsstörung der Leber sollte Vildagliptin nicht angewendet werden. Dies schließt Patienten ein, die bereits vor der Behandlung einen Anstieg von ALT oder AST auf mehr als das 3-Fache der Obergrenze des Normbereichs hatten (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2).

Monitoring der Leberenzyme
Es wurden seltene Fälle von Leberfunktionsstörung (einschließlich Hepatitis) berichtet. In diesen Fällen waren die Patienten im Allgemeinen asymptomatisch, zeigten keine klinischen Folgeerscheinungen und die Leberfunktion normalisierte sich nach Absetzen der Behandlung. Vor Beginn der Behandlung mit Vildagliptin sind Leberfunktionstests durchzuführen, um die Ausgangswerte des Patienten zu bestimmen. Während der Behandlung mit Vildagliptin ist die Leberfunktion im ersten Jahr alle drei Monate und danach in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Bei Patienten, die erhöhte Transaminasenspiegel entwickeln, sollte der Befund ein zweites Mal überprüft werden, um das Ergebnis zu bestätigen. Bis zur Normalisierung der/des abnormen Werte(s) sollte die Leberfunktion dieser Patienten häufig kontrolliert werden. Bei einem Anstieg von AST oder ALT auf das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs oder darüber hinaus wird empfohlen, Vildagliptin abzusetzen.

Patienten, die Gelbsucht oder andere Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, müssen Vildagliptin absetzen.

Nach Absetzen der Behandlung mit Vildagliptin und Normalisierung der Leberfunktionswerte darf die Behandlung mit Vildagliptin nicht wieder begonnen werden.

Herzinsuffizienz
Eine klinische Studie zu Vildagliptin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA (New York Heart Association)-Funktionsklasse I – III zeigte, dass die Behandlung mit Vildagliptin im Vergleich zu Placebo nicht zu einer Veränderung der linksventrikulären Funktion oder zur Verschlechterung einer bestehenden kongestiven Herzinsuffizienz (CHF) führte. Die klinische Erfahrung bei mit Vildagliptin behandelten Patienten der NYHA-Funktionsklasse III ist noch begrenzt, und die Ergebnisse sind nicht beweiskräftig (siehe Abschnitt 5.1).

Da keine Erfahrungen aus klinischen Studien zur Anwendung von Vildagliptin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-

Funktionsklasse IV vorliegen, wird eine Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Hauterkrankungen
In nicht-klinischen toxikologischen Studien wurden Hautläsionen wie Blasenbildung und Ulzera an Extremitäten von Affen berichtet (siehe Abschnitt 5.3). Obwohl in klinischen Studien keine erhöhte Inzidenz von Hautläsionen beobachtet wurde, gibt es nur begrenzte Erfahrung bei Patienten mit diabetischen Hautkomplikationen. Des Weiteren wurden nach der Markteinführung bullöse und exfoliative Hautläsionen berichtet.
Daher wird eine Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung und Ulzera, wie es bei diabetischen Patienten Routine ist, empfohlen.

Akute Pankreatitis
Die Anwendung von Vildagliptin wurde mit dem Risiko in Verbindung gebracht, eine akute Pankreatitis zu entwickeln. Die Patienten sollten deshalb über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sollte Vildagliptin abgesetzt werden; ist eine akute Pankreatitis bestätigt, sollte Vildagliptin nicht wieder eingenommen werden. Bei Patienten mit einer akuten Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Hypoglykämien
Sulfonylharnstoffe sind als Ursache von Hypoglykämie bekannt. Patienten, die Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff erhalten, sind möglicherweise einem Hypoglykämierisiko ausgesetzt. Daher kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vildagliptin hat ein geringes Wechselwirkungspotenzial mit gleichzeitig angewendeten anderen Arzneimitteln. Da Vildagliptin kein Substrat für das Enzym Cytochrom P (CYP) 450 ist und CYP-450-Enzyme weder hemmt noch induziert, ist eine Interaktion mit gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln, die über dieses System verstoffwechselt werden, es hemmen oder induzieren, nicht wahrscheinlich.

Kombination mit Pioglitazon, Metformin und Glibenclamid
Ergebnisse aus Studien, die mit diesen oralen Antidiabetika durchgeführt wurden, zeigten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Digoxin (Pgp-Substrat), Warfarin (CYP2C9-Substrat)
Klinische Studien mit gesunden Probanden zeigten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen. Dies wurde jedoch nicht in der Zielpopulation nachgewiesen.

Kombination mit Amlodipin, Ramipril, Valsartan oder Simvastatin
Mit Amlodipin, Ramipril, Valsartan oder Simvastatin wurden Arzneimittelinteraktionsstudien an gesunden Probanden durchgeführt. In diesen Studien beobachtete man keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen nach gleichzeitiger Anwendung mit Vildagliptin.

Kombination mit ACE-Hemmern
Bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer einnehmen, kann das Risiko eines Angioödems erhöht sein (siehe Abschnitt 4.8).

Wie auch bei anderen oralen Antidiabetika könnte die blutzuckersenkende Wirkung von Vildagliptin durch bestimmte Wirkstoffe, einschließlich Thiaziden, Kortikosteroiden, Schilddrüsenarzneimitteln und Sympathomimetika verringert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Vildagliptin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben bei hohen Dosen Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Aufgrund fehlender Daten zur Anwendung beim Menschen darf Vildagliptin während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Vildagliptin in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben eine Ausscheidung von Vildagliptin in die Milch gezeigt. Vildagliptin sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität
Es wurden keine Studien zur Auswirkung von Vildagliptin auf die menschliche Fruchtbarkeit durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten, bei denen Schwindel als Nebenwirkung auftritt, sollten kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Daten zur Unbedenklichkeit liegen für insgesamt 3.784 Patienten vor, die in kontrollierten Studien von mindestens 12-wöchiger Dauer Vildagliptin in einer Tagesdosis von 50 mg (einmal täglich) oder 100 mg (50 mg zweimal täglich oder 100 mg einmal täglich) erhielten. Von diesen Patienten bekamen 2.264 Patienten Vildagliptin in Monotherapie und 1.520 Patienten in Kombination mit einem anderen Wirkstoff. 2.682 Patienten wurden mit einer Tagesdosis von 100 mg Vildagliptin (entweder 50 mg zweimal täglich oder 100 mg einmal täglich) und 1.102 Patienten mit 50 mg Vildagliptin einmal täglich behandelt.

Die meisten Nebenwirkungen in diesen Studien waren leicht und vorübergehend; ein Absetzen des Arzneimittels war nicht erforderlich. Es fanden sich keine Abhängigkeiten zwischen Nebenwirkungen und Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Expositionsdauer oder Tagesdosis.

Es wurden seltene Fälle von Leberfunktionsstörung (einschließlich Hepatitis) berichtet. In diesen Fällen waren die Patienten im Allgemeinen asymptomatisch, zeigten keine klinischen Folgeerscheinungen und die Leberfunktion normalisierte sich nach Absetzen der Behandlung. In kontrollierten Monotherapie- und Kombinationsstudien mit einer Dauer bis zu 24 Wochen betrug die Inzidenz von ALT- oder AST-Erhöhungen auf das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs und darüber hinaus (Nachweis bei mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messungen oder bei der letzten Visite während der Behandlung) unter 50 mg Vildagliptin einmal täglich 0,2%, unter Vildagliptin 50 mg zweimal täglich 0,3% und unter allen Vergleichswirkstoffen 0,2%. Diese Erhöhungen der Transaminasen waren im Allgemeinen asymptomatisch, nicht progredient und nicht mit Cholestase oder Gelbsucht assoziiert.

Unter Vildagliptin wurden seltene Fälle von Angioödem berichtet, ähnlich der Zahl in der Kontrollgruppe. Über eine größere Anzahl von Fällen wurde bei gleichzeitiger Gabe von Vildagliptin mit Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer) berichtet. Der Großteil der Ereignisse war schwach ausgeprägt und verschwand mit fortlaufender Vildagliptin-Behandlung.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Nebenwirkungen, die in Doppelblind-Studien von Patienten berichtet wurden, die Vildagliptin als Monotherapie oder als Zweifach-Kombinationen erhielten, sind im Folgenden für jede Indikation nach Organsystemklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Bei der Bewertung wurden folgende Häufigkeitsklassen zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Kombination mit Metformin
Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
In kontrollierten klinischen Studien zur Kombinationstherapie von 100 mg Vildagliptin täglich + Metformin wurden keine Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen berichtet, weder in der Gruppe 100 mg Vildagliptin täglich + Metformin noch in der Gruppe Placebo + Metformin.

Tabelle 1 Nebenwirkungen bei Patienten, die Vildagliptin 100 mg täglich in Kombination mit Metformin in Doppelblind-Studien erhielten (N = 208)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Hypoglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Tremor Kopfschmerzen Schwindel
Gelegentlich	Müdigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit

In klinischen Studien traten häufig Hypoglykämien auf bei Patienten, die 100 mg Vildagliptin täglich in Kombination mit Metformin einnahmen (1%) und gelegentlich bei Patienten, die Placebo + Metformin erhielten (0,4%). Schwerwiegende Hypoglykämien wurden in den Vildagliptin-Armen nicht berichtet.

In klinischen Studien war kein Anstieg des Körpergewichts zu beobachten, wenn 100 mg Vildagliptin täglich zusätzlich zu Metformin eingenommen wurde (+0,2 kg und –1,0 kg für Vildagliptin bzw. Placebo).

Während klinischer Studien von mehr als zweijähriger Dauer traten keine zusätzlichen Sicherheitssignale oder unerwarteten Risiken auf, wenn Vildagliptin zusätzlich zu Metformin verabreicht wurde.

Kombination mit einem Sulfonylharnstoff
Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
In kontrollierten klinischen Studien zur Kombinationstherapie von 50 mg Vildagliptin + einem Sulfonylharnstoff betrug die Inzidenz von Abbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen 0,6% in der Gruppe 50 mg Vildagliptin + Sulfonylharnstoff und 0% in der Gruppe Placebo + Sulfonylharnstoff.

In klinischen Studien betrug die Inzidenz von Hypoglykämien 1,2%, wenn 50 mg Vildagliptin täglich mit Glimepirid kombiniert wurde, und 0,6% bei Placebo + Glimepirid. Schwerwiegende Hypoglykämien wurden in den Vildagliptin-Armen nicht berichtet.

In klinischen Studien war kein Anstieg des Körpergewichts zu beobachten, wenn 50 mg Vildagliptin täglich zusätzlich zu Glimepirid eingenommen wurde (–0,1 kg und –0,4 kg für Vildagliptin bzw. Placebo).

Kombination mit einem Thiazolidindion
Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
In kontrollierten klinischen Studien zur Kombinationstherapie von 100 mg Vildagliptin täglich + einem Thiazolidindion wurden keine Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen berichtet, weder in der Gruppe 100 mg Vildagliptin täglich + Thiazolidindion noch in der Gruppe Placebo + Thiazolidindion.

In klinischen Studien traten gelegentlich Hypoglykämien auf bei Patienten, die Vildagliptin + Pioglitazon (0,6%) und häufig bei Patienten, die Placebo + Pioglitazon (1,9%) erhielten. Schwerwiegende Hypoglykämien wurden in den Vildagliptin-Armen nicht berichtet.

In der Add-on-Studie zu Pioglitazon entsprach der absolute Anstieg des Körpergewichts 1,4 kg für Placebo und 2,7 kg für Vildagliptin 100 mg täglich.

Wenn 100 mg Vildagliptin täglich zusätzlich zu einer laufenden Therapie mit Pioglitazon (in maximaler Dosis von 45 mg einmal täglich) eingenommen wurde, traten periphere Ödeme mit einer Inzidenz von 7,0% auf, verglichen mit 2,5% für Pioglitazon allein.

Monotherapie
Siehe Tabelle 4 auf Seite 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Außerdem war in kontrollierten Studien zur Monotherapie mit Vildagliptin in einer Dosierung von 100 mg täglich die Zahl der Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen die Studienteilnahme abbrachen (0,3%), nicht größer als bei der Behandlung mit Placebo (0,6%) oder Vergleichswirkstoffen (0,5%).

Unter Monotherapie traten in kontrollierten Vergleichsstudien gelegentlich Hypoglykämien auf, und zwar bei 0,4% (7 von 1.855) der Patienten, die mit 100 mg Vildagliptin täglich behandelt wurden, verglichen mit 0,2% (2 von 1.082) der Patienten, die mit einem Vergleichswirkstoff oder Placebo behandelt wurden. Ernste oder schwerwiegende Ereignisse wurden nicht berichtet.

In klinischen Studien war kein Anstieg des Körpergewichts zu beobachten, wenn 100 mg Vildagliptin täglich als Monotherapie gegeben wurde (–0,3 kg und –1,3 kg für Vildagliptin bzw. Placebo).

Während klinischer Studien von bis zu zweijähriger Dauer zeigten sich keine zusätzlichen Sicherheitssignale oder unerwarteten Risiken unter einer Monotherapie mit Vildagliptin.

Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff
Siehe Tabelle 5 auf Seite 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Es gab keine Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen in der Vildagliptin + Metformin + Glimepirid-Behandlungsgruppe, dagegen wurden 0,6% in der Placebo + Metformin + Glimepirid-Behandlungsgruppe berichtet.

Die Inzidenz von Hypoglykämie war in beiden Behandlungsgruppen häufig (5,1% in der Vildagliptin + Metformin + Glimepirid-Gruppe versus 1,9% in der Placebo + Metformin + Glimepirid-Gruppe). Ein schweres hypoglykämisches Ereignis wurde für die Vildagliptin-Gruppe berichtet.
Am Ende der Studie war der Effekt auf das mittlere Körpergewicht neutral (+0,6 kg in der Vildagliptin-Gruppe und –0,1 kg in der Placebo-Gruppe).

Kombination mit Insulin
Siehe Tabelle 6 auf Seite 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
In kontrollierten klinischen Studien mit 50 mg Vildagliptin zweimal täglich in Kombination mit Insulin, mit oder ohne gleichzeitige Einnahme von Metformin, betrug die Gesamtinzidenz der Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen 0,3% in der Vildagliptin-Behandlungsgruppe, und es gab keine Therapieabbrüche in der Placebo-Gruppe.

Die Inzidenz von Hypoglykämie war ähnlich in beiden Behandlungsgruppen (14,0% in der Vildagliptin-Gruppe vs. 16,4% in der Placebo-Gruppe). Zwei Patienten aus der Vildagliptin-Gruppe und 6 Patienten aus der Placebo-Gruppe berichteten schwere hypoglykämische Ereignisse.

Am Ende der Studie war der Effekt auf das mittlere Körpergewicht neutral (+0,6 kg Veränderung gegenüber Ausgangswert in der Vildagliptin-Gruppe und keine Gewichtsveränderung in der Placebo-Gruppe).

Tabelle 2 Nebenwirkungen bei Patienten, die Vildagliptin 50 mg in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff in Doppelblind-Studien erhielten (N = 170)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr selten	Nasopharyngitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Hypoglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Tremor Kopfschmerzen Schwindel Asthenie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Verstopfung

Tabelle 3 Nebenwirkungen bei Patienten, die Vildagliptin 100 mg täglich in Kombination mit einem Thiazolidindion in Doppelblind-Studien erhielten (N = 158)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Anstieg des Körpergewichtes
Gelegentlich	Hypoglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	Kopfschmerzen Asthenie
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Periphere Ödeme

Tabelle 4 Nebenwirkungen bei Patienten, die Vildagliptin 100 mg täglich als Monotherapie in Doppelblind-Studien erhielten (N = 1.855)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr selten	Infektionen der oberen Atemwege Nasopharyngitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Hypoglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindel
Gelegentlich	Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Periphere Ödeme
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Verstopfung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich	Arthralgie

Tabelle 5 Nebenwirkungen bei Patienten, die 50 mg Vildagliptin zweimal täglich in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff erhielten (N = 157)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Hypoglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindel Tremor
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hyperhidrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Asthenie

Tabelle 6 Nebenwirkungen bei Patienten, die 100 mg Vildagliptin täglich in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) in Doppelblind-Studien (N = 371) erhielten

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Erniedrigter Blutzuckerspiegel
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen Schüttelfrost
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit Refluxösophagitis
Gelegentlich	Diarrhö Flatulenz

Spontanmeldungen nach Markteinführung

Siehe Tabelle 7 auf Seite 5

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Informationen zu Überdosierungen mit Vildagliptin sind begrenzt.

Symptome

Informationen über die wahrscheinlichen Symptome einer Überdosierung stammen aus einer Verträglichkeitsstudie mit gesunden Probanden, die 10 Tage lang Vildagliptin mit ansteigender Dosierung erhielten. Bei 400 mg traten in drei Fällen Muskelschmerzen auf sowie in Einzelfällen leichte und vorübergehende Parästhesien, Fieber, Ödeme und ein vorübergehender Anstieg der Lipasespiegel. Bei 600 mg hatte ein Proband Ödeme an Füßen und Händen und einen Anstieg der Creatinphosphokinase (CPK), der Aspartat-Aminotransferase (AST), des C-reaktiven Proteins (CRP) und der Myoglobinkonzentrationen. Drei weitere Probanden hatten Ödeme der Füße, zwei von ihnen mit Parästhesien. Alle Symptome und abnormalen Laborwerte waren nach Absetzen der Studienmedikation reversibel.

Behandlung

Falls eine Überdosierung erfolgt, werden supportive Behandlungsmaßnahmen empfohlen. Vildagliptin kann durch Dialyse nicht entfernt werden. Allerdings kann der Hauptmetabolit der Hydrolysierung (LAY 151) mittels Hämodialyse entfernt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Dipeptidylpeptidase-4-(DPP-4-)Inhibitoren
ATC-Code: A10BH02

Vildagliptin gehört zur Klasse der Substanzen, die die Inselzellfunktion verstärken, und ist ein potenter und selektiv wirkender DPP-4-Inhibitor.

Wirkmechanismus

Die Gabe von Vildagliptin führt zu einer raschen und vollständigen Hemmung der DPP-4-Aktivität, die sowohl nüchtern als auch postprandial zu erhöhten endogenen Konzentrationen der Inkretinhormone GLP-1 (glucagon-like peptide 1) und GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) führt.

Tabelle 7 Nebenwirkungen nach Markteinführung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Nicht bekannt	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Hepatitis (reversibel nach Absetzen des Arzneimittels) Anormale Leberfunktionstests (reversibel nach Absetzen des Arzneimittels)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Nicht bekannt	Myalgie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Nicht bekannt	Urtikaria Exfoliative und bullöse Hautläsionen, einschließlich bullösem Pemphigoid

Pharmakodynamische Wirkungen
Durch Erhöhung der endogenen Konzentrationen dieser Inkretinhormone steigert Vildagliptin die Sensitivität der Betazellen gegenüber Glucose und verbessert dadurch die glucoseabhängige Insulinsekretion. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes unter Behandlung mit täglich 50 – 100 mg Vildagliptin besserten sich bei Testmahlzeiten signifikant die Marker der Beta-Zellfunktion einschließlich HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), das Verhältnis Proinsulin zu Insulin sowie die Beta-Zell-Antwort. Bei Nicht-Diabetikern (normoglykämischen Personen) stimuliert Vildagliptin weder die Insulinsekretion noch senkt es den Glucosespiegel.

Durch die Steigerung der endogenen GLP-1-Konzentrationen verstärkt Vildagliptin auch die Sensitivität der Alphazellen gegenüber Glucose und führt so zu einer verbesserten bedarfsgerechten Glucagonsekretion.

Das durch erhöhte Inkretinhormone vermittelte stärkere Ansteigen des Insulin/Glucagon-Quotienten während der Hyperglykämie führt zu einer Verminderung der hepatischen Glucoseproduktion, sowohl nüchtern als auch postprandial, und damit zu einer geringeren Glykämie.

Der für erhöhte GLP-1-Konzentrationen bekannte Effekt einer verzögerten Magenentleerung wird bei der Behandlung mit Vildagliptin nicht beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Mehr als 15.000 Patienten mit Typ-2-Diabetes nahmen an Doppelblind-Studien von mehr als zweijähriger Behandlungsdauer mit einer Kontrolle durch Placebo oder einen Vergleichswirkstoff teil. In diesen Studien erhielten mehr als 9.000 Patienten Vildagliptin in einer Tagesdosis von 50 mg einmal täglich, 50 mg zweimal täglich oder 100 mg einmal täglich. Mehr als 5.000 männliche und mehr als 4.000 weibliche Patienten erhielten Vildagliptin 50 mg einmal täglich oder 100 mg täglich. Von den Patienten, die einmal täglich 50 mg oder 100 mg Vildagliptin erhielten, waren mehr als 1.900 ≥ 65 Jahre. In diesen Studien wurde Vildagliptin entweder bei bisher nicht mit Antidiabetika vorbehandelten Typ-2-Diabetes-Patienten in Monotherapie eingesetzt oder in einer Kombinationstherapie bei Patienten, die mit anderen Antidiabetika unzureichend eingestellt waren.

Insgesamt verbesserte Vildagliptin die Blutzuckerkontrolle bei Gabe als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff und einem Thiazolidindion. Bei Messungen am Studienendpunkt wurden klinisch relevante Senkungen des HbA_{1c}-Werts gegenüber dem Ausgangswert nachgewiesen (siehe Tabelle 8 auf Seite 7).

In klinischen Studien war das Ausmaß der HbA_{1c}-Senkungen unter Vildagliptin größer bei Patienten mit hohen HbA_{1c}-Ausgangswerten.

In einer kontrollierten Doppelblind-Studie über 52 Wochen reduzierte Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) den HbA_{1c}-Wert gegenüber dem Ausgangspunkt um – 1%, verglichen mit – 1,6% unter Metformin (auftitriert auf 2 g/Tag), die Nicht-Unterlegenheit (non-inferiority) konnte statistisch nicht gesichert werden. Die mit Vildagliptin behandelten Patienten berichteten über signifikant weniger gastrointestinale Nebenwirkungen im Vergleich zu den mit Metformin behandelten Patienten.

In einer kontrollierten Doppelblind-Studie über 24 Wochen wurde Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) mit Rosiglitazon (8 mg einmal täglich) verglichen. Bei Patienten mit einem mittleren Ausgangs-HbA_{1c} von 8,7% betrug die mittlere Reduktion unter Vildagliptin – 1,20% und unter Rosiglitazon – 1,48%. Patienten, die Rosiglitazon erhielten, nahmen durchschnittlich an Gewicht zu (+ 1,6 kg), während Patienten unter Vildagliptin nicht zunahmen (-0,3 kg). In der Vildagliptin-Gruppe war die Inzidenz von peripheren Ödemen niedriger als in der Rosiglitazon-Gruppe (2,1% versus 4,1%).

In einer klinischen Studie über zwei Jahre wurde Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) mit Gliclazid (bis zu 320 mg/Tag) verglichen. Nach zwei Jahren lag die mittlere Reduktion des HbA_{1c} bei – 0,5% für Vildagliptin und bei – 0,6% für Gliclazid bei einem mittleren Ausgangswert des HbA_{1c} von 8,6%. Statistische Nicht-Unterlegenheit wurde nicht erreicht.
Unter Vildagliptin traten seltener Hypoglykämien (0,7%) auf als unter Gliclazid (1,7%).

In einer Studie über 24 Wochen wurde bei Patienten, die unzureichend mit Metformin eingestellt waren (mittlere Tagesdosis: 2.020 mg), Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) mit Pioglitazon (30 mg einmal täglich) verglichen. Die mittleren Reduktionen eines Ausgangs-HbA_{1c} von 8,4% betrugen unter Vildagliptin zusätzlich zu Metformin – 0,9% und – 1,0% unter Pioglitazon zusätzlich zur Metformingabe. Bei Patienten, die Pioglitazon zusätzlich zu Metformin erhielten, wurde eine mittlere Gewichtszunahme von 1,9 kg beobachtet, während Patienten, die Vildagliptin zusätzlich zu Metformin erhielten, eine mittlere Gewichtszunahme von 0,3 kg aufwiesen.

In einer klinischen Studie mit zweijähriger Dauer wurde bei Patienten, die mit Metformin (mittlere Tagesdosis: 1.894 mg) behandelt wurden, Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) mit Glimepirid (bis zu 6 mg/Tag – durchschnittliche Dosis über 2 Jahre: 4,6 mg) verglichen. Nach einem Jahr betrugen die mittleren Reduktionen des HbA_{1c} – 0,4% unter Vildagliptin zusätzlich zu Metformin und – 0,5% unter Glimepirid zusätzlich zu Metformin, bei einem mittleren Ausgangswert des HbA_{1c} von 7,3%. Die Änderung des Körpergewichts betrug unter Vildagliptin – 0,2 kg versus + 1,6 kg unter Glimepirid. Die Inzidenz von Hypoglykämien war in der Vildagliptin Gruppe signifikant niedriger (1,7%) als in der Glimepirid Gruppe (16,2%). Am Studienendpunkt (2 Jahre) war in beiden Behandlungsgruppen der HbA_{1c} ähnlich dem Ausgangswert und die Unterschiede im Körpergewicht und Hypoglykämien blieben erhalten.

In einer Studie über 52 Wochen wurde Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) mit Gliclazid (durchschnittliche Tagesdosis 229,5 mg) an Patienten verglichen, die unzureichend auf Metformin (Metformin-Ausgangsdosis 1.928 mg/Tag) eingestellt waren. Nach einem Jahr betrug die mittlere Reduktion des HbA_{1c} – 0,81% bei Gabe von Vildagliptin zusätzlich zu Metformin (mittlerer Ausgangswert des HbA_{1c} 8,4%) und – 0,85% bei Gabe von Gliclazid zusätzlich zu Metformin (mittlerer Ausgangswert des HbA_{1c} 8,5%) wobei statistische Nicht-Unterlegenheit erreicht wurde (95% Konfidenzintervall 0,11 – 0,20). Die Veränderung des Körpergewichtes betrug unter Vildagliptin + 0,1 kg verglichen mit + 1,4 kg unter Gliclazid.

In einer Studie über 24 Wochen wurde die Wirksamkeit der Fixdosis-Kombination von Vildagliptin und Metformin (schrittweise titriert auf eine Dosis von 50 mg/500 mg zweimal täglich oder 50 mg/1.000 mg zweimal täglich) als Anfangstherapie bei Wirkstoff-naiven Patienten evaluiert. Der durchschnittliche Ausgangswert des HbA_{1c} von 8,6% wurde durch die zweimal tägliche Gabe von 50 mg/1.000 mg Vildagliptin/Metformin um – 1,82%, durch zweimal täglich 50 mg/500 mg Vildagliptin/Metformin um – 1,61%, durch zweimal täglich 1000 mg Metformin um – 1,36% und durch zweimal täglich 50 mg Vildagliptin um – 1,09% gesenkt. Die Abnahme des HbA_{1c} bei Patienten mit einem mittleren Ausgangswert von ≥ 10% war höher.

Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie wurde über 24 Wochen durchgeführt, um den Behandlungseffekt von 50 mg Vildagliptin ein-

mal täglich im Vergleich zu Placebo an 515 Patienten mit Typ-2-Diabetes und mittelschwerer Nierenerkrankung (N = 294) oder schwerer Nierenerkrankung (N = 221) zu evaluieren. 68,8% bzw. 80,5% der Patienten mit mittelschwerer bzw. schwerer Nierenerkrankung wurden zu Beginn mit Insulin behandelt (mittlere Tagesdosis 56 Einheiten bzw. 51,6 Einheiten). Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenerkrankung senkte Vildagliptin den HbA_{1c} signifikant im Vergleich zu Placebo (Unterschied −0,53%) bei einem durchschnittlichen Ausgangswert von 7,9%. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion senkte Vildagliptin den HbA_{1c} signifikant im Vergleich zu Placebo (Unterschied −0,56%) bei einem durchschnittlichen Ausgangswert von 7,7%.

Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie über 24 Wochen wurde mit 318 Patienten durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) in Kombination mit Metformin (≥ 1.500 mg täglich) und Glimepirid (≥ 4 mg täglich) zu untersuchen. Vildagliptin in Kombination mit Metformin und Glimepirid senkte den HbA_{1c} signifikant im Vergleich zu Placebo. Die Placebo-adjustierte Reduktion des vor Behandlungsbeginn mittleren HbA_{1c}-Ausgangswertes von 8,8% betrug im Durchschnitt −0,76%.

Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie über 24 Wochen wurde mit 449 Patienten durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) in Kombination mit einer stabilen Dosis von Basal-Insulin oder Mischinsulin (mittlere tägliche Dosis von 41 Einheiten) zu untersuchen, mit gleichzeitiger Einnahme von Metformin (N = 276) oder ohne gleichzeitige Einnahme von Metformin (N = 173). Vildagliptin in Kombination mit Insulin senkte den HbA_{1c} signifikant im Vergleich zu Placebo. In der Gesamtpopulation betrug die Placebo-adjustierte Reduktion des mittleren HbA_{1c}-Ausgangswertes von 8,8% im Durchschnitt −0,72%. In den Untergruppen, die mit Insulin mit oder ohne gleichzeitige Einnahme von Metformin behandelt wurden, betrug die Placebo-adjustierte mittlere Reduktion des HbA_{1c} −0,63% bzw. −0,84%. Die Inzidenz von Hypoglykämie in der Gesamtpopulation betrug 8,4% und 7,2% in den Vildagliptin- bzw. Placebo-Gruppen. Patienten, die Vildagliptin erhielten, zeigten keine Gewichtszunahme (+0,2 kg), während die Patienten, die Placebo erhielten, eine Gewichtsabnahme zeigten (−0,7 kg).

In einer anderen Studie über 24 Wochen mit Patienten mit weiter fortgeschrittenem Typ-2-Diabetes, die nicht adäquat mit Insulin (kurz und länger wirksam, durchschnittliche Insulindosis von 80 I.E./Tag) eingestellt waren, war die mittlere Reduktion des HbA_{1c} bei zusätzlicher Gabe von Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) zu Insulin signifikant höher als unter Placebo plus Insulin (0,5% vs. 0,2%). Die Inzidenz von Hypoglykämie war in der Vildagliptin-Gruppe niedriger als in der Placebo-Gruppe (22,9% vs. 29,6%).

In einer 52-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie an Patienten mit Typ-2-Diabetes und kongestiver Herzinsuffizienz (NYHA-Funktionsklasse I–III) wurde die Wirkung von Vildagliptin 50 mg zweimal täglich (N = 128) auf die linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) im Vergleich zu Placebo (N = 126) beurteilt. Vildagliptin führte nicht zu einer Veränderung der linksventrikulären Funktion oder zur Verschlechterung einer bestehenden kongestiven Herzinsuffizienz. Die Inzidenz bewerteter kardiovaskulärer Ereignisse war insgesamt ausgeglichen. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III traten unter Vildagliptin mehr kardiale Ereignisse auf als unter Placebo. Allerdings war die Placebo-Gruppe bezüglich des kardiovaskulären Ausgangsrisikos begünstigt, und die Anzahl der Ereignisse war gering, sodass keine gesicherten Schlussfolgerungen möglich sind. Vildagliptin senkte in Woche 16 den HbA_{1c}-Wert signifikant im Vergleich zu Placebo (Unterschied 0,6%) bei einem mittleren Ausgangswert von 7,8%. In der Untergruppe mit NYHA-Klasse III war die Senkung von HbA_{1c} im Vergleich zu Placebo geringer (Unterschied 0,3%), aber diese Schlussfolgerung ist durch die geringe Patientenzahl begrenzt (N = 44).
Die Inzidenz von Hypoglykämie in der Gesamtpopulation betrug 4,7% und 5,6% in den Vildagliptin- bzw. Placebo-Gruppen.

Kardiovaskuläres Risiko
Eine Metaanalyse von unabhängig und prospektiv bewerteten kardiovaskulären Ereignissen aus 37 klinischen Phase III und IV Monotherapie- und Kombinationstherapie-Studien mit einer Dauer von bis zu mehr als 2 Jahren (durchschnittliche Exposition von 50 Wochen für Vildagliptin und 49 Wochen für Komparatoren) zeigte, dass Vildagliptin im Vergleich zu Komparatoren nicht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert war. Der kombinierte Endpunkt der bewerteten schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse (MACE) einschließlich akutem Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses war für Vildagliptin und die kombinierten Wirkstoff- und Placebo-Komparatoren vergleichbar (Risikoverhältnis nach Mantel-Haenszel (M-H RR) 0,82 [95%-Konfidenzintervall 0,61–1,11]). Ein MACE ereignete sich bei 83 von 9.599 (0,86%) mit Vildagliptin behandelten Patienten und bei 85 von 7.102 (1,20%) mit Komparatoren behandelten Patienten. Die Beurteilung jeder einzelnen MACE-Komponente zeigte kein erhöhtes Risiko (ähnliches M-H RR). Bestätigte Herzinsuffizienz-Ereignisse definiert als Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder neues Auftreten von Herzinsuffizienz wurden in 41 (0,43%) der mit Vildagliptin behandelten Patienten und in 32 (0,45%) der mit Komparator behandelten Patienten mit einer M-H RR von 1,08 (95%-Konfidenzintervall 0,68–1,70) berichtet.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 7

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vildagliptin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Typ-2-Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Anwendung im nüchternen Zustand wird Vildagliptin rasch resorbiert und erreicht Plasmaspitzenkonzentrationen nach 1,7 Stunden. Bei Gabe mit Nahrungsmitteln verlängert sich die Zeit bis zum Erreichen der Plasmaspitzenkonzentration geringfügig auf 2,5 Stunden, die Gesamtexposition (AUC) ändert sich jedoch nicht. Die Gabe von Vildagliptin mit Nahrungsmitteln führte zu einem geringeren C_{max}-Wert (19%). Die Größe der Veränderung ist jedoch klinisch nicht relevant, so dass Vildagliptin mit oder ohne Nahrung gegeben werden kann. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 85%.

Verteilung
Die Plasmaproteinbindung von Vildagliptin ist gering (9,3%) und Vildagliptin verteilt sich zu gleichen Teilen auf Plasma und rote Blutkörperchen. Das mittlere Verteilungsvolumen von Vildagliptin im *Steady State* nach intravenöser Anwendung (V_{ss}) beträgt 71 Liter, was auf eine extravaskuläre Verteilung hinweist.

Biotransformation
Die Metabolisierung von 69% einer Dosis ist beim Menschen der wichtigste Eliminationsweg für Vildagliptin. Der Hauptmetabolit (LAY 151) ist pharmakologisch inaktiv. Er ist das Hydrolyseprodukt der Cyano-Hälfte und steht für 57% der Dosis. Es folgt das Glucuronid (BQS867) und das Produkt der Amidhydrolyse (4% der Dosis). *In-vitro*-Daten humaner Nieren-Mikrosomen weisen darauf hin, dass die Niere eines der Hauptorgane ist, das Vildagliptin zu seinem inaktiven Hauptmetaboliten, LAY151, hydrolysiert. Wie eine *In-vivo*-Studie mit DPP-4-defizienten Ratten zeigte, trägt DPP-4 teilweise zur Hydrolyse von Vildagliptin bei. Vildagliptin wird nicht von CYP-450-Enzymen in einem quantifizierbaren Ausmaß verstoffwechselt. Daher geht man davon aus, dass die metabolische Clearance von Vildagliptin nicht durch gleichzeitig gegebene Arzneimittel beeinflusst wird, die CYP-450 hemmen oder induzieren. *In-vitro*-Studien zeigten, dass Vildagliptin die CYP-450-Enzyme nicht hemmt/induziert. Deshalb hat Vildagliptin wahrscheinlich keinen Einfluss auf die metabolische Clearance gleichzeitig gegebener Arzneimittel, die über CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 oder CYP 3A4/5 verstoffwechselt werden.

Elimination
Nach oraler Anwendung von [^{14}C]-Vildagliptin wurden etwa 85% der Dosis im Urin ausgeschieden und 15% der Dosis fanden sich in der Fäzes wieder. Nach oraler Anwendung wurden 23% der Dosis unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die Gesamtplasma-Clearance und die renale Clearance von Vildagliptin betrugen bei gesunden Probanden nach intravenöser Anwendung 41 bzw. 13 l/h. Die mittlere Eliminationshalbwertzeit beträgt nach intravenöser Anwendung etwa 2 Stunden, nach oraler Anwendung etwa 3 Stunden.

Linearität/Nichtlinearität
Im Bereich therapeutischer Dosierungen stiegen die C_{max} und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) für Vildagliptin annähernd proportional zur Dosis.

Tabelle 8 Daten zur Wirksamkeit von Vildagliptin als Monotherapeutikum in placebokontrollierten Studien und als Add-on-Arzneimittel in Kombinationstherapien (primäre Wirksamkeit für ITT-Population)

Placebo-kontrollierte Studien: Als Monotherapeutikum	**Mittlerer HbA_{1c}-Ausgangswert (%)**	**Mittlere Veränderung gegenüber dem HbA_{1c}-Ausgangswert (%) nach 24 Wochen**	**Placebokorrigierte mittlere Veränderung des HbA_{1c}-Wertes (%) nach 24 Wochen (95%-KI)**
Studie 2301: 50 mg Vildagliptin zweimal täglich (N = 90)	8,6	−0,8	−0,5* (−0,8; −0,1)
Studie 2384: 50 mg Vildagliptin zweimal täglich (N = 79)	8,4	−0,7	−0,7* (−1,1; −0,4)
			* p < 0,05 für Vergleich versus Placebo
Add-on-Studien/ Kombinationstherapien			
50 mg Vildagliptin zweimal täglich + Metformin (N = 143)	8,4	−0,9	−1,1* (−1,4; −0,8)
50 mg Vildagliptin täglich + Glimepirid (N = 132)	8,5	−0,6	−0,6* (−0,9; −0,4)
50 mg Vildagliptin zweimal täglich + Pioglitazon (N = 136)	8,7	−1,0	−0,7* (−0,9; −0,4)
50 mg Vildagliptin zweimal täglich + Metformin + Glimepirid (N = 152)	8,8	−1,0	−0,8* (−1,0; −0,5)
			* p < 0,05 für Vergleich versus Placebo + Vergleichswirkstoff

Charakteristika in besonderen Patientengruppen

Geschlecht

Zwischen männlichen und weiblichen gesunden Probanden wurden über einen weiten Bereich von Alter und Body-Mass-Index (BMI) keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Vildagliptin beobachtet. Die Vildagliptin-vermittelte Hemmung von DPP-4 ist geschlechtsunabhängig.

Ältere

Bei gesunden älteren Probanden (≥ 70 Jahre) war im Vergleich zu gesunden jungen Probanden (18 – 40 Jahre) die Vildagliptin-Gesamtexposition (100 mg täglich) um 32% und die Plasmaspitzenkonzentration um 18% erhöht. Diese Veränderungen werden jedoch nicht als klinisch relevant angesehen. Die Vildagliptin-vermittelte Hemmung von DPP-4 ist altersunabhängig.

Eingeschränkte Leberfunktion

Der Effekt einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Vildagliptin wurde an Patienten untersucht, die gemäß den Child-Pugh-Scores (von 6 für leicht bis 12 für schwer) an einer leichten, mittelschweren oder schweren Leberfunktionsstörung litten, und mit gesunden Probanden verglichen. Die Vildagliptin-Exposition nach einer Einzeldosis war bei Patienten mit einer leichten bzw. mittelschweren Leberfunktionsstörung verringert (20% bzw. 8%), bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung um 22% erhöht. Die maximale Veränderung der Vildagliptin-Exposition (Zunahme oder Abnahme) beträgt ~30%, was als nicht klinisch relevant betrachtet wird. Es gab keine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Lebererkrankung und den Veränderungen der Vildagliptin-Exposition.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Um die Pharmakokinetik der niedrigeren therapeutischen Dosierung (50 mg einmal täglich) zu untersuchen, wurde eine unverblindete Studie zur Mehrfachgabe von Vildagliptin bei Patienten mit verschiedenen Stadien der chronischen Nierenerkrankung – definiert durch die Kreatinin-Clearance (leicht: 50 bis < 80 ml/min, mittelschwer: 30 bis < 50 ml/min und schwer: < 30 ml/min) – im Vergleich zu gesunden Probanden durchgeführt.

Verglichen mit gesunden Probanden, vergrößerte Vildagliptin die AUC im Durchschnitt um das 1,4-, 1,7- bzw. 2-Fache bei Patienten mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Nierenerkrankung. Die AUC der Metaboliten LAY151 und BQS867 vergrößerte sich im Durchschnitt um das 1,5-, 3- bzw. 7-Fache bei Patienten mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Nierenerkrankung. Begrenzte Daten von Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) weisen darauf hin, dass die Vildagliptlin-Exposition ähnlich hoch ist wie bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Die Konzentrationen an LAY151 waren ungefähr 2- bis 3-fach höher als bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Vildagliptin wurde durch Hämodialyse in begrenztem Ausmaß entfernt (3% durch eine 3- bis 4-stündige Hämodialyse, die 4 Stunden nach Verabreichung begann).

Ethnische Gruppe

Die begrenzten Daten weisen darauf hin, dass die ethnische Zugehörigkeit keinen großen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Vildagliptin hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Hunden wurde eine verzögerte Reizleitungsstörung des Herzens beobachtet. Die No-Effect-Dosis war 15 mg/kg (das 7-Fache der Exposition des Menschen, basierend auf C_{max}).

In der Lunge von Ratten und Mäusen wurden Akkumulationen vakuolisierter alveolärer Makrophagen beobachtet. Die No-Effect-Dosis bei Ratten war 25 mg/kg (das 5-Fache der Exposition des Menschen, basierend auf der AUC) und bei Mäusen 750 mg/kg (das 142-Fache der Exposition des Menschen).

Gastrointestinale Symptome, vor allem weiche Stühle, schleimige Stühle, Durchfall und bei höheren Dosen Blut im Stuhl wurden bei Hunden beobachtet. Eine No-Effect-Dosis konnte nicht bestimmt werden.

In konventionellen *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zur Genotoxizität war Vildagliptin nicht mutagen.

Eine Studie mit Ratten zu Fertilität und früher Embryonalentwicklung ergab keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität, der Reproduktionsleistung oder der frühen Embryonalentwicklung durch Vildagliptin. Die embryo-fetale Toxizität wurde bei Ratten und Kaninchen untersucht. Verkrümmte Rippen traten bei Ratten mit erhöhter Inzidenz in Verbindung mit verminderten mütterlichen Körpergewicht-Parametern auf; die No-Effect-Dosis war 75 mg/kg (das 10-Fache der Exposition des Menschen). Bei Kaninchen wurden ein verringertes Gewicht des Feten und Skelettveränderungen, die auf eine verzögerte Entwicklung hinweisen, nur bei schwerer maternaler Toxizität beobachtet; die No-Effect-Dosis war 50 mg/kg (das 9-Fache der Exposition des Menschen). Eine Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung wurde an Ratten durchgeführt. Befunde wurden nur im Zusammenhang mit maternal toxischen Dosen ≥ 150 mg/kg beobachtet, wie eine vorübergehende Abnahme des Körpergewichts und geringere motorische Aktivität der F_1-Generation.

An Ratten wurde eine zweijährige Kanzerogenitätsstudie mit oralen Dosen von bis zu 900 mg/kg (etwa das 200-Fache der Exposition des Menschen bei der empfohlenen Höchstdosis) durchgeführt. Es wurde kein Anstieg der Tumorinzidenz beobachtet, der auf Vildagliptin zurückzuführen war. Eine weitere zweijährige Kanzerogenitätsstudie wurde an Mäusen durchgeführt, die orale Dosen von bis zu 1.000 mg/kg erhielten. Adenokarzinome der Mamma und Hämangiosarkome wurden mit erhöhter Inzidenz beobachtet; die No-Effect-Dosis war 500 mg/kg (das 59-Fache der Exposition des Menschen) bzw. 100 mg/kg (das 16-Fache der Exposition des Menschen). Die erhöhte Inzidenz dieser Tumore bei Mäusen wird nicht als Hinweis auf ein signifikantes Risiko für den Menschen gewertet, da Vildagliptin und sein Hauptmetabolit nicht genotoxisch wirken, die Tumore nur in einer

Spezies auftraten und die Tumore nur unter hoher systemischer Exposition beobachtet wurden.

In einer 13-wöchigen Studie zur Toxizität mit Cynomolgus-Affen wurden bei Dosen ≥5 mg/kg/Tag Hautläsionen beobachtet, die einheitlich an den Extremitäten lokalisiert waren (Hände, Füße, Ohren und Schwanz). Bei 5 mg/kg/Tag (etwa entsprechend der Exposition des Menschen nach der 100-mg-Dosis gemäß AUC) wurden nur Blasen beobachtet. Sie bildeten sich trotz Fortsetzung der Behandlung zurück und waren nicht mit histopathologischen Auffälligkeiten verbunden. Hautabschuppungen, Hautabschälungen, Schorfbildung und wunde Schwänze mit entsprechenden histopathologischen Veränderungen wurden bei Dosen ≥20 mg/kg/Tag (etwa das 3-Fache der Exposition des Menschen nach der 100-mg-Dosis gemäß AUC) festgestellt. Nekrotische Läsionen am Schwanz zeigten sich bei ≥80 mg/kg/Tag. Die Hautläsionen waren bei den Affen, denen 160 mg/kg/Tag gegeben wurden, während einer 4-wöchigen Erholungsphase nicht reversibel.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

oPA/Al/PVC/Al-Blisterpackungen mit 14, 28, 30, 56, 60, 90, 105, 112 und 180 Tabletten
Perforierte oPA/Al/PVC/Al-Blisterpackungen zur Entnahme von Einzeldosen mit 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 90 × 1, 105 × 1, 112 × 1 und 180 × 1 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

2203822.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. November 2021

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
09. Juli 2026

10. Stand der Information

Juli 2026

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin