

فيلداغلييت

اسم المستحضر: فيلداغلييت ٥٠ ملغ.

التكوين الكيميائي والكمي: يحتوي كل قرص على ٥٠ ملغ فيلداغليتين. الشكل الصيدلاني: أقراص.

الخواص الإكلينيكية: يوصى باستعمال فيلداغليتين لمعالجة النوع ٢ من مرض السكر كعلاج مزدوج يؤخذ بالقم بالاشتراك مع:

- ميثفورمين في المرضى الذين ليس لهم سيطرة كافية على سكر الدم رغم استعمال الجرعة القصوى المحتملة من ميثفورمين كعلاج أحادي.
- سلفونيل يوريا في المرضى الذين ليست لديهم سيطرة كافية على سكر الدم رغم استعمال الجرعة القصوى المحتملة من سلفونيل يوريا، والذين لا يناسبهم ميثفورمين بسبب موانع الاستعمال أو عدم التحمل.
- ثيازوليديندياينون. في المرضى الذين ليست لديهم سيطرة كافية على سكر الدم و الذين يناسبهم استعمال ثيازوليديندياينون.

الجرعة وطريقة الاستعمال:

البالغون: عند استعماله بالاشتراك المزدوج مع:

- ميثفورمين أو ثيازوليديندياينون. تكون الجرعة اليومية الموصى بها من فيلداغليتين ١٠٠٠ ملغ تؤخذ في شكل جرعة ٥٠ ملغ في الصباح و ٥٠ ملغ في المساء.
- سلفونيل يوريا تكون الجرعة اليومية الموصى بها من فيلداغليتين ٥٠ مل مرة واحدة يومياً تؤخذ في الصباح في هذه الفئة من المرضى لم يظهر فيلداغليتين ١٠٠ ملغ يومياً فاعلية أكبر من فيلداغليتين ٥٠ مل مرة واحدة يومياً.
- لا يوصى بجرعات أعلى من ١٠٠ ملغ. لم يتم تأكيد أمان وفاعلية فيلداغليتين كعلاج ثلاثي بالقم بالاشتراك مع الميثفورمين و الثيازوليديندياينون و سلفونيل يوريا. يمكن تناول فيلداغلييت مع الأكل أو بدونه.

معلومات إضافية عن فئات خاصة:

الضعف الكلوي:

لا يلزم تعديل الجرعة في المرضى الذين لديهم ضعف كلوي طفيف (تصنيف الكرياتينين < ٥٠ مل/ دقيقة) لا يوصى باستعمال فيلداغلييت في المرضى الذين لديهم ضعف كلوي متوسط أو شديد أو في المرضى الذين تجرى لهم بيلة دموية ويعانون من مرض كلوي في المرحلة النهائية (ESRD).

الضعف السكري:

لا ينبغي استعمال فيلداغلييت في المرضى الذين لديهم ضعف كيدي بما في ذلك المرضى الذين قبلهم فيل العلاج آلايين أمينو ترانسفيريز (AST) > ٢× الحد الأعلى للطييعي (ULN).

المسئوك >٦٥ سنة.

لا يلزم تعديل الجرعة في المرضى المسنين، الخبرة محدودة في المرضى في عمر ٧٥ سنة فأكثر، ويجب توحي الحذر عند علاج هذه الفئة.

فترة الاطفال >١٨ سنة.

لا يوصى باستعمال فيلداغلييت عند الأطفال و المراهقين نظراً لعدم وجود بيانات عن الأمان والفاعلية.

مضادات الاستطباب:

الحساسية المفرطة لل مادة الفعالة أو لأي من السواغ.

تحذيرات خاصة واحتياطات خاصة بالاستعمال

علم

فيلداغلييت ليس بديلاً للأنسولين في المرضى الذين يحتاجون للأنسولين. لا ينبغي استعمال فيلداغلييت في المرضى الذين لديهم النوع الأول من مرض السكري أو لعلاج الحماض الكيتوني الناتج عن مرض السكر.

الضعف الكلوي:

توجد خبرة محدودة في المرضى الذين لديهم ضعف كلوي متوسط إلى شديد أو في المرضى الذين لديهم مرض كلوي في المرحلة النهائية (ESRD) وتجري لهم بيلة دموية. لذلك لا يوصى باستعمال فيلداغلييت في هؤلاء المرضى.

الضعف الكيدي:

لا ينبغي استعمال فيلداغلييت في المرضى الذين لديهم ضعف كيدي بما في ذلك المرضى الذين لديهم مستويات ALT و AST قبل العلاج > ٢× ULN.

مراقبة الأنزيمات الكبدية:

وردت تقارير عن حالات نادرة من خلل الوظيفة الكبدية (تشمل التهاب الكبدي)، في هذه الحالات كان المرضى بصفة عامة بدون أعراض و بدون عواقب إكلينيكية، و ناداً نتائج اختبارات الوظيفة الكبدية إلى الطبيعي عقب وقف العلاج. يجب إجراء اختبارات الوظيفة الكبدية أثناء استعمال فيلداغلييت من أجل معرفة قيمة خط البداية لدى المرض، يجب مراقبة الوظيفة الكبدية أثناء استعمال فيلداغلييت على فترات كل ثلاثة أشهر خلال السنة الأولى ثم بصفة دورية بعد ذلك. المرضى الذين ترفع لديهم مستويات الترانس أمينيز يجب مراقبتهم بتفصيل ثل الوظيفة الكبدية لتأكيد النتيجة وبله بعد ذلك اختبارات متكررة لوظيفة الكبدية إلى أن يعود الخلل (عودو الاختلالات)إلى الطبيعي. إذا استمرت الزيادة في ALT و AST و أعلى، يوصى بوقف استعمال فيلداغلييت.

المرضى الذين يحدث لهم بقران أو ملامحات أخرى توحى بخلل الوظيفة الكبدية يجب أن يوقفوا استعمال فيلداغلييت، عقب إيقاف استعمال فيلداغلييت و عودة اختبارات الوظيفة الكبدية (LFT) إلى الطبيعي، لا ينبغي استئناف استعمال فيلداغلييت.

الضلل القلبي:

الخبرة محدودة بشأن استعمال فيلداغلييت في المرضى بفشل قلبي احتقاني من الفئة الوظيفية ٢-١ طبقاً لتصنيف جمعية القلب في نيويورك (NYHA) و بالتالي يجب توحي الحذر عند استعمال فيلداغلييت في هؤلاء المرضى.

لا توجد خبرة بشأن استعمال فيلداغليتين في التجارب الإكلينيكية في المرضى من الفئة الوظيفية ٣-٢ طبقاً لتصنيف جمعية القلب في نيويورك وبالتالي لا يوصى باستخدامه في هؤلاء المرضى.

الاضطرابات الجلدية:

وردت تقارير عن حدوث آفات جلدية تشمل تكوين نطاطات و قروح في أطراف القردة في دراسات السمية غير الإكلينيكية رغم عدم مشاهدة آفات جلدية بمعدل حدوث مرتفع في التجارب الإكلينيكية، إلا أنه توجد خبرة محدودة في المرضى بضعافات جلدية ناتجة عن مرض السكر. لذلك تمسّياً مع الرعاية الروتينية لمريض السكر. يوصى بمراقبة اضطرابات الجلدية مثل تكوين النطاطات و القروح.

التأثر مع المستحضرات الدوائية الأخرى وأشكال أخرى من التأثير:

فيلداغليتين لديه قدرة منخفضة على التأثير مع المستحضرات الدوائية المعطاة بالاشتراك معه. حيث أن فيلداغليتين ليس من ركائز أنزيم سيكروم بي CYP 450 و يبطئ أو يحرض إنزيمات CYP 450 فمن غير المرجح أن يتأثر مع المواد الفعالة التي تُعتبر ركائز أو مثبطات، أو محرضات لهذه الأنزيمات.

الاستعمال بالاشتراك مع بيوجليتاينون، ميثفورمين، وجليسيريد:

أظهرت الدراسات التي تم إجراؤها على هذه الأدوية المضادة لمرض السكر التي تؤخذ بالقم عدم حدوث أي تأثيرات يُعَد بها إكلينيكيًا في الحرائك الدوائية.

بيوجليستين (كيزرة PGP) وإزاريين (كيزرة CYP2C9)

أظهرت الدراسات الإكلينيكية التي تم إجراؤها في الأشخاص الأصحاء عدم حدوث أي تأثيرات يُعَد بها إكلينيكيًا في الحرائك الدوائية، غير أنه لم يتم تأكيد ذلك في الفئة المستهدفة.

الاستعمال بالاشتراك مع أمولويين، وإرامبيرويل، أو فاسارتان أو سيفماستاتين:

تم إجراء دراسات على التأثير الوعائية في الأشخاص الأصحاء مع أمولويين، إرامبيريل، فاسلارتان، سيفماستاتين في هذه الدراسات لم تشاهد أي تأثيرات يُعَد بها إكلينيكيًا في الحرائك الدوائية عقب الاشتراك مع فيلداغلييت. مثلما يحدث مع المستحضرات الدوائية الأخرى المضادة لمرض السكر التي تؤخذ بالقم، قد ينخفض تأثير فيلداغليتين الخافض لسكر الدم بمواد فعالة معيَّنة، تشمل الثيازيدات الكورتيكوستيرويدات، والمستحضرات الدرقية، ومحاكيات الدوي.

الحمل والإرضاع:

لا توجد بيانات كافية عن استعمال فيلداغليتين في النساء الحوامل . أظهرت الدراسات في الحيوانات حدوث سمية تناسلية بالجرعات المماثلة لا تُعرف ما هي المخاطر الكامنة على الإنسان نظراً لعدم وجود بيانات . لا ينبغي استعمال فيلداغلييت أثناء الحمل.

لا يُعرف ما إذا كان فيلداغليتين يُعزّر في لبن الثدي في الإنسان أظهرت الدراسات على الحيوانات إخراج فيلداغليتين في اللبن . لا ينبغي استعمال فيلداغلييت أثناء الإرضاع .

الأثار على القدرة على القيادة وتشغيل الآلات:

لم يتم دراسات على التأثير على القدرة على القيادة وتشغيل الآلات . على المرضى الذين يشعرون بدوار أكثر غير مرغوب أن يتجنبوا قيادة المركبات أو تشغيل الآلات .

الآثار غير المرغوبة:

تم الحصول على بيانات الأمان من إجمالي ٢٧٨٤ مريضاً تعرضوا لفيلداغليتين بجرعة يومية ٥٠ ملغ (مرة واحدة يومياً) أو ١٠٠ ملغ (١٠٠ ملغ مرتين يومياً أو ١٠٠ ملغ مرة واحدة يومياً) في التجارب الإكلينيكية المنضبطة ومنها أسبوعاً على الأقل من فترة هؤلاء المرضى . تلقى ٢٢٤٤ مريضاً فيلداغليتين كعلاج أحادي و تلقى ١٥٢٠ مريضاً فيلداغلييت بالاشتراك مع مستحضر دولتي آخر.

تلقى ٣٨٦٢ مريضاً فيلداغليتين ١٠٠ ملغ يومياً (ما ٥٠ ملغ مرتين يومياً أو ١٠٠ ملغ مرة واحدة يومياً) وتلقى ١١٠٢ مريضاً فيلداغليتين ٥٠ ملغ مرة واحدة يومياً.

معظم التفاعلات المنانة في هذه التجارب كانت طفيفة وعابرة . ولم تستلزم وقف العلاج.

لا يوجد ارتباط بين التفاعلات المنانة وبين السن، أو العرق، أو مدة التعرض، أو الجرعة اليومية.

وردت تقارير عن حالات نادرة من خلل الوظيفة الكبدية (تشمل التهاب الكبدي) في هذه الحالات كان المرضى بصفة عامة بدون أعراض ويدون عواقب إكلينيكية، وعادت الوظيفة الكبدية إلى الطبيعي عقب وقف العلاج . في البيانات المستمدة من التجارب على الأطفال والأحد والمعالج الإضافة، والتي تصل إلى ٢٤ أسبوعاً، كان معدل حدوث ارتفاعات على ALT و AST × ٣ > ULN (مصنعة طبقاً ما هو موجود في قياسين متتاليين على الأقل أو في الزيادة النهائية مع تلقى العلاج) ٠.٢ ٪ ، ٠.٣ ٪ ، و ٠.١ ٪ مع فيلداغليتين ٥٠ ملغ مرتين يومياً، وجميع المقارنات على الترتيب.

تم الإبلاغ عن حالات نادرة من الوذمة الوعائية مع فيلداغليتين بمعدل مماثل لما يحدث مع الضوابط، تم الإبلاغ عن نسبة أكبر من الحالات عند إعطاء فيلداغليتين بالاشتراك مع مثيل للأنزيم المحول للأنجيوتنسن (مثيل ACE) وكانت معظم الأحداث خفيفة في شدتها واخفت مع استمرار استعمال فيلداغليتين.

التفاعلات المنانة التي تم الإبلاغ عنها في المرضى الذين تلقوا فيلداغليتين في الدراسات مزدوجة السرية كعلاج أحادي وعلاج إضائة متكررة أدناه مع كل دواعي استعمال مصنعة طبقاً للجرعة والأصحاء وبمعدل التكرار المطلق . ويتم بعادة معدلات التكرار هنا شائعة جدا (١٠/١٥٠) (%). شائعة (١٠/١٠٠) (%). غير شائعة (١٠/١٠٠٠) (%). نادرة (١٠/١٠٠٠٠) (%). نادرة جدا (١٠٠٠/١٠٠٠٠٠) (%). غير معروفة (لا يمكن تقديرها من البيانات المتاحة) داخل كل مجموعة من معدلات التكرار. الآثار غير المرغوبة معروضة بالترتيب التنازلي لحظورتها.

الإعطاء بالاشتراك مع الميثفورمين:

في التجارب الإكلينيكية المنضبطة على توليفة فيلداغليتين ١٠٠ ملغ يومياً + ميثفورمين، لم ترد تقارير بالاشتراك مع التفاعلات الدوائية سوء، في المجموعة العلاجية التي تلقّت فيلداغليتين ١٠٠ ملغ يومياً + ميثفورمين أو المجموعة التي تلقّت العلاج الممو + ميثفورمين.

في التجارب الإكلينيكية، كان معدل حدوث انخفاض سكر الدم شائعاً في المرضى الذين تلقوا فيلداغليتين ١٠٠ ملغ يومياً بالاشتراك مع ميثفورمين (٢١٪) وغير شائع في المرضى الذين تلقوا العلاج الممو + ميثفورمين (٠.٤ ٪) لم ترد تقارير عن أحداث شديدة لانخفاض سكر الدم في فروع فيلداغليتين ١٠٠ ملغ يومياً في ميثفورمين (٠.٢٤ ٪) في التجارب لانخفاض سكر الدم بغير ألون عن خط البداية عند إضافة فيلداغليتين ١٠٠ ملغ يومياً إلى ميثفورمين (٠.٢٤ ٪) و ١٠٠ - ٢ ٪ مع فيلداغليتين والعلاج الممو، على الترتيب)

الجدول ١ التفاعلات المنانة التي تم الإبلاغ عنها في المرضى الذين تلقوا فيلداغليتين ١٠٠ ملغ يومياً بالاشتراك مع ميثفورمين في الدراسات مزدوجة السرية (عدد = ٢٠٨)

جدول ١	اضطرابات الجهاز العصبي
شائع	رعدة
شائع	صداع
شائع	دوار
غير شائع	تعب
اضطرابات ضمنية	
شائع	غثيان

الإعطاء بالاشتراك مع سلفونيل يوريا
في التجارب الإكلينيكية المنضبطة على توليفة فيلداغليتين ٥٠ ملغ + سلفونيل يوريا، كان إجمالي معدل الانسحابات بسبب التفاعلات المنانة ٠.٦ ٪ في المجموعة العلاجية التي تلقّت فيلداغليتين ٥٠ ملغ + سلفونيل يوريا مقابل ٠ ٪ في المجموعة العلاجية التي تلقّت العلاج الممو + سلفونيل يوريا.

في التجارب الإكلينيكية، كان معدل حدوث انخفاض سكر الدم عند إضافة فيلداغليتين ٥٠ مل مرة واحدة يومياً في جليبيبيريد ١.٢ ٪ مقابل ٠.٦ ٪ مع العلاج الممو + جليبيبيريد. لم ترد تقارير عن أحداث شديدة لانخفاض سكر الدم في فروع فيلداغليتين .

في التجارب الإكلينيكية، لم يتغير ألون عن خط البداية عند إضافة فيلداغليتين ٥٠ ملغ يومياً إلى جليبيبيريد (٠-١ ٪) و ٤ - ٢ ٪ مع فيلداغليتين والعلاج الممو على الترتيب.

الجدول ٢ التفاعلات المنانة التي تم الإبلاغ عنها في المرضى الذين تلقوا فيلداغليتين ١٠٠ مل بالاشتراك مع سلفونيل يوريا في الدراسة مزدوجة السرية(عدد= ١٧٠)

العدوى والإصابة بالطفيليات	
نادراً جداً	التهاب الأنف والبلعوم
اضطرابات الجهاز العصبي	
شائع	رعدة
شائع	صداع
شائع	دوار
شائع	وهن
اضطرابات ضمنية	
غير شائع	إسماك

الإعطاء بالاشتراك مع ثيازوليديندياينون:

في التجارب الإكلينيكية المنضبطة على توليفة فيلداغليتين ١٠٠ ملغ يومياً- ثيازوليديندياينون أو المجموعة التي تلقّت العلاج الممو + ثيازوليديندياينون.

في التجارب الإكلينيكية كان معدل حدوث انخفاض سكر الدم غير شائع في المرضى الذين تلقوا العلاج الممو + بيوجليتاينون (١.٩ ٪) لم ترد تقارير عن أحداث شديدة لانخفاض سكر الدم في فروع فيلداغليتين.

في الدراسات التي تم فيها إضافة بيوجليتاينون كانت الزيادات المطلقة في ألون مع العلاج الممو، فيلداغليتين ١٠٠ ملغ يومياً، ١.٥ و ٢.٧ ٪ على الترتيب.

كان معدل حدوث الوذمة الطرفية عند إضافة فيلداغليتين ١٠٠ ملغ يومياً إلى خليفه من بيوجليتاينون بالجرعة القصوى (٤٥ مل مرة واحدة يومياً) ٧.٠ ٪ مقارنة مع ٢.٥ ٪ خليفه من بيوجليتاينون مفرطه.

الجدول ٣ التفاعلات المنانة التي تم الإبلاغ عنها في المرضى الذين تلقوا فيلداغليتين ١٠٠ ملغ يومياً بالاشتراك مع ثيازوليديندياينون في الدراسات مزدوجة السرية (عدد=١٥٨)

جدول ٣	اضطرابات الجهاز العصبي
غير شائع	صداع
غير شائع	وهن
اضطرابات الإيض و التغذية	
شائع	زيادة وزن
اضطرابات وعائية	
شائع	وذمة طرفية

بالإضافة إلى ذلك، في التجارب المنضبطة على العلاج الأحادي باستخدام فيلداغليتين ١٠٠ ملغ يومياً، كانت التفاعلات المنانة التي تم الإبلاغ عنها في المرضى الذين تلقوا فيلداغليتين باكر مما حدث لدى المرضى الذين تلقوا العلاج الممو في الدوار، والصداد و الوذمة الطرفية و الإسماك و التهاب الأنف و البلعوم، وعدوى المسالك التنفسية العلوية و ألم

الفاصل في هذه التجارب، لم يكن معدل الانسحابات بسبب التفاعلات المنانة أعلى في المرضى الذين تلقوا فيلداغليتين بجرعات ١٠٠ ملغ يومياً ٠.٢ ٪ عنه مع العلاج الممو (٠.٦ ٪) أو المقارنتا (٠.٥ ٪).

في الدراسات المنضبطة المقارنة على العلاج الأحادي كان انخفاض سكر الدم غير شائع وتم الإبلاغ عنه في ٠.٤ ٪ (٧ من ١٨٥٥) من المرضى تلقوا فيلداغليتين ١٠٠ ملغ يومياً بالمقارنة مع ٠.٢ ٪ (٢ من ١٠٨٢) من المرضى في المجموعات التي تلقّت المقارن الششط أو العلاج الممو و لم يتم الإبلاغ عن أي أحداث خطيرة أو شديدة.

في التجارب الإكلينيكية لم يتغير ألون عن خط البداية عند إعطاء فيلداغليتين ١٠٠ ملغ يومياً كعلاج أحادي (٠.٣- ٤ ٪). و ١.٣ - ٢ ٪ مع فيلداغليتين والعلاج الممو على الترتيب).

تجارب الجرعة:

المعلومات محدودة بشأن تجاوز جرعة فيلداغليتين، المعلومات عن الأعراض المرجحة لتجاوز الجرعة مستمدة من دراسة من تحمل الجرعة المتزايدة في أشخاص أصحاء تم إعطاؤهم فيلداغليتين لمدة ١٤ أيام عند ٤٠٠ مل حدثت ٣ حالات من الألم العضلي وحالات هدرية من تشوش الحش بشكل خفيف و عابر و وذمة وزيادة عابرة في مستويات اللايبريد. عند ٦٠٠ مل حدثت لدى شخص واحد وذمة في وتسية طليعية الأنسولين إلى الأنسولين. وقياسات استجابة اسبارتات، أمينو ترانسفيراز (AST) البروتين القلعي سي (CRP) ومستويات فيلداغليتين. حدثت لدى ٣ أشخاص آخرين وذمة في القدمين، مع تشوش الحس في حائثتي، وقد زالت كل الأعراض و الاختلالات المعملية بدون علاج عقب وقف المستحضر الدوائي في الدراسة.

الموقع: في حالة تجاوز الجرعة يوصى بالعلاج الداعم فيلداغليتين غير قابل للإزالة بالدليزة الدموية غير أن نتائج الاستقلاب السريرية الناتج عن التخلل المائي (LAY 151) قابل للإزالة بالدليزة.

الخواص الدوائية:

خواص الآثار الدوائية:

المجموعة الدوائية العلاجية ميثطات داي بنيديل بنيديز 4-(DPP-AIOBH2)
فيلداغليتين و هو أحد أعضاء المجموعة المعززة لجزر لانغرهانس، هو مثبط قوي و انتقائي ل 4-(DPP)، يؤدي إعطاء فيلداغليتين إلى تثبيط سريع وكامل لنشاط 4-(DPP) مما يؤدي إلى زيادة المستويات داخلية المنشأ على الصائم وبعد الأكل من هرمون الإنكريتين 1-GLP (بنيد ٤ بنائية الفلوكازون) و GIP (البينيد المتعدد الأنسوليني التوجه المعتمد على الفلوكزون) من خلال زيادة المستويات داخلية المنشأ من هذين الهرمونين من الإنكريتين، يؤدي فيلداغليتين إلى تعزيز حساسية الخلايا بيتا للجلوكوز مما يؤدي إلى تحسين إفراز الأنسولين المعتمد على الفلوكوز. أدى استعمال فيلداغليتين ١٠٠٠-٥٠ ملغ يومياً في مرضى النوع ٢ من مرضى السكر إلى تحسين ملموس في وأصامت وظيفية الخلية بيتا وتشمل β-HOMA (التقييم المنوحي للاستقرار الداخلي - بيتا) ونسبة طليعية الأنسولين إلى الأنسولين. وقياسات استجابة الخلية بيتا من خلال اختبار تحمل الطعام باستخدام عينات متكررة. في الأفراد غير مرضى السكر (سكر الدم طبيعي، لا يحفز فيلداغليتين إفراز الأنسولين و لا يخفض مستويات الفلوكوز. من خلال زيادة مستويات GLP-1 داخلية المنشأ يؤدي أيضاً فيلداغليتين إلى تعزيز حساسية الخلايا ألفا للفلوكوز مما يؤدي إلى مزيد من إفراز الفلوكازون المناسب للفلوكوز.

يؤدي تعزيز الزيادة في نسبة الأنسولين/ الفلوكازون أثناء زيادة السكر في الدم بسبب زيادة مستويات هرمون الإنكريتين إلى انخفاض إنتاج الفلوكوز الكبدلي على الصائم وبعد الأكل مما يؤدي إلى انخفاض السكر في الدم.

الآثار المعرف لزيادة مستويات GLP-١ وتأثير إفراز المعدة لا يُشاهد مع استعمال فيلداغليتين. شارك إجمالي ٥٧٩٤ مريضاً لديهم النوع ٢ من مرض السكر في ١٢ تجربة إكلينيكية مزدوجة السرية وضبوضبة إما بالعلاج الممو أو بالعلاج الششط.

لمدة علاج ١٢ أسبوعاً على الأقل في هذه الدراسات تم إعطاء فيلداغليتين إلى ٢٧٨٤ مريضاً بجرعات يومية ٥٠ مل مرة واحدة يومياً (عدد ١١٠٢) أو ٥٠ مل مرتان يومياً. أو ١٠٠ مل مرة واحدة يومياً (عدد٦٥٥) وكان عدد المرضى الذكور و الإناث الذين تلقوا فيلداغليتين ٥٠ مل مرة واحدة يومياً أو ١٠٠ ملغ يومياً ٢٠٦٩ و ١٧١٥ على الترتيب وكان عدد المرضى الذين تلقوا فيلداغليتين ٥٠ مل مرة واحدة يومياً و ١٠٠ ملغ يومياً وبلغون من العمر ٦٥ عاماً أو أكثر ٦٦٤ و ١٢١ من المرضى وبلغون ٧٥ عاماً أو أكثر في هذه التجارب، تم إعطاء فيلداغليتين كعلاج أحادي في المرضى الذين ليست لديهم خبرة بالدواء ويعانون من النوع ٢ من مرض السكري أو كعلاج مؤلف في المرضى الذين لا يحققون السيطرة الكافية بالمستحضرات الدوائية الأخرى المضادة لمرض السكر.

في الإجمالي أدى فيلداغليتين إلى تحسين السيطرة على سكر الدم عند إعطائه كعلاج أحادي أو عند استعماله بالاشتراك مع ميثفورمين ومع سلفونيل يوريا و مع ثيازوليديندياينون. طبقاً لما تم قياسه من خلال الانخفاضات ذات الدلالة الإكلينيكية مع HbA١c في خط البداية عند نقطة انتهاء الدراسة (انظر الجدول ٤).

في التجارب الإكلينيكية كان مقدار الانخفاضات HbA١c مع فيلداغليتين أكبر في المرضى الذين لديهم HbA١c أعلى عند خط البداية. في تجربة منضبطة مزدوجة السرية على مدى ٥٢ أسبوع أدى فيلداغليتين (٥٠ مل مرتان يومياً) إلى خفض HbA١c عند خط البداية بنسبة ١-١ ٪ بالمقارنة مع ١٠-٦ ٪ مع ميثفورمين (الذي تم معابرته إلى ٢ غرام/ اليوم) ولم يتم تحقيق عدم الدونية الإحصائية في المرضى الذين تلقوا فيلداغليتين تم الإبلاغ عن معدلات حدوث أقل بدرجة يُعَد بها للتفاعلات المنانة الهضمية بالمقارنة مع أولئك الذين تلقوا ميثفورمين.

في تجربة منضبطة مزدوجة السرية على مدى ٢٤ أسبوع تمت المقارنة بين فيلداغليتين (٥٠ ملغ مرتان يومياً) وبين روزيجليتايزون (٨ مل مرة واحدة يومياً) وكانت الانخفاضات المتوسطة - ٢.٠ ٪ مع فيلداغليتين و - ١.٨ ٪ مع روزيجليتايزون في المرضى الذين لديهم HbA١c أعلى عند خط البداية ٨.٧ ٪. وقد حدث لدى المرضى الذين تلقوا روزيجليتايزون متوسطاً في الوزن (١.٤ ك) بينما لم تحدث لدى المرضى الذين تلقوا فيلداغليتين أي زيادة في الوزن (٠.٣ - ك) وكان معدل حدوث الوذمة الطرفية أقل في مجموعة فيلداغليتين عنه في مجموعة روزيجليتايزون (٢.١ مقابل ٤.١ على الترتيب). الجدول ٤ النتائج الرئيسية الفاعلية فيلداغليتين في التجارب المضبوبة على العلاج الممو على الأحادي و في التجارب على العلاج المؤلف التي تم فيها استخدام أدوية إضافية (فئة ITT للفاعلية الابتدائية).

جدول ٤	دراسات العلاج الأحادي المضبوبة بالعلاج الممو	مستوس HbA١c (%) عند خط البداية	مستوس تغير HbA١c (%) عند الأسبوع ٢٤	مستوس تغير HbA١c (%) عند الأسبوع ٢٤	مستوس HbA١c (%) عند الأسبوع ٢٤
الدراسات ٢٣٠١: فيلداغليتين ٥٠ ملغ مرتان يومياً(عدد=٩٠)	٨.٦	٠.٨ -	٠.٥ -٠.٠	٠.١ -٠.١	٠.١ -٠.١
الدراسة ٢٣٨٤: فيلداغليتين ٥٠ مل مرتان يومياً (عدد=٧٩)	٨.٤	٠.٧ -	٠.٧ -٠.٠	٠.٤ -٠.١	٠.٤ -٠.١
دراسات العلاج الإضائة/ المؤلف	دراسات العلاج الإضائة/ المؤلف	دراسات العلاج الإضائة/ المؤلف	دراسات العلاج الإضائة/ المؤلف	دراسات العلاج الإضائة/ المؤلف	دراسات العلاج الإضائة/ المؤلف
فيلداغليتين ٥٠ ملغ مرتان يومياً، ميثفورمين (عدد=١٤٣)	٨.٤	٠.٩ -	٠.١ -٠.١	٠.٨ -٠.١	٠.٨ -٠.١
فيلداغليتين ٥٠ ملغ + جليبيبيريد (عدد=١٢٣)	٠.٦ -	٠.٦ -٠.٠	٠.٦ -٠.٠	٠.٤ -٠.١	٠.٤ -٠.١
فيلداغليتين ٥٠ ملغ + بيوجليتاينون (عدد=١٣٦)	٨.٧	١.٠ -	٠.٧ -٠.٠	٠.٧ -٠.١	٠.٧ -٠.١
٠.٥ > P>، للمقارنة مقابل العلاج المقارن					

خواص الحرائك الدوائية:

الامتصاص: عقب الإعطاء بالقم على الصائم ، يمتص فيلداغليتين بسرعة وتشاهد تركيزات الذروة في البلازما عند ١.٧ ساعة. يؤخر الطعام بدرجة طفيفة الزمن حتى التركز الأقصى في البلازما إلى ٢.٥ ساعة ولكنه لا يغير التعرض الإجمالي (AUC). أدى إعطاء فيلداغليتين مع الطعام إلى انخفاض C_{max} (١٩ ٪) غير أن مقدار التغير لا يعدت به إكلينيكيًا، وبالتالي يمكن إعطاء فيلداغلييت مع الطعام أو بدونه يبلغ التوافر الحيوي المطلق ٨٥ ٪.

التوزيع:

ارتباط فيلداغليتين ببروتين البلازما منخفض (٢.٣ ٪). ويتم توزيع فيلداغليتين بالتساوي بين البلازما و خلايا الدم الحمراء. متوسط حجم توزيع فيلداغليتين عند حالة الشباب عقب الإعطاء في الوريد ٧١ لترًا مما يوحي بالتوزيع خارج الأوعية.

التحول الحيوي:

الأيض هو المسار الرئيسي لاطراح فيلداغليتين عند الإنسان. حيث أنه مسؤول عن ٦٩ من الجرعة ، ناتج الاستقلاب الرئيسي (LAY 151) الذي نشط وراثياً و هو ناتج عن التخلل المائي للجزء السيلانو، وهو مسؤول عن ٥٧ من الجرعة يليه ناتج التخلل المائي لأخيد (٤٪ من التغير) كان، البياثبات، في زجاجيات المخفر بعد حدوث لدى المرضى الذين تلقوا روزيجليتايزون قد تكون إحدى الأمصال الرئيسية التي تساهم في التخلل المائي لفيلداغليتين إلى ميثنبه الرئيسي عبر الششط (LAY 151) بعد أسبوع 4-DDP. بصفة جزئية في التخلل المائي الفيلداغليتين بناء على دراسة في الجسم الحي باستخدام الجردان

التي لديها نقص 4-DDP. لا يوضف فيلداغليتين بواسطة أنزيمات CYP 450 بأي درجة قابلة للقياس و بناء على هذه الفهم أن تتأثر التصفية الأيضية لفيلداغليتين باستخدام أدوية مشاركة من مثبطات و / أو محرضات CYP 450. أظهرت الدراسات في زجاجيات المختبر أن فيلداغليتين لا يبطئ/يحرض أنزيمات CYP 450 و بالتالي لا يُرجح أن يؤثر فيلداغليتين على التصفية الأيضية للأدوية المشاركة التي تؤخذ بواسطة

CYP3A4/5 or CYP 2E١, CYP2D6, CYP2C١9, CYP2C9, CYP2C8, CYP1A2.

الطراح:

في الأشطاء (عطاء ، ١4C) فيلداغليتين بالقم تم إخراج حوالي ٨٥٪ من الجرعة في البول و مسترد ١٥٪ من الجرعة في البراز، الطرح الكلي لفيلداغليتين غير محلول عن ٧٢٪ من الجرعة عقب الإعطاء، بما في ذلك، الإعطاء، بالوريد للأشخاص الأصحاء يكون إجمالي تصفية فيلداغليتين من البلازما بتصفية الكلوية ٤١ ± ١٢ لتر/ ساعة على الترتيب.

يبلغ متوسط التصفير المتصفي لإطراح عقب الإعطاء الوريدي حوالي ساعتين، يبلغ العمر النصفي للإطراح عقب الإعطاء عن طريق الفم حوالي ٣ ساعات.

الخصائص في المرضى:

النوع:

لم تشاهد فروق بعدت بها إكلينيكيًا في الحرائك الدوائية لفيلداغليتين بين الأشخاص الذكور والإناث الأصحاء رغم نطاق واسع من السن ومؤشر كتلة الجسم (BMI). تثبيط 4- DDP بواسطة فيلداغليتين لا يتأثر بالنوع.

السن:

في الأشخاص المسنين الأصحاء (٧٠ سنة) زاد إجمالي التعرض لفيلداغليتين (١٠٠ مل مرة واحدة يومياً) بنسبة ٣٢٪ مع زيادة ١٨٪ في التركيز الأقصى في البلازما بالمقارنة مع الأشخاص الأصحاء، العصار (١٨-٤٠ سنة) غير أن هذه التغيرات لا تُعتبر ذات دلالة إكلينيكية تثبيط 4- DDP بواسطة فيلداغليتين لا يتأثر بالنس

الضعف الكيدي:

أجريت دراسات على تأثير ضعف الوظيفة الكبدية على الحرائك الدوائية لفيلداغليتين في المرضى الذين لديهم ضعف كيدي طفيف و متوسط و شديد بناء على تقديرات Child-Pugh التي تتراوح من ٦ للدرجة الطفيفة إلى ١٢ للدرجة الشديدة) بالمقارنة مع الأشخاص الأصحاء. التعرض لفيلداغليتين عقب جرعة مفردة في المرضى الذين لديهم ضعف كيدي طفيف و متوسط انخفض ٢٠٪ و ٨٪ (

Vildaglipt



Name of the medical product:

Vildaglipt 50 mg tablets

qualitative and quantitative composition:

Each tablet contains 50 mg of vildagliptin.

Pharmaceutical form: Tablets

Clinical particulars:

therapeutic indications

Vildagliptin is indicated in treatment of type 2 diabetes mellitus:

As dual oral therapy in combination with

- Metformin, in patient with insufficient glycaemic control despite maximal tolerated dose of monotherapy with metformin.

- A sulphonylurea, in patient with insufficient glycaemic control despite maximal tolerated dose of a sulphonylurea and for whom metformin is inappropriate due to contraindication or intolerance.

- A thiazolidinedione, in patient with insufficient glycaemic control and for whom the use of thiazolidinedione is appropriate.

Posology and method of administration

Adult:

- When used in dual combination with metformin or thiazolidinedione, the recommended daily dose of vildagliptin is 100 mg, administered as one dose of 50 mg in the morning and one dose of 50 mg in the evening.

- When used in dual combination with a sulphonylurea, the recommended dose of vildagliptin is 50 mg once daily administered in the morning. In this patient population, vildagliptin 100 mg daily was no more effective than vildagliptin 50 mg once daily.

- Doses higher than 100 mg are not recommended.

The safety and efficacy of vildagliptin as triple oral therapy in combination with and thiazolidinedione or with metformin and a sulphonylurea has not been established.

Vildaglipt can be administered with or without a meal.

Additional information on special population:

Renal impairment:

No dose adjustment is required in patient with mild renal impairment (clearance $\geq$ 50 ml/min). The use of Vildaglipt is not recommended in patient with moderate or severe renal impairment or in haemodialysis patient with end-stage renal disease (ESRD). Hepatic impairment Vildaglipt should not be used in patient with hepatic impairment. Including patient with pre-treatment alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) $>$ 3x the upper limit of normal (ULN).

Elderly ($\geq$ 65 years)

No dose adjustments are necessary in elderly patient. Experience in patient aged 75 years or older is limited and caution should be exercised when treating this population.

Paediatric population(< 18 years)

Vildaglipt is not recommended for use in children and adolescent due to a lack of data on efficacy.

Contraindications:

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Special warnings and precautions for use:

General:

Vildaglipt is not substitute for insulin in insulin-requiring patient.

Vildaglipt should not be used in patient with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis.

Renal impairment

There is limited experience in patient with moderate to severe renal impairment or in patient with ESRD on haemodialysis.

Therefore, the use of Vildaglipt is not recommended in these patient.

Hepatic impairment

Vildaglipt should not be used in patient with hepatic impairment, including patient with pre-treatment ALT or AST $>$ 3x ULN.

Liver enzyme monitoring

Rare cases of hepatic dysfunction (including hepatitis) have been reported. In these cases, the patient were generally asymptomatic without sequelae and liver function test results returned to normal after discontinuation of treatment.

Liver function tests should be performed prior to the initiation of treatment with Vildaglipt at three-month intervals during the first year periodically thereafter. Patients who develop increased transaminase levels should be monitored with a second liver function evaluation to confirm the finding and be followed thereafter with frequent liver function tests until the abnormality(ies) return(s). To normal should an increase in AST or ALT of 3x ULN or greater persist. Withdrawal of Vildaglipt therapy is recommended.

Patient, who develop jaundice or other signs suggestive of liver dysfunction should discontinue Vildaglipt.

Following withdrawal of treatment with Vildaglipt and LFT normalisation, treatment with Vildaglipt should not be re-initiated.

Cardiac failure

Experience with vildagliptin therapy in patient with congestive heart failure of New York Heart association (NYHA) functional class II is limited and therefore vildagliptin should be used cautiously in these patients. There is no experience of vildagliptin use in clinical trials in patients with NYHA functional class III-IV and therefore use is not recommended in these patients.

Skin disorders

Skin lesions, including blistering and ulceration have been reported in extremities of monkeys in non-clinical toxicology studies, although skin lesions were not observed at an increased incidence in clinical trials. There was limited experience in patients with diabetic skin complications. Therefore, in keeping with routine care of the diabetic patient, monitoring for skin disorders, such as blistering or ulceration, is recommended.

Interaction with other medical products and other forms of interaction:

Vildagliptin has a low potential for interaction with co-administered medical products. Since vildagliptin is not cytochrome P (CYP) 450 enzyme substrate and does not inhibit or induce CYP 450 enzymes, it is not likely to interact with active substances that are substrates, inhibitors or inducers of these enzymes.

Combination with pioglitazone, metformin and glyburide

Results from studies conducted with oral antidiabetics have shown no clinically relevant pharmacokinetic

Interactions:

Digoxin (Pgp substrate), warfarin (CYP2C9 substrate)

Clinical studies performed with healthy subjects have shown no clinically relevant pharmacokinetic interactions. However this has not been established in the target population.

Combination with amlodipine, ramipril, valsartan or simvastatin

Drug-drug interaction studies in healthy subjects were conducted with amlodipine, ramipril, valsartan and simvastatin. In these studies, no clinically relevant pharmacokinetic interaction

Were observed after co-administration with vildagliptin.

As with other oral antidiabetics medicinal products the hypoglycaemic effect of vildagliptin may be reduced by certain active substances, including thiazides, corticosteroids, thyroid products and sympathomimetics.

Pregnancy and lactation:

There are no adequate data from the use of vildagliptin in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity at high doses (see section 5.3), the potential risk for humans is unknown. Due to lack of human data, Vildaglipt should not be used during pregnancy.

It is not known whether vildagliptin is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of vildagliptin in milk. Glus should not be used during lactation.

Effects on ability to drive and use machines:

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Patients who experience dizziness as an undesirable effect should avoid driving vehicles or using machines.

Undesirable effects:

Safety data were obtained from a total of 3,784 patients exposed to vildagliptin at a daily dose of 50 mg (once daily) or 100 mg(50 mg twice daily or 100 mg once daily) in controlled trials of at least 12 weeks duration. Of these patients, 2,682 patient received vildagliptin as monotherapy and 1,520 patient received vildagliptin in combination with another medicinal product, 2,682 patients were treated with vildagliptin 100 mg daily (either 50 mg twice daily or 100 mg once daily) and 1,102 patients were vildagliptin 50 mg once daily.

The majority of adverse reactions in these trials were mild and transient, not requiring discontinuations. No association was found between adverse reactions and age, ethnicity, duration of exposure or daily dose.

Rare cases of hepatic dysfunction (including hepatitis) have been reported, in these cases, the patients were generally asymptomatic without clinical sequelae and liver function returned to normal after discontinuation of treatment. In data from controlled monotherapy and add-on therapy trials of up to 24 weeks in duration, incidence of ALT or AST elevation $\geq$ 3x ULN (classified as present on at least 2 consecutive measurement or at the final on-treatment visit) was 0.2%, 0.3% and 0.2% for vildagliptin 50 mg once daily, vildagliptin 50 mg twice daily and all comparators, respectively. These elevation in transaminases were generally asymptomatic, non-progressive in nature and not associated with cholestasis or jaundice.

Rare cases of angioedema have been reported on vildagliptin at a similar rate to controls. A greater proportion of cases were reported when vildagliptin was administered in combination with an angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-inhibitor).the majority of events were mild in severity and resolved with ongoing vildagliptin treatment.

Adverse reactions reported in patients who received Vildaglipt in double-blind studies as monotherapy and add-on therapies are listed below for each indication by system organ class and absolute frequency. Frequencies are defined as very common ($\geq$ 1/10), common (1/100- $<$ 1/10), uncommon ($\geq$ 1/1,000, $<$ 1/10,000),rare ($\geq$ 1/10,000 to $<$ 1/1,000,000), very rare ($<$ 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Combination with metformin

In controlled clinical trials the combination of vildagliptin 100 mg daily + metformin due to adverse reactions was reported in either the vildagliptin 100 mg daily + metformin or the placebo + metformin treatment groups.

In clinical trials, the incidence of hypoglycaemia was common in patient receiving vildagliptin 100 mg daily in combination with metformin (1%) and uncommon in patient receiving placebo + metformin (0.4%). No severe hypoglycaemic events were reported in the vildagliptin arms.

In clinical trials, weight did not change from baseline when vildagliptin 100 mg daily was added to metformin (+0.2 kg and -1.0 kg for vildagliptin and placebo, respectively).

Table 1 Adverse reactions reported in patient who received Vildaglipt 100 mg daily in combination with metformin in double-blind studies (N=208)

Table 1	Nervous system disorders	
	Common	Tremor
	Common	Headache
	Common	Fatigue
Gastrointestinal disorders		
	Common	Nausea

Combination with sulphonylurea

In controlled clinical trials with the combination of vildagliptin 50 mg + a sulphonylurea, the overall incidence of withdrawals due to adverse reaction was 0.6% in the vildagliptin 50 mg + sulphonylurea vs 0% in the placebo + sulphonylurea treatment group.

In clinical trials, the incidence of hypoglycaemia when sulphonylurea 50 mg once daily was added to glimepiride was 1.2% versus 0.6% for placebo + glimepiride, no severe hypoglycaemic events were reported in the vildagliptin arms.

In clinical trials, weight did not change from baseline when vildagliptin 50 mg daily was added to glimepiride (-0.1 kg and -0.4 kg for vildagliptin and placebo, respectively).

Table 2 Adverse reactions reported in patient who received Vildaglipt 50 mg in combination with a sulphonylurea in double-blind studies (N=170)

Table 2	Infections and infestation	
	Very rare	Nasopharyngitis
Nervous system disorders		
	Common	Tremor
	Common	Headache
	Common	Dizziness
	Common	Asthenia
Gastrointestinal disorders		
	Uncommon	Constipation

Combination with a thiazolidinedione

In controlled clinical trials with the combination of vildagliptin 100 mg daily + a thiazolidinedione, no withdrawal due to adverse reactions was reported in either the vildagliptin 100 mg daily + thiazolidinedione or the placebo + thiazolidinedione treatment group.

In clinical trials, the incidence of hypoglycaemia was uncommon in patients receiving vildagliptin + pioglitazone (0.6%) but common in patient receiving placebo + pioglitazone (1.9%) no severe hypoglycaemic events were reported in the vildagliptin arms.

In the pioglitazone add-on study. The absolute weight increases with placebo. Vildaglipt 100 mg daily were 1.4 and 2.7 kg, respectively.

The incidence of peripheral when vildagliptin 100 mg daily was added to maximum dose of background pioglitazone (45 mg once daily) was 7.0% compared to 2.5% for background pioglitazone alone.

Table 3 adverse veration reported in patient who received Vildaglipt 100 mg daily in combination with thiozolidinedione in double - blind studies (N=158).

Table 3	Nervous system disorder	
	Uncommon	Headache
	Uncommon	Asthenia
Metabolism and nutrition disorders		
	Common	Weight increase
Vascular disorder		
	Common	Oedema peripheral

In addition, in controlled monotherapy trials with vildagliptin 100 mg daily, adverse reactions reported in patients treated with vildagliptin in excess of that in patient receiving placebo are dizziness, headache, oedema peripheral, constipation, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection and arthralgia, in these trials, overall incidence of withdrawals due to adverse reactions was no greater for patient treated with vildagliptin at doses of 100 mg daily (0.3%) than for placebo (0.6%) or comparators (0.5%).

In comparative controlled monotherapy studies, hypoglycaemia was uncommon, reported in 0.4%

(7 of 1,855) of patients treated with vildagliptin 100 mg daily compared to 0.2% (2 of 1,082) of patients in the group treated with an active comparator or placebo, with serious or severe events reported.

In clinical trials, weight did not change from baseline when vildagliptin 100 mg daily was administered as monotherapy (-0.3 kg and -1.3 kg for vildagliptin and placebo, respectively).

Overdose:

Information regarding with vildagliptin is limited. Information on the likely symptoms of overdose was taken from a rising dose tolerability study in healthy subjects given Vildagliptin 10 days. At 400 mg, there were cases of muscle pain, and individual cases of mild and transient paraesthesia, oedema and a transient increase in lipase levels.

At 600 mg, one subject experienced oedema of the feet and hands, and increases in creatine Phosphokinase (CPK), aspartate aminotransferase (AST), C-reactive protein (CRP) and myoglobin levels. Three other subjects experienced oedema of the feet, with paraesthesia in two cases. All symptoms and laboratory abnormalities resolved without treatment after discontinuation of the study medicinal product.

Management:

In the event of an overdose, supportive management is recommended. Vildagliptin cannot be removed by haemodialysis. However, the major hydrolysis metabolite (LAY 151) can be removed by haemodialysis.

Pharmacological properties:

Pharma codynamic properties:

Pharma cotherapeutic group Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors, ATC code: A10BHO2

Vildagliptin, a member of the islet enhancer class, is a potent and selective DPP-4 inhibitor. The administration of Vildagliptin results in a rapid and complete inhibition of DPP-4 activity, resulting in increased fasting and postprandial endogenous levels of the incretin hormones GLP-1 (glucagon-like peptide 1) and GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide).

By increasing the endogenous levels of these incretin hormones, Vildagliptin enhances the sensitivity of beta cells to glucose, resulting in improved-dependent insulin secretion. Treatment with Vildagliptin 50-100 mg daily in patients with type 2 diabetes significantly improved markers of beta cell function including HOMA-B (homeostasis model assessment-B), proinsulin to insulin ratio and measures of beta cell responsiveness from frequently-sampled meal tolerance test. In non-diabetic (normal glycaemic) individuals, Vildagliptin

Dose not stimulate insulin secretion or reduce glucose levels. By increasing endogenous GLP-1 levels, Vildagliptin also enhances the sensitivity of alpha cells to glucose, resulting in more glucose-appropriate glucagon secretion.

The enhanced increase in the insulin/glucagon ratio during hyperglycaemia due to increased incretin hormone levels results in a decrease in fasting and postprandial hepatic glucose production, leading to reduce glucose levels.

The known effect of increased GLP-1 levels delaying gastric emptying is not observed with Vildagliptin treatment.

A total of 5,759 patient with type 2 diabetes participated in 13 double-blind placebo- or active-controlled clinical trials of at least 12-weeks' treatment duration. In these studies, Vildagliptin was administered to 3,784 patients at daily doses of 50 mg once daily (N=1,02) 50 mg twice daily (N=2,027) or 50 mg once daily (N=655). The number of male and female patients receiving Vildagliptin 50 mg once daily or 100 mg daily was 2,069 and 1,715, respectively. The number of patient receiving Vildagliptin 50 mg once daily or 100 mg daily who were $\geq$ 65 years of age was 664 and 121 of the patients were $\geq$ 75 years of age. In these trials, Vildagliptin was administered as monotherapy in drug-naïve patient with type 2 diabetes or in combination in patient not adequately controlled by other antidiabetic medicinal products.

Overall, Vildagliptin improved glycaemic control when given as monotherapy or when used in combination with metformin, a sulphonylurea, and a thiazolidinedione, as measured by clinically relevant reductions in HbA1c from baseline at study endpoint.

In clinical trials magnitude of HbA1c reduction with Vildagliptin was greater in patient with higher baseline HbA1c . In a 52-weeks double-blind controlled trial, Vildagliptin (50 mg twice daily) reduced baseline HbA1c by -1% compared to -1.6% for metformin (titrated to 2g/day) statistical non-inferiority was not achieved. Patient treated with Vildagliptin reported significantly lower incidences of gastrointestinal adverse reactions versus those treated with metformin.

In a 24-weeks double-blind controlled trial, Vildagliptin (50 mg twice daily) was compared to rosiglitazone (8 mg once daily).

Mean reductions were -1.20% with Vildagliptin and -1.48% with rosiglitazone in patients with mean baseline HbA1c of 8.7%. patients receiving rosiglitazone experienced a mean increase in weight (+1.6 kg) while those receiving Vildagliptin experienced no weight gain (-0.3kg), the incidence of peripheral oedema was lower in the Vildagliptin group than in the rosiglitazone group (2.1% vs. 4.1% respectively).

Table 4 Key efficacy results of Vildagliptin in placebo-controlled monotherapy trials and in add-on combination therapy trials (primary efficacy ITT population)

Table 4	Monotherapy placebo Controlled studies	mean baseline HbA1c(%)	mean change frombaseline in HbA1c (%) at week 24	placebo controlled mean change in HbA1c(%) at week 24 (95%CI)
	Study 2301: Vildagliptin 50 mg twice Daily (N=90)	8,6	-8,0	-0,5* (-0,8 , -0,1)
	Study 2384: Vildagliptin 50 mg twice Daily (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1 , -0,4)
Add on Combination studies		*p< 0.05 for comparison versus placebo		
	Vildagliptin 50 mg twice Daily + Metformin (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4 , -0,8)
	Vildagliptin 50 mg daily + glimepiride (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9 , -0,4)
	Vildagliptin 50 mg daily Pioglitazone (N=136)	8,7	-0,1	-0,7* (-0,9 , -0,4)
*p< 0.05 for comparison nervous placebo + comparator				

Pharmacokinetic properties:

Absorption

Following oral administration in the fasting state, Vildagliptin is rapidly absorbed, with peak plasma concentrations observed at 1.7 hours. Food slightly delays the time to peak plasma concentration to 5.2 hours, but does not alter the overall exposure (AUC). Administration of Vildagliptin with food resulted in a decreased C_{max} (19%). However, the magnitude of change is not clinically significant, so that Vildaglipt can be given with or without food. The absolute bioavailability is 85%.

Distribution

The plasma protein binding of Vildagliptin is low (9.3%) and Vildagliptin distributes equally between plasma and red blood cells. The mean volume of distribution of Vildagliptin at steadystate after intravenous administration (V_{ss}) is 71 litres, Suggesting extravascular distribution.

Biotransformation

Metabolism is the major elimination pathway for Vildagliptin in humans, accounting for 69% of the dose. The major metabolite (LAY 151) is pharmacologically inactive and is the hydrolysis product of the cyano moiety, accounting for 57% of the dose, followed by the amide hydrolysis product (4% of dose). In vitro data in human kidney microsomes suggest that the kidney may be one of the major organs contributing to the hydrolysis of Vildagliptin to its major inactive metabolite, LAY 151. DPP-4 contributes partially to the hydrolysis of Vildagliptin based on an in vivo study DPP-4 deficient rats, Vildagliptin is not metabolised by CYP 450 enzymes to any quantifiable extent. Accordingly, the metabolic clearance of Vildagliptin is not anticipated to be affected by co-medications that are CYP 450 inhibitors and/or inducers. In vitro studies demonstrated that Vildagliptin does not inhibit/induce CYP 450 enzymes. Therefore, Vildagliptin is not likely to affect metabolic clearance of co-medications metabolised by CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 or CYP 3A4/5.

Elimination

Following oral administration of [¹⁴C] Vildagliptin, approximately 85% of the dose was excreted into the urine and 15% of the dose is recovered in the faeces. Renal excretion of the unchanged Vildagliptin accounted for 23% of the dose after oral administration. After intravenous administration to healthy subjects, The total plasma and renal clearances of Vildagliptin are 41 and 13 l/h, respectively. The mean elimination half-life after intravenous administration is approximately 2 hours. The elimination half-life after oral administration is approximately 3 hours.

Characteristics in patients

Gender

No clinically relevant differences in the pharmacokinetics of Vildagliptin were observed between male and female healthy subjects within a wide range of age and body mass index (BMI). DPP-4 inhibition by Vildagliptin is not affected by gender.

Age

In healthy elderly subjects ($\geq$ 70 years), the overall exposure of Vildagliptin (100 mg once daily) was increased by 32%, with an 18% increase in peak plasma concentration as compared to young healthy subjects (18-40 years). These changes are, however, Not considered to be clinically relevant, DPP-4 inhibition by Vildagliptin is not affected by age.

Hepatic impairment

The effect of impaired hepatic function on the pharmacokinetics of Vildagliptin was studied in patients with mild, moderate and severe hepatic impairment based on the Child-Pugh scores (ranging from 6 for mild to 12 for severe) in comparison with healthy subject. The exposure to Vildagliptin after a single dose in patients with mild and moderate hepatic impairment was decreased (20% and 8%, respectively), with the exposure to Vildagliptin for patients with severe impairment was increased by 22%. The maximum change (increase or decrease) in the exposure to Vildagliptin is ~30%, which is not considered to be clinically relevant. There was no correlation between the severity of hepatic disease and changes in the exposure to Vildagliptin.

Renal impairment

In subjects with mild, moderate, or severe renal impairment, systemic exposure to Vildagliptin was increased (C_{max} 8-66%;AUC 32-134%) and total body clearance was reduced compared to subjects with normal renal function.

Ethnic group

Limited data suggest that race does not have any major influence on Vildagliptin pharmacokinetics.

Preclinical safety data:

Intra-cardiac impulse conduction delays were observed in dogs with a no-effect dose of 15 mg/kg (7-fold human exposure based on C_{max}).

Accumulation of foamy alveolar macrophages in the lung was observed in rats and mice. The no-effect dose in rats was 25 mg/kg (5-fold human exposure based on AUC) and in mice 750 mg/kg (142-fold human exposure).

Gastrointestinal symptoms, particularly soft faeces, mucoid faeces, diarrhea and, at higher doses, faecal blood were observed in dogs. A no-effect level was not established.

Vildagliptin was not mutagenic in conventional in vitro and in vivo tests for genotoxicity.

A fertility and early embryonic development study in rats relevant on evidence of impaired fertility, reproductive performance or early embryonic development due to Vildagliptin.

Embryo-foetal toxicity was evaluated in rats and rabbits. An increased incidence of wavy ribs was observed in rats in association with reduced maternal body weight parameters, with a no-effect of 75 mg/kg (10-fold human exposure). In rabbits, decreased foetal weight and skeletal variations indicative of developmental delays were noted only in the presence of severe maternal, with a no-effect dose of 50 mg/kg (9-fold human exposure). A pre- and postnatal development study was performed in rats. Finding were only observed in association with toxicity at $\geq$ 150 mg/kg and included a transient decrease in body weight reduced motor activity in the F1 generation.

A two-year carcinogenicity study was conducted in rats at oral doses up to 900 mg/kg (approximately 200 times human exposure at the maximum recommended dose). No increases in tumour incidence attributable to Vildagliptin were observed.

Another two-year carcinogenicity study was conducted in mice at oral doses up to 1,000 mg/kg. An increased incidence of mammary adenocarcinomas and haemangiosarcomas was observed with a no-effect dose of 500 mg/kg (59-fold human exposure), respectively.

The increased incidence of these tumours in mice is considered not to represent a significant risk to humans based on the lack of genotoxicity of Vildagliptin and its principal metabolite. The occurrence of tumours only in one species and the high systemic exposure ratios at which tumours were observed.

In a 13-week toxicology study in cynomolgus monkeys, skin lesions have been recorded at doses $\geq$ 5 mg/kg/day. These were consistently located on the extremities (hands, feet, ears and tail). At 5 mg/kg/day (approximately equivalent to human AUC exposure at the 100 mg dose), only blisters were observed. They reversible despite continued treatment and were not associated with histopathological abnormalities. Flaking skin, peeling skin, scabs and tail sores with correlating histopathological changes were noted at doses $\geq$ 20 mg/kg/day (approximately 3 times human AUC exposure at the 100 mg dose). Necrotic lesion of the tail were observed at $\geq$ 80 mg/kg/day. Skin lesion were not reversible in the monkeys treated at 160 mg/kg/day during a 4-week recovery period.

PHARMACEUTICAL PARTICULAR :

Incompatibilities:

Not applicable.

Shelf life:

See folding box

<