

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VILDAGLIPTIN EG 50 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di vildagliptin.

Eccipienti con effetto noto

Ogni compressa contiene 45 mg di lattosio anidro e 0,20 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compressa di colore variabile da bianco a giallastro, rotonda, piatta, con bordo smussato e un diametro $8,0 \pm 0,2$ mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Vildagliptin EG è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 negli adulti:

In monoterapia

- in pazienti non adeguatamente controllati solo dalla dieta e dall'esercizio fisico e per i quali la terapia con metformina è inappropriata a causa di controindicazioni o intolleranza.

In duplice terapia orale in associazione a

- metformina, in pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante la somministrazione della dose massima tollerata di metformina in monoterapia,
- una sulfanilurea, in pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante la somministrazione della dose massima tollerata di una sulfanilurea e per i quali la terapia con metformina è inappropriata a causa di controindicazioni o intolleranza,
- un tiazolidinedione, in pazienti con insufficiente controllo glicemico e per i quali è appropriato l'uso di un tiazolidinedione.

In triplice terapia orale in associazione a:

- una sulfanilurea e metformina quando la dieta e l'esercizio fisico associati alla duplice terapia con questi medicinali non forniscono un controllo glicemico adeguato.

Vildagliptin EG è indicato anche per l'uso in associazione con insulina (con o senza metformina) quando la dieta e l'esercizio fisico associati a una dose stabile di insulina non forniscono un controllo glicemico adeguato.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Adulti

Se usato in monoterapia, in associazione a metformina, in associazione ad un tiazolidinedione, in associazione a metformina ed una sulfanilurea, o in associazione con insulina (con o senza metformina), la dose giornaliera raccomandata di vildagliptin è 100 mg, somministrata in una dose da 50 mg al mattino e una dose da 50 mg alla sera. Se usato in duplice terapia in associazione con una sulfanilurea, la dose raccomandata di vildagliptin è 50 mg una volta al giorno, somministrata al mattino. In questa popolazione di pazienti, la somministrazione di vildagliptin 100 mg al giorno non è risultata più efficace di vildagliptin 50 mg una volta al giorno.

Quando è utilizzato in associazione con una sulfanilurea, per ridurre il rischio di ipoglicemia, può essere presa in considerazione una dose di sulfanilurea più bassa.

Non sono raccomandate dosi superiori a 100 mg.

Se viene dimenticata una dose di Vildagliptin EG, questa deve essere assunta non appena il paziente se ne ricorda. Non deve essere assunta una dose doppia nello stesso giorno.

La sicurezza e l'efficacia di vildagliptin come terapia triplice orale in associazione a metformina e un tiazolidinedione non sono stati stabiliti.

Informazioni supplementari relative a popolazioni speciali

Anziani (≥ 65 anni)

Non è necessario alcun aggiustamento posologico nei pazienti anziani (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose in pazienti con lieve compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina \geq 50 ml/min). Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale moderata o grave o con malattia renale allo stadio terminale (ESRD), la dose raccomandata di Vildagliptin EG è 50 mg una volta al giorno (vedere anche paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).

Compromissione epatica

Vildagliptin EG non deve essere usato in pazienti con compromissione della funzionalità epatica, compresi i pazienti che prima del trattamento hanno valori di alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) $>$ 3x il limite superiore della norma (ULN) (vedere anche paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Vildagliptin EG non è raccomandato per l'uso nei bambini e negli adolescenti (con meno di 18 anni). La sicurezza e l'efficacia di Vildagliptin EG nei bambini e negli adolescenti ($<$ 18 anni) non sono state accertate. Non vi sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Uso orale.

Vildagliptin EG 50 mg compresse può essere assunto con o senza cibo (vedere anche paragrafo 5.2).

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Il vildagliptin non è un sostituto dell'insulina nei pazienti insulino-dipendenti. Il vildagliptin non deve essere usato in pazienti con diabete di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

Compromissione renale

L'esperienza in pazienti in emodialisi con ESRD è limitata. Pertanto, vildagliptin deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere anche paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2).

Compromissione epatica

Vildagliptin non deve essere usato in pazienti con compromissione della funzionalità epatica, compresi i pazienti che prima del trattamento hanno valori di alanina ALT o AST > 3x il limite superiore della norma (ULN).

Monitoraggio degli enzimi epatici

Sono stati riportati rari casi di disfunzione epatica (compresa epatite). In questi casi i pazienti sono stati generalmente asintomatici, senza conseguenze cliniche e gli esami di funzionalità epatica sono ritornati nella norma dopo la sospensione del trattamento. Prima di iniziare il trattamento con vildagliptin si devono effettuare esami di funzionalità epatica per conoscere il valore basale del paziente. Durante il trattamento con vildagliptin la funzionalità epatica deve essere controllata ogni tre mesi durante il primo anno di trattamento e in seguito periodicamente. I pazienti che sviluppano un aumento dei livelli delle transaminasi devono essere controllati con una seconda valutazione della funzionalità epatica per confermare i risultati e devono essere poi seguiti con frequenti test di funzionalità epatica fino a quando la(le) anomalìa ritorna(no) a valori normali. Se l'aumento dei livelli di AST o ALT persiste a 3 volte il limite superiore della norma o oltre, si raccomanda di sospendere la terapia con vildagliptin.

I pazienti che sviluppano ittero o altri segni che suggeriscono disfunzione epatica, devono sospendere il trattamento con vildagliptin.

Dopo la sospensione del trattamento con vildagliptin e la normalizzazione dei parametri della funzionalità epatica, il trattamento con vildagliptin non deve essere ripreso.

Insufficienza cardiaca

Uno studio clinico su vildagliptin in pazienti in classi funzionali New York Heart Association (NYHA) III ha mostrato che il trattamento con vildagliptin non era associato a modifiche della funzione ventricolare sinistra o a peggioramento di un'insufficienza cardiaca congestizia (ICC) pre-esistente rispetto al placebo. L'esperienza clinica in pazienti in classe funzionale NYHA III trattati con vildagliptin risulta ancora limitata e i risultati non sono conclusivi (vedere paragrafo 5.1).

Non c'è esperienza sull'uso di vildagliptin in studi clinici in pazienti con classe funzionale NYHA IV e quindi non è raccomandato l'uso in questi pazienti.

Patologie della cute

In studi non clinici di tossicologia sono state riportate lesioni della pelle, incluse vescicole ed ulcerazioni, alle estremità delle scimmie (vedere paragrafo 5.3). Benché negli studi clinici non si sia osservata un'aumentata incidenza di lesioni della cute, c'è stata una limitata esperienza in pazienti con complicanze diabetiche della cute. Inoltre, ci sono state segnalazioni post-marketing di lesioni cutanee bollose ed esfoliative.

In conformità alla cura routinaria del paziente diabetico, si raccomanda pertanto il monitoraggio di eventuali patologie della cute, come vescicole e ulcerazioni.

Pancreatite acuta

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

L'uso di vildagliptin è stato associato ad un rischio di sviluppare pancreatite acuta. I pazienti devono essere informati del sintomo caratteristico della pancreatite acuta.

Nel caso si sospetti pancreatite, vildagliptin deve essere sospeso; se la pancreatite acuta è confermata, vildagliptin non deve essere ripreso. Deve essere esercitata cautela in pazienti con una storia di pancreatite acuta.

Ipoglicemia

Le sulfaniluree sono note causare ipoglicemia. I pazienti che ricevono vildagliptin in associazione con una sulfanilurea possono essere a rischio di ipoglicemia. Quindi, per ridurre il rischio di ipoglicemia, può essere presa in considerazione una dose più bassa di sulfanilurea.

Eccipienti

Vildagliptin EG 50 mg compresse contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questa specialità medicinale.

Vildagliptin EG 50 mg compresse contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Vildagliptin ha un basso potenziale di interazione quando associato ad altri medicinali. Poiché vildagliptin non è un substrato dell'enzima citocromo P(CYP)450 e non inibisce o induce gli enzimi CYP450, non è probabile l'interazione con sostanze attive che sono substrati, inibitori o induttori di questi enzimi.

Associazione con pioglitazone, metformina e gliburide

I risultati degli studi condotti con questi antidiabetici orali non hanno evidenziato interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti.

Digossina (substrato della p-glicoproteina), warfarin (substrato del CYP2C9)

Studi clinici condotti con soggetti sani non hanno evidenziato interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti. Questa evidenza non è stata tuttavia confermata nella popolazione di riferimento.

Associazione con amlodipina, ramipril, valsartan o simvastatina

Sono stati condotti studi di interazione farmaco-farmaco con amlodipina, ramipril, valsartan e simvastatina in soggetti sani. In questi studi non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti in seguito a somministrazione contemporanea con vildagliptin.

Associazione con ACE-inibitori

Vi può essere un rischio maggiore di angioedema in pazienti che assumono in concomitanza ACE-inibitori (vedere paragrafo 4.8).

Come per altri antidiabetici orali, l'effetto ipoglicemico di vildagliptin può essere ridotto da alcuni principi attivi, compresi tiazidi, corticosteroidi, medicinali per la tiroide e simpaticomimetici.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati sull'uso di vildagliptin nelle donne gravide. Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non si conosce il potenziale rischio per gli esseri umani. A causa della mancanza di dati sugli esseri umani, vildagliptin non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se vildagliptin viene escreto nel latte materno umano. Gli studi sugli animali hanno mostrato escrezione di vildagliptin nel latte materno. Il vildagliptin non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sugli effetti di vildagliptin sulla fertilità nell'uomo (vedere paragrafo 5.3).

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. I pazienti che manifestano capogiri come reazione avversa devono evitare di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Dati di sicurezza sono stati ottenuti da un totale di 3.784 pazienti esposti a dosi giornaliere di vildagliptin di 50 mg (una volta al giorno) o 100 mg (50 mg due volte al giorno o 100 mg una volta al giorno) nel corso di studi controllati della durata di almeno 12 settimane. Di questi pazienti, 2.264 hanno ricevuto vildagliptin in monoterapia e 1.520 hanno ricevuto vildagliptin in associazione con un altro medicinale. 2.682 pazienti sono stati trattati con 100 mg di vildagliptin al giorno (50 mg due volte al giorno o 100 mg una volta al giorno) e 1.102 pazienti sono stati trattati con vildagliptin 50 mg una volta al giorno.

La maggior parte delle reazioni avverse in questi studi clinici è stata di natura lieve e transitoria e non ha richiesto l'interruzione della terapia. Non è stata rilevata alcuna associazione tra le reazioni avverse e l'età, l'etnia, la durata dell'esposizione o la dose giornaliera.

Sono stati riportati rari casi di disfunzione epatica (compresa epatite). In questi casi i pazienti sono stati generalmente asintomatici, senza conseguenze cliniche e gli esami di funzionalità epatica sono ritornati nella norma dopo la sospensione del trattamento. Dai dati di studi controllati in monoterapia o in terapia di associazione aggiuntiva (add-on) della durata fino a 24 settimane, l'incidenza degli aumenti di livelli di ALT o AST ≥ 3 volte il limite superiore della norma (classificato come presente in almeno 2 controlli consecutivi o alla visita finale durante il trattamento) è risultata rispettivamente 0,2%, 0,3% e 0,2% per vildagliptin 50 mg una volta al giorno, vildagliptin 50 mg due volte al giorno e tutti i farmaci di confronto. Questi aumenti delle transaminasi sono stati generalmente asintomatici, di natura non progressiva e non associati a colestasi o ittero.

Sono stati riportati rari casi di angioedema con vildagliptin, con un'incidenza simile al gruppo di controllo. La maggioranza dei casi è stata riportata quando vildagliptin è stato somministrato in associazione a un inibitore enzimatico dell'angiotensina (ACE-inibitore). La maggior parte degli eventi è stata di moderata severità e si è risolta nel corso del trattamento con vildagliptin.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate in pazienti che hanno ricevuto vildagliptin in studi in doppio-cieco come

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

monoterapia e come terapia di associazione aggiuntiva (add-on) sono elencate di seguito per ciascuna indicazione, secondo la classificazione sistemica organica e la frequenza assoluta.

La frequenza è definita come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità

Associazione con metformina

Tabella 1 Reazioni avverse riportate in pazienti che hanno ricevuto 100 mg al giorno di vildagliptin in associazione aggiuntiva con metformina in studi in doppio cieco (N=208)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Ipoglicemia
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Tremori, cefalea, capogiri.
Non comune	Affaticamento.
Patologie gastrointestinali	
Comune	Nausea.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Negli studi clinici controllati eseguiti con l'associazione di vildagliptin 100 mg al giorno + metformina, non sono stati riportati ritiri dovuti a reazioni avverse né nel gruppo trattato con vildagliptin 100 mg al giorno + metformina, né in quello trattato con placebo + metformina.

Negli studi clinici, l'incidenza di ipoglicemia è risultata comune nei pazienti che hanno ricevuto vildagliptin 100 mg al giorno in associazione con metformina (1%) e non comune nei pazienti che hanno ricevuto placebo + metformina (0,4%). Non sono stati riportati gravi eventi ipoglicemici nei bracci con vildagliptin.

Negli studi clinici, il peso non è cambiato rispetto al basale quando vildagliptin 100 mg al giorno è stato aggiunto a metformina (+0,2 kg e -1,0 kg per vildagliptin e placebo, rispettivamente).

Studi clinici della durata fino a più di 2 anni non hanno mostrato alcun segnale aggiuntivo di sicurezza o rischi non previsti quando vildagliptin era associato a metformina.

Associazione con una sulfanilurea

Tabella 2 Reazioni avverse riportate in pazienti che hanno ricevuto 50 mg al giorno di vildagliptin in associazione con una sulfanilurea in studi in doppio cieco (N=170)

Infezioni e infestazioni	
Molto raro	Rinofaringite
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Ipoglicemia
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Tremori, cefalea, capogiri, astenia.
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Stipsi.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Negli studi clinici controllati eseguiti con l'associazione vildagliptin 50 mg + una sulfanilurea, l'incidenza complessiva dei ritiri dovuti a reazioni avverse è stata dello 0,6% nel gruppo trattato con vildagliptin 50 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

+ sulfanilurea contro lo 0% nel gruppo trattato con placebo + sulfanilurea.

Negli studi clinici, quando vildagliptin 50 mg una volta al giorno è stato aggiunto a glimepiride l'incidenza dell'ipoglicemia è stata dell'1,2% contro lo 0,6% con placebo + glimepiride. Non sono stati riportati gravi eventi ipoglicemici nei bracci con vildagliptin.

Negli studi clinici, il peso non è cambiato rispetto al basale quando vildagliptin 50 mg al giorno è stato aggiunto a glimepiride (-0,1 kg e -0,4 kg per vildagliptin e placebo, rispettivamente)

Associazione con un tiazolidinedione

Tabella 3 Reazioni avverse riportate in pazienti che hanno ricevuto 100 mg al giorno di vildagliptin in associazione con un tiazolidinedione in studi in doppio cieco (N=158)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Aumento ponderale
Non comune	Ipoglicemia
Patologie del sistema nervoso	
Non comune	Cefalea, astenia.
Patologie vascolari	
Comune	Edema periferico

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Negli studi clinici controllati eseguiti con l'associazione vildagliptin 100 mg al giorno + un tiazolidinedione, sia nel gruppo trattato con vildagliptin 100 mg al giorno + tiazolidinedione sia in quello trattato con placebo + tiazolidinedione, non sono stati riportati ritiri dovuti a reazioni avverse.

Negli studi clinici, l'incidenza di ipoglicemia è risultata non comune nei pazienti che hanno ricevuto vildagliptin + pioglitazone (0,6%) mentre è risultata comune nei pazienti che hanno ricevuto placebo + pioglitazone (1,9 %). Non sono stati riportati gravi eventi ipoglicemici nei bracci con vildagliptin.

Negli studi di associazione aggiuntiva (add-on) con pioglitazone, gli aumenti assoluti di peso con placebo e vildagliptin 100 mg al giorno sono stati rispettivamente di 1,4 e 2,7 kg.

L'incidenza di edema periferico quando vildagliptin 100 mg al giorno è stato aggiunto alla terapia di base con pioglitazone alla dose massima (45 mg una volta al giorno) è stata del 7,0%, rispetto al 2,5% del pioglitazone da solo.

Monoterapia

Tabella 4 Reazioni avverse riportate in pazienti che hanno ricevuto 100 mg al giorno di vildagliptin come monoterapia in studi in doppio cieco (N=1.855)

Infezioni e infestazioni	
Molto raro	Infezione alle vie respiratorie superiori, rinofaringite.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune	Ipoglicemia
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Capogiri.
Non comune	Cefalea

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Patologie vascolari	
Non comune	Edema periferico
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Stipsi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Artralgia

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Inoltre, negli studi clinici controllati eseguiti con vildagliptin somministrato in monoterapia l'incidenza complessiva dei ritiri dovuti a reazioni avverse non è risultata superiore per i pazienti trattati con vildagliptin alla dose di 100 mg al giorno (0,3%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (0,6%) o con il farmaco di confronto (0,5%).

In studi controllati comparativi in monoterapia, l'ipoglicemia è risultata non comune ed è stata riportata nello 0,4% dei pazienti (7 su 1.855) trattati con vildagliptin alla dose di 100 mg al giorno rispetto allo 0,2% (2 su 1.082) dei pazienti nei gruppi trattati con un confronto attivo o con placebo, senza alcun evento serio o grave segnalato.

Negli studi clinici, il peso non è cambiato rispetto al basale quando vildagliptin 100 mg al giorno è stato somministrato in monoterapia (rispettivamente -0,3 kg e -1,3 kg per vildagliptin e placebo).

Studi clinici della durata fino a più di 2 anni non hanno mostrato alcun segnale aggiuntivo di sicurezza o rischi non previsti quando vildagliptin è stato somministrato in monoterapia.

Associazione con metformina e una sulfanilurea

Tabella 5 Reazioni avverse riportate in pazienti che hanno ricevuto 50 mg al giorno di vildagliptin in associazione con metformina e una sulfanilurea (N=157)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Iperglicemia
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Capogiri, tremori.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Iperidrosi.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Astenia.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Non ci sono stati ritiri dovuti a reazioni avverse riportate nel gruppo di trattamento con vildagliptin+metformina+glimepiride rispetto allo 0,6% nel gruppo di trattamento con placebo+metformina+glimepiride.

L'incidenza di ipoglicemia è stata comune in entrambi i gruppi di trattamento (5,1% per il gruppo vildagliptin+metformina+glimepiride rispetto a 1,9% del gruppo placebo+metformina+glimepiride). Nel gruppo vildagliptin è stato segnalato un evento di ipoglicemia grave.

Alla fine dello studio l'effetto sul peso corporeo medio è stato neutro (+0,6 kg nel gruppo vildagliptin e -0,1 kg nel gruppo placebo).

Associazione con insulina

Tabella 6 Reazioni avverse riportate in pazienti che hanno ricevuto 100 mg al giorno di

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

vildagliptin in associazione con insulina (con o senza metformina) in studi in doppio cieco (N=371)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Diminuzione di glucosio nel sangue.
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Cefalea, brividi.
Patologie gastrointestinali	
Comune	Nausea, malattia da reflusso gastro-esofageo.
Non comune	Diarrea, flatulenza.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Negli studi clinici controllati effettuati con l'associazione di vildagliptin 50 mg due volte al giorno più insulina, con o senza metformina in concomitanza, l'incidenza complessiva di ritiri dovuti a reazioni avverse è stata di 0,3% nel gruppo di trattamento con vildagliptin e non ci sono stati ritiri nel gruppo placebo.

L'incidenza di ipoglicemia è stata simile in entrambi i gruppi di trattamento (14,0% nel gruppo vildagliptin rispetto a 16,4% nel gruppo placebo). Due pazienti nel gruppo vildagliptin e 6 pazienti nel gruppo placebo hanno riportato eventi ipoglicemici gravi.

Alla fine dello studio l'effetto sul peso corporeo medio è stato neutro (+0,6 kg dal basale nel gruppo vildagliptin e nessuna variazione di peso nel gruppo placebo).

Esperienza post-marketing

Tabella 7 Reazioni avverse post-marketing

Patologie gastrointestinali	
Non nota	Pancreatite.
Patologie epatobiliari	
Non nota	Epatite (reversibile dopo interruzione del medicinale), Test di funzionalità epatica alterati (reversibili dopo interruzione del medicinale).
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Mialgia.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota	Orticaria, lesioni cutanee bollose ed esfoliative incluso la pemfigoide bollosa.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Le informazioni sul sovradosaggio con vildagliptin sono limitate.

Sintomi

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Informazioni sui probabili sintomi di sovradosaggio sono state desunte da uno studio di tollerabilità a dosi incrementali in soggetti sani, trattati con vildagliptin per 10 giorni. A 400 mg, ci sono stati tre casi di dolore muscolare e casi individuali di parestesia lieve e transitoria, febbre, edema ed un aumento transitorio dei livelli di lipasi. A 600 mg, un soggetto ha sviluppato edema ai piedi e alle mani e un aumento dei livelli di creatin-fosfochinasi (CPK), aspartato aminotransferasi (AST), proteina C-reattiva (CRP) e mioglobina. Altri tre soggetti hanno sviluppato edema ai piedi, con parestesia in due casi. Tutti i sintomi e le anomalie di laboratorio si sono risolte senza trattamento dopo la sospensione del medicinale in studio.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, si raccomanda un trattamento di supporto. Vildagliptin non può essere eliminato con emodialisi. Il principale metabolita derivato dall'idrolisi (LAY 151) può tuttavia essere eliminato tramite emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci utilizzati nel diabete, inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4), codice ATC: A10BH02

Vildagliptin appartiene alla classe di farmaci modulatori della funzione delle isole pancreatiche ed è un inibitore potente e selettivo della DPP-4.

Meccanismo d'azione

La somministrazione di vildagliptin determina un'inibizione rapida e completa dell'attività della DPP-4, che provoca un aumento dei livelli endogeni a digiuno e postprandiali delle incretine GLP-1 (peptide-1 glucagone-simile) e GIP (polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente).

Effetti farmacodinamici

Aumentando i livelli endogeni delle incretine, vildagliptin aumenta la sensibilità delle cellule beta al glucosio, con un miglioramento della secrezione di insulina glucosio-dipendente. Il trattamento con 50- 100 mg al giorno di vildagliptin in pazienti con diabete di tipo 2 ha migliorato significativamente i marker di funzionalità delle cellule beta, incluso HOMA-- β (Homeostasis Model Assessment -- β), il rapporto tra proinsulina ed insulina e le misure di responsività delle cellule beta nel test di tolleranza ai pasti con campionamenti frequenti. In soggetti non diabetici (glicemia normale), vildagliptin non stimola la secrezione di insulina, né riduce i livelli di glucosio.

Aumentando i livelli endogeni di GLP-1, vildagliptin aumenta anche la sensibilità delle cellule alfa al glucosio, determinando una secrezione di glucagone adeguata ai quantitativi di glucosio.

L'aumento del rapporto insulina/glucagone nell'iperglicemia causata da un aumento dei livelli dell'incrétina provoca una riduzione della produzione di glucosio epatico a digiuno e postprandiale, con conseguente riduzione della glicemia.

Nel trattamento con vildagliptin non si osserva il noto effetto degli aumentati livelli di GLP-1 che rallentano lo svuotamento gastrico.

Efficacia e sicurezza clinica

Più di 15.000 pazienti con diabete di tipo 2 hanno partecipato a studi clinici in doppio-cieco controllati vs placebo o attivo con una durata di trattamento fino a più di 2 anni. In questi studi, vildagliptin è stato somministrato a più di 9.000 pazienti a dosi giornaliere di 50 mg una volta al giorno, 50 mg due volte al giorno o 100 mg una volta al giorno. Più di 5.000 pazienti maschi e più di 4.000 pazienti femmine hanno

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ricevuto vildagliptin 50 mg una volta al giorno o 100 mg al giorno. Più di 1.900 pazienti che hanno ricevuto vildagliptin 50 mg una volta al giorno o 100 mg al giorno avevano un'età ≥ 65 anni. In questi studi, vildagliptin è stato somministrato in monoterapia a pazienti con diabete di tipo 2 mai trattati con farmaci o in associazione a pazienti non adeguatamente controllati con altri medicinali antidiabetici.

Complessivamente, vildagliptin ha migliorato il controllo glicemico quando somministrato in monoterapia o quando usato in associazione con metformina, una sulfanilurea e un tiazolidinedione, come risulta dalle riduzioni clinicamente rilevanti dell'HbA1c rispetto al basale all'endpoint dello studio (vedere Tabella 8).

Negli studi clinici, l'entità delle riduzioni di HbA1c con vildagliptin è risultata maggiore nei pazienti con valori basali di HbA1c più elevati.

In uno studio controllato in doppio-cieco a 52 settimane, vildagliptin (50 mg due volte al giorno) ha ridotto l'HbA1c basale del -1% in confronto al -1,6% ottenuto con metformina (titolata a 2 g/die). Non è stata ottenuta una non-inferiorità statistica. I pazienti trattati con vildagliptin hanno riportato incidenze significativamente minori di reazioni avverse gastrointestinali rispetto a quelli trattati con metformina.

In uno studio controllato in doppio-cieco di 24 settimane, vildagliptin (50 mg due volte al giorno) è stato confrontato a rosiglitazone (8 mg una volta al giorno). In pazienti con HbA1c basale media di 8,7% le riduzioni medie sono state -1,20% con vildagliptin e -1,48% con rosiglitazone. I pazienti che hanno ricevuto rosiglitazone hanno manifestato un aumento medio di peso (+1,6 kg), mentre quelli che hanno ricevuto vildagliptin non hanno manifestato incremento di peso (-0,3 kg). L'incidenza di edema periferico è risultata più bassa nel gruppo trattato con vildagliptin rispetto al gruppo trattato con rosiglitazone (2,1% verso 4,1%, rispettivamente).

In uno studio clinico della durata di 2 anni, vildagliptin (50 mg due volte al giorno) è stato confrontato a gliclazide (fino a 320 mg/die). Dopo due anni la riduzione media di HbA1c è stata -0,5% per vildagliptin e -0,6% per gliclazide rispetto a un valore basale medio di HbA1c di 8,6%. Non è stata raggiunta la non inferiorità statistica.

Vildagliptin è stato associato a meno eventi ipoglicemici (0,7%) rispetto a gliclazide (1,7%).

In uno studio clinico di 24 settimane, vildagliptin (50 mg due volte al giorno) è stato confrontato verso pioglitazone (30 mg una volta al giorno) in pazienti non adeguatamente controllati con metformina (dose media giornaliera: 2020 mg). Rispetto all'HbA1c basale di 8,4%, le riduzioni medie sono state -0,9% con vildagliptin in associazione con metformina e -1,0% con pioglitazone in associazione con metformina. Nei pazienti che ricevevano pioglitazone in associazione con metformina è stato osservato un incremento medio di peso di +1,9 kg rispetto a +0,3 kg osservato in quelli che ricevevano vildagliptin in associazione con metformina.

In uno studio clinico della durata di 2 anni, vildagliptin (50 mg due volte al giorno) è stato confrontato a glimepiride (fino a 6 mg/die – dose media a 2 anni: 4,6 mg) in pazienti trattati con metformina (dose media giornaliera: 1894 mg). Dopo 1 anno le riduzioni medie di HbA1c sono state -0,4% con vildagliptin in associazione con metformina e -0,5% con glimepiride in associazione con metformina, rispetto a un valore basale medio di HbA1c di 7,3%. La modifica di peso corporeo è stata -0,2 kg con vildagliptin rispetto a +1,6 kg con glimepiride. L'incidenza di ipoglicemia è stata significativamente inferiore nel gruppo vildagliptin (1,7%) rispetto al gruppo glimepiride (16,2%). All'endpoint dello studio (2 anni), in entrambi i gruppi di trattamento l'HbA1c è risultata simile ai valori basali e sono state mantenute le modifiche di peso corporeo e le differenze di ipoglicemia.

In uno studio della durata di 52 settimane, vildagliptin (50 mg due volte al giorno) è stato confrontato a gliclazide (dose media giornaliera: 229,5 mg) in pazienti non adeguatamente controllati con metformina (dose basale di metformina 1928 mg/die). Dopo 1 anno, le riduzioni medie di HbA1c sono state -0,81% con vildagliptin in associazione con metformina (HbA1c basale medio 8,4%) e -0,85% con gliclazide in associazione con metformina (HbA1c basale medio 8,5%); è stata raggiunta la non inferiorità statistica (95% IC: -0,11 – 0,20). La modifica di peso corporeo è stata pari a +0,1 kg con vildagliptin rispetto ad un aumento di peso di +1,4 kg con gliclazide.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

In uno studio della durata di 24 settimane è stata valutata l'efficacia della combinazione fissa di vildagliptin e metformina (titolata gradualmente ad una dose di 50 mg/500 mg due volte al giorno o 50 mg/1000 mg due volte al giorno) come terapia iniziale in pazienti non precedentemente trattati (denovo). L'HbA1c è stata ridotta del -1,82% con vildagliptin/metformina 50 mg/1000 mg due volte al giorno, del -1,61% con vildagliptin/metformina 50 mg/500 mg due volte al giorno, del -1,36% con metformina 1000 mg due volte al giorno e del -1,09% con vildagliptin 50 mg due volte al giorno partendo da un valore di HbA1c medio al basale di 8,6%. La riduzione di HbA1c osservata nei pazienti con un basale $\geq 10,0\%$ è stata più importante.

È stato condotto uno studio controllato verso placebo, in doppio cieco, randomizzato, multicentrico della durata di 24 settimane per valutare l'effetto del trattamento di vildagliptin 50 mg una volta al giorno rispetto al placebo in 515 pazienti con diabete di tipo 2 e compromissione renale di grado moderato (N=294) o di grado severo (N=221). Rispettivamente il 68,8% e l'80,5% dei pazienti con compromissione renale di grado moderato e severo erano stati trattati con insulina (dose media giornaliera di 56 unità e di 51,6 unità rispettivamente) al basale. In pazienti con compromissione renale di grado moderato, vildagliptin ha diminuito significativamente l'HbA1c rispetto al placebo (differenza di -0,53%) partendo da un basale medio del 7,9%. In pazienti con compromissione renale di grado severo, vildagliptin ha diminuito significativamente l'HbA1c rispetto al placebo (differenza di -0,56%) partendo da un basale medio del 7,7%.

Uno studio di 24 settimane, randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo è stato condotto su 318 pazienti per valutare l'efficacia e la sicurezza di vildagliptin (50 mg due volte al giorno) in associazione con metformina (≥ 1500 mg al giorno) e glimepiride (≥ 4 mg al giorno). Vildagliptin in associazione con metformina e glimepiride ha diminuito significativamente HbA1c rispetto a placebo. La riduzione media di HbA1c, aggiustata rispetto a placebo, da un valore basale medio di 8,8% è stata pari a -0,76%.

Uno studio di 24 settimane, randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo è stato condotto su 449 pazienti per valutare l'efficacia e la sicurezza di vildagliptin (50 mg due volte al giorno) in associazione con una dose stabile di insulina basale o premiscelata (dose media giornaliera 41 unità), con l'uso concomitante di metformina (N=276) o senza metformina concomitante (N=173). Vildagliptin in associazione con insulina ha diminuito significativamente HbA1c rispetto a placebo. Nella popolazione generale, la riduzione media di HbA1c, aggiustata rispetto a placebo, da un valore medio basale di HbA1c di 8,8% è stata pari a -0,72%. Nei sottogruppi trattati con insulina con o senza metformina concomitante, la riduzione media di HbA1c, aggiustata rispetto a placebo, è stata rispettivamente di -0,63% e -0,84%. L'incidenza di ipoglicemia nella popolazione generale è stata rispettivamente di 8,4% e 7,2% nei gruppi vildagliptin e placebo. I pazienti ricevuti vildagliptin non hanno manifestato aumento di peso (+0,2 kg) mentre i pazienti ricevuti placebo hanno manifestato riduzione di peso (-0,7 kg).

In un altro studio di 24 settimane in pazienti con diabete di tipo 2 più avanzato non controllati adeguatamente con insulina (a breve e più lunga durata di azione, dose media di insulina di 80 UI/die) la riduzione media di HbA1c, quando vildagliptin (50 mg due volte al giorno) è stato aggiunto ad insulina è stata statisticamente e significativamente maggiore che con placebo+insulina (0,5% vs. 0,2%). L'incidenza di ipoglicemia è stata più bassa nel gruppo vildagliptin che nel gruppo placebo (22,9% vs. 29,6%).

Uno studio a 52 settimane, multicentrico, randomizzato in doppio cieco è stato condotto in pazienti con diabete di tipo 2 e insufficienza cardiaca congestizia (classe funzionale NYHA I-III) per valutare l'effetto di vildagliptin 50 mg due volte al giorno (N=128) rispetto al placebo (N=126) sulla frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF).

Vildagliptin non è associato ad una modifica della funzione ventricolare sinistra o a peggioramento di una pre-esistente ICC. Gli eventi cardiovascolari aggiudicati risultavano complessivamente bilanciati. In pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III trattati con vildagliptin vi è stato un numero maggiore di eventi cardiaci rispetto ai pazienti trattati con placebo. Tuttavia, vi erano sbilanciamenti nel rischio cardiovascolare basale a favore del placebo e il numero di eventi risultava basso, precludendo conclusioni definitive. Vildagliptin ha ridotto significativamente l'HbA1c rispetto al placebo (differenza del 0,6%) da un valore medio basale di 7,8% alla settimana 16. Nel sottogruppo NYHA classe III, la diminuzione di HbA1c risultava minore rispetto al placebo (differenza 0,3%) ma questa conclusione è limitata per il ridotto numero di pazienti (N=44). L'incidenza di ipoglicemia nella popolazione complessiva era 4,7% e 5,6%

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT
rispettivamente nei gruppi vildagliptin e placebo.

Rischio cardiovascolare

È stata eseguita una meta-analisi di 37 studi clinici di fase III e IV in monoterapia o in terapia di associazione di durata superiore a 2 anni (esposizione media di 50 settimane per vildagliptin e di 49 settimane per i farmaci di confronto) su eventi cardiovascolari aggiudicati in modo indipendente e prospettico. Questa analisi ha mostrato che il trattamento con vildagliptin non era associato con un aumento di rischio cardiovascolare rispetto ai confronti. L'endpoint composito degli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) aggiudicati che includevano infarto acuto del miocardio, ictus o morte cardiovascolare era simile per vildagliptin rispetto alla combinazione di farmaci di confronto attivi e placebo [ratio di rischio Mantel-Haenszel (M-H RR) 0,82 (95% IC 0,61-1,11)]. Un MACE si è verificato in 83 su 9.599 (0,86%) pazienti trattati con vildagliptin e in 85 su 7.102 (1,20%) pazienti trattati con il farmaco di confronto. La valutazione di ogni singolo componente dell'endpoint composito MACE non ha mostrato un aumento del rischio (M-H RR simile). Eventi confermati di scompenso cardiaco definiti come scompenso cardiaco che richiede ospedalizzazione o scompenso cardiaco di nuova insorgenza sono stati riportati in 41 pazienti (0,43%) trattati con vildagliptin ed in 32 pazienti (0,45%) trattati con i farmaci di confronto con un M-H RR di 1,08% (95% CI 0,68-1,70).

Tabella 8 Principali risultati di efficacia di vildagliptin in studi controllati verso placebo in monoterapia e in studi in terapia di associazione aggiuntiva (add-on) (efficacia primaria nella popolazione ITT - intention to treat)

Studi controllati verso placebo in monoterapia	Valore medio dell'HbA1c basale (%)	Variatione media dell'HbA1c (%) dal basale alla settimana 24	Variatione media dell'HbA1c (%) alla settimana 24 corretta rispetto a placebo (95%IC)
Studio 2301: Vildagliptin 50 mg due volte al giorno (N=90)	8.6	-0.8	-0.5* (-0.8, -0.1)
Studio 2384: Vildagliptin 50 mg due volte al giorno (N=79)	8.4	-0.7	-0.7* (-1.1, -0.4)
* p < 0.05 per il confronto verso placebo			
Studi di associazione / Add-on			
Vildagliptin 50 mg due volte al giorno + metformina (N=143)	8.4	-0.9	-1.1* (-1.4, -0.8)
Vildagliptin 50 mg al giorno + glimepiride (N=132)	8.5	-0.6	-0.6* (-0.9, -0.4)
Vildagliptin 50 mg due volte al giorno + pioglitazone (N=136)	8.7	-1.0	-0.7* (-0.9, -0.4)
Vildagliptin 50 mg due volte al giorno + metformina + glimepiride (N=152)	8.8	-1.0	-0.8* (-1.0, -0.5)
* p < 0.05 per il confronto verso placebo + farmaco di confronto			

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il prodotto di riferimento che contiene vildagliptin in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale a digiuno, vildagliptin viene assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche di picco che si osservano a 1,7 ore. Il cibo ritarda lievemente (2,5 ore) il tempo necessario per raggiungere la concentrazione plasmatica di picco, ma non altera l'esposizione complessiva (AUC). La somministrazione di vildagliptin con il cibo risulta in una C_{max} ridotta (19%). L'entità della variazione non è tuttavia clinicamente significativa, cosicché vildagliptin può essere assunto indipendentemente dal cibo. La biodisponibilità assoluta è 85%.

Distribuzione

Il legame di vildagliptin con le proteine plasmatiche è basso (9,3%) e vildagliptin si distribuisce equamente tra plasma e globuli rossi. In seguito a somministrazione endovenosa, il volume medio di distribuzione di vildagliptin allo steady state (V_{ss}) è di 71 litri, suggerendo una distribuzione extra-vascolare.

Biotrasformazione

Nell'uomo, il metabolismo è la principale via di eliminazione per vildagliptin e ammonta al 69% della dose. Il principale metabolita (LAY 151) è farmacologicamente inattivo ed è il prodotto di idrolisi del gruppo ciano ed ammonta al 57% della dose, seguito dal glucuronide (BQS867) e dai prodotti di idrolisi dell'amide (4% della dose). I dati *in vitro* su microsomi renali umani suggeriscono che il rene potrebbe essere uno degli organi che contribuisce maggiormente all'idrolisi del vildagliptin al suo principale metabolita inattivo, il LAY 151. La DPP-4 contribuisce parzialmente all'idrolisi di vildagliptin in base ad uno studio *in vivo* condotto usando ratti privi di DPP-4. Vildagliptin non viene metabolizzato in misura quantificabile dagli enzimi del CYP 450. Di conseguenza, non si prevede che la clearance metabolica di vildagliptin sia influenzata dalla somministrazione contemporanea di medicinali inibitori e/o induttori del CYP 450. Studi *in vitro* hanno dimostrato che vildagliptin non inibisce/induce gli enzimi del CYP 450. Non è pertanto probabile che vildagliptin influenzi la clearance metabolica di medicinali metabolizzati da CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP2D6, CYP 2E1 o CYP 3A4/5, se somministrati contemporaneamente.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale di [^{14}C] vildagliptin, circa l'85% della dose è escreta nell'urina ed il 15% della dose si ritrova nelle feci. Dopo somministrazione per via orale, l'escrezione renale di vildagliptin immodificato ammonta al 23% della dose. In soggetti sani, dopo somministrazione endovenosa, le clearance totali plasmatica e renale di vildagliptin sono rispettivamente di 41 e 13 l/ora. Dopo somministrazione per via endovenosa, l'emivita media di eliminazione è di circa 2 ore. Dopo somministrazione per via orale, l'emivita di eliminazione è di circa 3 ore.

Linearità/non linearità

Nell'ambito delle dosi terapeutiche, la C_{max} e l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica nel tempo (AUC) di vildagliptin aumentano in modo pressoché proporzionale alla dose.

Caratteristiche in popolazioni specifiche

Sesso di appartenenza

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di vildagliptin tra soggetti sani di sesso maschile e femminile entro un'ampia gamma di età e di indice di massa corporea (BMI). L'inibizione della DPP-4 ad opera di vildagliptin non è influenzata dal sesso.

Anziani

In soggetti sani anziani (≥ 70 anni), l'esposizione complessiva di vildagliptin (100 mg una volta al giorno) è aumentata del 32%, con un aumento del 18% della concentrazione di picco plasmatica, in confronto ai soggetti sani giovani (18-40 anni). Queste variazioni non sono comunque considerate clinicamente rilevanti. L'inibizione della DPP-4 ad opera di vildagliptin non è influenzata dall'età.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Compromissione epatica

L'effetto dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di vildagliptin è stato studiato in pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve, moderata e grave, in base al punteggio di Child-Pugh (nell'intervallo da 6 per lieve a 12 per grave), in confronto a soggetti sani. In pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata, l'esposizione a vildagliptin dopo una dose singola è diminuita (rispettivamente del 20% e 8%), mentre per i pazienti con insufficienza epatica grave, l'esposizione a vildagliptin è aumentata del 22%. La massima variazione (riduzione o aumento) dell'esposizione a vildagliptin è ~30%, valore che non è considerato clinicamente rilevante. Non c'è stata correlazione tra la gravità della malattia epatica e le variazioni dell'esposizione a vildagliptin.

Compromissione renale

Uno studio in aperto, a dose multipla è stato condotto per valutare la farmacocinetica della dose terapeutica minore di vildagliptin (50 mg una volta al giorno) in pazienti con vari gradi di compromissione renale cronica definita dalla clearance della creatinina (lieve: 50 a < 80 ml/min, moderata: 30 a < 50 ml/min e severa: < 30 ml/min) rispetto a normali soggetti sani di controllo.

Rispetto a normali soggetti sani, in pazienti con compromissione renale di grado lieve, moderato e severo, l'AUC di vildagliptin è aumentata in media rispettivamente di 1,4, 1,7 e 2 volte. In pazienti con compromissione renale di grado lieve, moderato e severo, l'AUC dei metaboliti LAY151 e BQS867 è aumentata in media rispettivamente di circa 1,5, 3 e 7 volte. Dati limitati di pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) indicano che l'esposizione a vildagliptin è simile a quella in pazienti con compromissione renale grave. Le concentrazioni di LAY151 sono state approssimativamente 2-3 volte più elevate che nei pazienti con compromissione renale di grado severo.

Vildagliptin è stato rimosso attraverso l'emodialisi in misura limitata (3% nel corso di una seduta di emodialisi di 3-4 ore iniziata 4 ore dopo l'assunzione della dose).

Gruppi etnici

Dati limitati suggeriscono che la razza non abbia un'influenza importante sulla farmacocinetica di vildagliptin.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Nei cani sono stati osservati ritardi nella conduzione dell'impulso intra-cardiaco con una dose senza effetto di 15 mg/kg (7 volte l'esposizione nell'uomo in base alla C_{max}).

Nei ratti e nei topi è stato osservato un accumulo di macrofagi alveolari schiumosi nei polmoni. La dose senza effetto è stata 25 mg/kg (5 volte l'esposizione nell'uomo in base alla AUC) nei ratti e di 750 mg/kg (142 volte l'esposizione nell'uomo) nei topi.

Nei cani sono stati osservati sintomi gastrointestinali, in particolare feci molli, feci mucoidi, diarrea e, a dosi più alte, sangue nelle feci. Non è stato stabilito un livello senza effetto.

Negli studi convenzionali di genotossicità *in vitro* e *in vivo* vildagliptin non si è rivelato mutageno.

Nei ratti, uno studio di fertilità e sviluppo embrionale iniziale non ha evidenziato che vildagliptin provochi una compromissione della fertilità, delle capacità riproduttive o dello sviluppo embrionale iniziale. La tossicità embrio-fetale è stata valutata nei ratti e nei conigli. Nei ratti, è stato osservato un aumento dell'incidenza di costole fluttuanti in associazione ad una riduzione dei parametri materni di peso corporeo, con una dose senza effetto di 75 mg/kg (10 volte l'esposizione nell'uomo). Nei conigli, una riduzione del peso fetale e variazioni scheletriche, indicative di un ritardo nello sviluppo, sono state osservate solo in presenza di grave tossicità materna, con una dose senza effetto di 50 mg/kg (9 volte l'esposizione nell'uomo). Uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale è stato eseguito su ratti. Sono stati osservati effetti solo in associazione a tossicità materna con ≥ 150 mg/kg e comprendenti una transitoria riduzione di peso corporeo

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ed una ridotta attività motoria nella generazione F1.

È stato eseguito uno studio di carcinogenesi nei ratti della durata di due anni con dosi orali fino a 900 mg/kg (circa 200 volte l'esposizione nell'uomo alla dose massima raccomandata). Non è stato osservato alcun aumento nell'incidenza di tumori attribuibile a vildagliptin. Un altro studio di carcinogenesi a 2 anni è stato condotto in topi con dosi orali fino a 1.000 mg/kg. È stato osservato un aumento dell'incidenza di adenocarcinomi mammari e emangiosarcomi, con una dose senza effetto rispettivamente di 500 mg/kg (59 volte l'esposizione nell'uomo) e 100 mg/kg (16 volte l'esposizione nell'uomo). L'aumento dell'incidenza di questi tumori nei topi non è stato considerato come rappresentativo di un significativo rischio per l'uomo in base alla mancanza di genotossicità di vildagliptin e del suo principale metabolita, allo sviluppo di tumori in una sola specie e all'elevato rapporto di esposizione sistemica alla quale sono stati osservati i tumori.

In uno studio di tossicologia di 13 settimane nelle scimmie cynomolgus sono state riportate lesioni cutanee a dosi ≥ 5 mg/kg/die. Le lesioni erano costantemente localizzate alle estremità (mani, piedi, orecchie e coda). Alla dose di 5 mg/kg/die (approssimativamente equivalente all'AUC nell'uomo dopo esposizione alla dose di 100 mg) sono state osservate solo vescicole. Queste sono regredite pur continuando il trattamento e non sono state associate ad anomalie istopatologiche. A dosi ≥ 20 mg/kg/die (circa 3 volte l'AUC nell'uomo dopo esposizione alla dose di 100 mg) sono state notate desquamazioni e sbucciature della pelle, croste e piaghe alla coda, con variazioni istopatologiche correlate. A dosi ≥ 80 mg/kg/die sono state osservate lesioni necrotiche della coda. Nel corso di un periodo di recupero di 4 settimane, le lesioni cutanee non sono regredite nelle scimmie trattate con 160 mg/kg/die.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina E 460
Carbossimetilamido sodico
Magnesio stearato E470b

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel blister per proteggere il medicinale dall'umidità.
Questo medicinale non richiede alcuna particolare temperatura di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio (oPA/Al/PVC//Al) contenente 14, 28, 30, 56, 60, 90, 105, 112, 180 compresse.
Blister divisibile per dose unitaria in alluminio/alluminio (oPA/Al/PVC//Al) contenente 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 60x1, 90x1, 105x1, 112x1, 180x1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., via Pavia 6, 20136 Milano

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

047916010 - "50 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047916022 - "50 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047916034 - "50 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047916046 - "50 MG COMPRESSE" 56 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047916059 - "50 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047916061 - "50 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047916073 - "50 MG COMPRESSE" 105 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047916085 - "50 MG COMPRESSE" 112 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047916097 - "50 MG COMPRESSE" 180 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047916109 - "50 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
047916111 - "50 MG COMPRESSE" 28 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
047916123 - "50 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
047916135 - "50 MG COMPRESSE" 56 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
047916147 - "50 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
047916150 - "50 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
047916162 - "50 MG COMPRESSE" 105 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
047916174 - "50 MG COMPRESSE" 112 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA
047916186 - "50 MG COMPRESSE" 180 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO