

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

Xiliarx 50 mg tabletten

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

Elke tablet bevat 50 mg vildagliptine.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 47,82 mg lactose (watervrij).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet.

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

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Vildagliptine is geïndiceerd als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging om de glykemische controle te verbeteren bij volwassenen met diabetes mellitus type 2:

- als monotherapie bij patiënten voor wie metformine niet geschikt is vanwege contra-indicaties of intolerantie.
- in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes, waaronder insuline, wanneer deze onvoldoende glykemische controle geven (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1 voor beschikbare gegevens over verschillende combinaties).

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

#### Dosering

##### Volwassenen

Bij gebruik als monotherapie, in combinatie met metformine, in combinatie met thiazolidinedion, in combinatie met metformine en een sulfonyleureumderivaat of in combinatie met insuline (met of zonder metformine), is de aanbevolen dagdosering 100 mg vildagliptine, toegediend als één 50 mg dosis 's morgens en één 50 mg dosis 's avonds.

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

Bij gebruik in combinatie met een sulfonyleureumderivaat, kan een lagere dosis van het sulfonyleureumderivaat worden overwogen om het risico van hypoglykemie te verminderen.

Hogere doseringen dan 100 mg worden niet aanbevolen.

Als een dosis van Xiliarx wordt gemist, moet deze zodra de patiënt eraan denkt worden ingenomen. Een dubbele dosis mag niet worden ingenomen op dezelfde dag.

De veiligheid en werkzaamheid van vildagliptine als drievoudige orale therapie in combinatie met metformine en een thiazolidinedion zijn niet vastgesteld.

#### Aanvullende informatie voor speciale populaties

##### *Ouderen (≥ 65 jaar)*

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij oudere patiënten (zie ook rubrieken 5.1 en 5.2).

##### *Nierfunctiestoornis*

Een doseringsaanpassing is niet vereist voor patiënten met lichte nierfunctiestoornissen (creatinineklaring ≥ 50 ml/min). Bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis of met end-stage renal disease (ESRD), is de aanbevolen dosis van Xiliarx 50 mg eenmaal daags (zie ook rubrieken 4.4, 5.1 en 5.2).

##### *Leverfunctiestoornis*

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

##### *Pediatrische patiënten*

Xiliarx wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten (< 18 jaar). De veiligheid en werkzaamheid van Xiliarx bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie ook rubriek 5.1).

#### Wijze van toediening

##### Oraal gebruik

Xiliarx kan worden toegediend met of zonder een maaltijd (zie ook rubriek 5.2).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

#### Algemeen

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

#### Nierfunctiestoornis

De ervaring bij patiënten met ESRD die hemodialyse ondergaan, is beperkt. Daarom dient Xiliarx bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie ook rubrieken 4.2, 5.1 en 5.2).

#### Leverfunctiestoornis

Xiliarx mag niet worden gebruikt bij patiënten met leverfunctiestoornissen, waaronder patiënten met ALT of AST > 3x ULN voorafgaand aan de behandeling (zie ook rubrieken 4.2 en 5.2).

#### Leverenzym monitoring

Zeldzame gevallen van leverdysfunctie (waaronder hepatitis) zijn gemeld. In deze gevallen waren de patiënten over het algemeen asymptomatisch zonder klinische gevolgen en de testresultaten van de leverfunctie bereikten weer normale waarden na het staken van de behandeling. Leverfunctietests dienen uitgevoerd te worden voordat wordt gestart met de behandeling met Xiliarx om de uitgangswaarde van de patiënt te bepalen. De leverfunctie moet gevolgd worden tijdens de behandeling met Xiliarx, met een interval van drie maanden, gedurende het eerste jaar en periodiek daarna. Bij

patiënten die een verhoging van de transaminasespiegels ontwikkelen, dient onder medische controle een tweede leverfunctietest te worden uitgevoerd om het resultaat te bevestigen en de leverfunctie dient hierna regelmatig te worden getest totdat de afwijking(en) weer het normale niveau heeft (hebben) bereikt. Indien een AST- of ALT-verhoging van driemaal ULN of hoger aanhoudt, wordt aanbevolen de behandeling met Xiliarx stop te zetten.

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

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

### Hartfalen

Een klinische studie van vildagliptine bij patiënten met New York Heart Association (NYHA) functionele klasse I-III toonde aan dat behandeling met vildagliptine niet werd geassocieerd met een verandering in de linkerventrikelfunctie of verergering van al bestaand congestief hartfalen (CHF) versus placebo. Klinische ervaring bij patiënten met NYHA functionele klasse III behandeld met vildagliptine is nog beperkt en de resultaten zijn niet overtuigend (zie rubriek 5.1).

Er is geen ervaring met het gebruik van vildagliptine in klinische onderzoeken bij patiënten met NYHA functionele klasse IV en daarom wordt het gebruik bij deze patiënten ontraden.

### Huidaandoeningen

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

### Acute pancreatitis

Het gebruik van vildagliptine is geassocieerd met het risico dat zich acute pancreatitis ontwikkelt. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de karakteristieke klachten van acute pancreatitis.

Als pancreatitis wordt vermoed, moet de behandeling met vildagliptine worden gestopt; als acute pancreatitis wordt bevestigd, moet behandeling met vildagliptine niet opnieuw worden gestart. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van acute pancreatitis.

### Hypoglykemie

Van sulfonylureumderivaten is bekend dat deze hypoglykemie veroorzaken. Patiënten die vildagliptine krijgen in combinatie met een sulfonylureumderivaat kunnen een verhoogd risico hebben op hypoglykemie. Daarom kan een lagere dosis van sulfonylureumderivaat worden overwogen om het risico van hypoglykemie te verlagen.

### Hulpstoffen

Dit middel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

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

### Combinatie met pioglitazon, metformine en glyburide

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

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

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

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

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

### Combinatie met ACE-remmers

Er kan een verhoogd risico op angio-oedeem zijn bij patiënten die gelijktijdig ACE-remmers innemen (zie rubriek 4.8).

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

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

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

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

Er is voor Xiliarx geen onderzoek gedaan naar het effect op de vruchtbaarheid bij de mens (zie rubriek 5.3).

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

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

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Veiligheidsgegevens zijn verzameld bij een totaal van 5.451 patiënten die behandeld werden met vildagliptine met een dagelijkse dosering van 100 mg (50 mg tweemaal daags) in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken die tenminste 12 weken duurden. Van deze patiënten kregen 4.622 patiënten vildagliptine als monotherapie en 829 patiënten kregen placebo.

De meeste bijwerkingen tijdens deze onderzoeken waren mild en van voorbijgaande aard en stopzetting van de behandeling was niet noodzakelijk. Er werd geen relatie gevonden tussen bijwerkingen en leeftijd, etniciteit, blootstellingsduur of dagelijkse dosering. Hypoglykemie is gemeld bij patiënten die vildagliptine gelijktijdig met sulfonyleureumderivaat en insuline kregen. Het risico op acute pancreatitis is gemeld bij het gebruik van vildagliptine (zie rubriek 4.4).

### Overzicht van de bijwerkingen in tabelvorm

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

**Tabel 1 Bijwerkingen gemeld bij patiënten die vildagliptine als monotherapie of als aanvullende therapie kregen in gecontroleerde klinische onderzoeken en tijdens postmarketingervaring**

<b>Systeem/ orgaanklasse - bijwerking</b>	<b>Frequentie</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Nasofaryngitis	Zeer vaak
Ontsteking van de bovenste luchtwegen	Vaak
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Hypoglykemie	Soms
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Duizeligheid	Vaak
Hoofdpijn	Vaak
Tremor	Vaak
<b>Oogaandoeningen</b>	
Wazig zicht	Vaak
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Constipatie	Vaak
Misselijkheid	Vaak
Gastro-oesofageale reflux	Vaak
Diarree	Vaak
Buikpijn, inclusief pijn in de bovenbuik	Vaak
Braken	Vaak
Flatulentie	Soms
Pancreatitis	Zelden
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Hepatitis	Niet bekend*

<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Hyperhidrosis	Vaak
Huiduitslag	Vaak
Pruritis	Vaak
Dermatitis	Vaak
Urticaria	Soms
Exfoliatieve en bulleuze huidlaesies, waaronder bulleus pemfigoïd	Niet bekend*
Cutane vasculitis	Niet bekend*
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Artralgie	Vaak
Myalgie	Vaak
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Erectiestoornis	Soms
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Asthenie	Vaak
Perifeer oedeem	Vaak
Vermoeidheid	Soms
Koude rillingen	Soms
<b>Onderzoeken</b>	
Abnormale leverfunctietesten	Soms
Gewichtstoename	Soms
* Gebaseerd op postmarketingervaring.	

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Leverfunctiestoornis

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

#### Angioedeem

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

#### Hypoglykemie

Hypoglykemie kwam soms voor wanneer vildagliptine (0,4%) als monotherapie werd gebruikt in vergelijkende gecontroleerde studies met een actieve comparator of placebo (0,2%). Er werden geen ernstige of serieuze gevallen van hypoglykemie gemeld. Bij gebruik als aanvulling op metformine trad hypoglykemie op bij 1% van de met vildagliptine behandelde patiënten en bij 0,4% van de met placebo behandelde patiënten. Wanneer pioglitazon werd toegevoegd, trad hypoglykemie op bij 0,6% van de met vildagliptine behandelde patiënten en bij 1,9% van de met placebo behandelde patiënten. Wanneer sulfonylureumderivaat werd toegevoegd, trad hypoglykemie op bij 1,2% van de met vildagliptine behandelde patiënten en bij 0,6% van de met placebo behandelde patiënten. Wanneer sulfonylureumderivaten en metformine werden toegevoegd, trad hypoglykemie op bij 5,1% van de met vildagliptine behandelde patiënten en bij 1,9% van de met placebo behandelde patiënten. Bij patiënten die vildagliptine in combinatie met insuline gebruikten, was de incidentie van hypoglykemie 14% voor vildagliptine en 16% voor placebo.

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

De informatie over overdosering met vildagliptine is beperkt.

### Symptomen

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

### Therapie

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-remmers, ATC-code: A10BH02

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

### Werkingsmechanisme

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

### Farmacodynamische effecten

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

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

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

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

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Meer dan 15.000 patiënten met diabetes mellitus type 2 namen deel in dubbelblinde, placebo- of actief gecontroleerde klinische onderzoeken met een behandelingsduur van meer dan 2 jaar. In deze onderzoeken werden meer dan 9.000 patiënten behandeld met een dagelijkse dosering vildagliptine 50 mg eenmaal daags, 50 mg tweemaal daags of 100 mg eenmaal daags. Meer dan 5.000 mannelijke en meer dan 4.000 vrouwelijke patiënten werden behandeld met vildagliptine 50 mg eenmaal daags of 100 mg per dag. Het aantal patiënten die met vildagliptine 50 mg eenmaal daags of 100 mg per dag werden behandeld en die 65 jaar of ouder waren, bedroeg meer dan 1.900. In deze onderzoeken werd vildagliptine toegediend als monotherapie bij geneesmiddel-naïeve patiënten met diabetes mellitus type 2 of in combinatie bij patiënten die met andere antidiabetische geneesmiddelen onvoldoende onder controle kunnen worden gebracht.

Vildagliptine verbeterde in het algemeen de controle van de glucosespiegel als het gebruikt werd als monotherapie of in combinatie met metformine, een sulfonylureumderivaat, een thiazolidinedion of met insuline. Dit was af te leiden uit de klinisch significante verlagingen in HbA<sub>1c</sub> vanaf de uitgangswaarde tot het eindpunt van het onderzoek (zie Tabel 2).

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

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

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

In een klinische studie gedurende 2 jaar werd vildagliptine (50 mg tweemaal daags) vergeleken met gliclazide (tot 320 mg/dag). Na 2 jaar was de gemiddelde vermindering in HbA<sub>1c</sub> -0,5% voor vildagliptine en -0,6% voor gliclazide bij een gemiddelde uitgangswaarde-HbA<sub>1c</sub> van 8,6%. Statistische non-inferioriteit werd niet bereikt. Vildagliptine werd in verband gebracht met minder hypoglykemische reacties (0,7%) dan gliclazide (1,7%).

In een 24 weken durende studie werd vildagliptine (50 mg tweemaal daags) vergeleken met pioglitazon (30 mg eenmaal daags) bij patiënten die inadequaat waren ingesteld met metformine (gemiddelde dagelijkse dosis: 2020 mg). De gemiddelde verlagingen van de uitgangswaarde-HbA<sub>1c</sub> van 8,4% waren -0,9% voor vildagliptine toegevoegd aan metformine en -1,0% voor pioglitazon

toegevoegd aan metformine. Een gemiddelde gewichtstoename van +1,9 kg werd gezien bij patiënten die behandeld werden met pioglitazon toegevoegd aan metformine vergeleken met +0,3 kg bij degenen die behandeld werden met vildagliptine toegevoegd aan metformine.

In een 2 jaar durende klinische studie werd vildagliptine (50 mg tweemaal daags) vergeleken met glimepiride (tot 6 mg/dag – gemiddelde dosis bij 2 jaar: 4,6 mg) bij patiënten behandeld met metformine (gemiddelde dagelijkse dosis: 1894 mg). Na 1 jaar waren de afnames in HbA<sub>1c</sub> voor vildagliptine toegevoegd aan metformine -0,4% en voor glimepiride toegevoegd aan metformine -0,5%, bij een gemiddelde uitgangswaarde-HbA<sub>1c</sub> van 7,3%. De verandering in lichaamsgewicht was voor vildagliptine -0,2 kg vs. +1,6 kg voor glimepiride. De incidentie van hypoglykemie was significant lager in de vildagliptine groep (1,7%) dan in de glimepiride groep (16,2%). Bij het eindpunt van de studie (2 jaar) was de HbA<sub>1c</sub> gelijk aan de uitgangswaarden in beide behandelingsgroepen en de verschillen in de verandering in lichaamsgewicht en hypoglykemie waren behouden.

In een 52 weken durende studie werd vildagliptine (50 mg tweemaal daags) vergeleken met gliclazide (gemiddelde dagelijkse dosis: 229,5 mg) bij patiënten die inadequaat waren ingesteld op metformine (metforminedosering bij uitgangswaarde 1928 mg/dag). Na 1 jaar waren de gemiddelde afnames in HbA<sub>1c</sub> voor vildagliptine toegevoegd aan metformine -0,81% (bij een gemiddelde uitgangswaarde-HbA<sub>1c</sub> van 8,4%) en voor gliclazide toegevoegd aan metformine -0,85% (bij een gemiddelde uitgangswaarde-HbA<sub>1c</sub> van 8,5%), statistische non-inferioriteit werd bereikt (95% BI -0,11 – 0,20). De verandering in lichaamsgewicht was voor vildagliptine +0,1 kg vergeleken met +1,4 kg voor gliclazide.

In een 24 weken durende studie werd de effectiviteit van een vaste doseringscombinatie van vildagliptine en metformine (geleidelijk getitreerd tot een dosering van 50 mg/500 mg tweemaal daags of 50 mg/1000 mg tweemaal daags) als initiële therapie bij geneesmiddel-naïeve patiënten geëvalueerd. Vildagliptine/metformine 50 mg/1000 mg tweemaal daags verlaagde HbA<sub>1c</sub> met -1,82%, vildagliptine/metformine 50 mg/500 mg tweemaal daags met -1,61%, metformine 1000 mg tweemaal daags met -1,36% en vildagliptine 50 mg tweemaal daags met -1,09% bij een gemiddelde uitgangswaarde-HbA<sub>1c</sub> van 8,6%. De daling in HbA<sub>1c</sub> gemeten bij patiënten met een uitgangswaarde van  $\geq 10,0\%$  was groter.

Een 24 weken durende, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie was uitgevoerd om het behandelingseffect te evalueren van vildagliptine 50 mg eenmaal daags vergeleken met placebo, bij 515 patiënten met diabetes mellitus type 2 en een matige nierfunctiestoornis (N=294) of een ernstige nierfunctiestoornis (N=221). 68,8% en 80,5% van de patiënten met een matige respectievelijk ernstige nierfunctiestoornis werd behandeld met insuline (gemiddelde dagdosis van respectievelijke 56 eenheden en 51,6 eenheden) op baseline. Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis werd HbA<sub>1c</sub> significant verlaagd door vildagliptine, vergeleken met placebo (verschil van -0,53%) bij een gemiddelde uitgangswaarde van 7,9%. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis werd HbA<sub>1c</sub> significant verlaagd door vildagliptine, vergeleken met placebo (verschil van -0,56%) bij een gemiddelde uitgangswaarde van 7,7%.

Een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie werd uitgevoerd bij 318 patiënten ter beoordeling van de werkzaamheid en de veiligheid van vildagliptine (50 mg tweemaal daags) in combinatie met metformine ( $\geq 1500$  mg per dag) en glimepiride ( $\geq 4$  mg per dag). Vildagliptine in combinatie met metformine en glimepiride verlaagde de HbA<sub>1c</sub> significant in vergelijking met placebo. De placebo-gecorrigeerde gemiddelde afname was -0,76% bij een gemiddelde HbA<sub>1c</sub>-uitgangswaarde van 8,8%.

Een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie werd uitgevoerd bij 449 patiënten ter beoordeling van de werkzaamheid en de veiligheid van vildagliptine (50 mg tweemaal daags) in combinatie met een stabiele dosis van basale of voorgemengde insuline (gemiddelde dagelijkse dosis 41 eenheden), bij gelijktijdig gebruik van metformine (N=276) of zonder gelijktijdige metformine (N=173). Vildagliptine in combinatie met insuline verlaagde de HbA<sub>1c</sub> significant in vergelijking met placebo. In de totale populatie was de placebocorrigeerde gemiddelde

afname -0,72% bij een gemiddelde HbA<sub>1c</sub>-uitgangswaarde van 8,8%. In de subgroepen behandeld met insuline met of zonder gelijktijdige metformine was de placebogeïcorrigeerde gemiddelde afname in HbA<sub>1c</sub> respectievelijk -0,63% en -0,84%. De incidentie van hypoglykemie in de gehele populatie was 8,4% en 7,2% respectievelijk in de vildagliptine-groep en de placebogroep. Patiënten die vildagliptine kregen ervoeren geen gewichtstoename (+0,2 kg), terwijl diegenen die placebo kregen een gewichtsafname ervoeren (-0,7 kg).

In een andere 24 weken durende studie bij patiënten met meer gevorderd diabetes mellitus type 2 die niet goed waren gereguleerd met insuline (kort- en langer werkend, gemiddelde dosis insuline 80 IE/dag), was de gemiddelde afname van HbA<sub>1c</sub> wanneer vildagliptine (50 mg tweemaal daags) werd toegevoegd aan insuline statistisch significant groter dan bij placebo plus insuline (0,5% vs. 0,2%). De incidentie van hypoglykemie was lager in de vildagliptine-groep dan in de placebogroep (22,9% vs 29,6%).

Een 52 weken durende multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studie werd uitgevoerd bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en congestief hartfalen (NYHA functionele klasse I-III) om het effect van vildagliptine 50 mg tweemaal daags te evalueren (N=128) vergeleken met placebo (N=126) op de linkerventrieklejectiefractie (LVEF). Vildagliptine werd niet geassocieerd met een verandering in de linkerventriekfunctie of verergering van al bestaand CHF. Beoordeelde cardiovasculaire gebeurtenissen waren over het algemeen in evenwicht. Er waren meer cardiale gebeurtenissen bij met vildagliptine behandelde patiënten met NYHA klasse III hartfalen in vergelijking met placebo. Er waren echter onevenwichtigheden in de uitgangswaarde van cardiovasculair risico ten gunste van placebo en het aantal gebeurtenissen was laag, wat harde conclusies uitsluit. Vildagliptine zorgde voor een significante daling in HbA<sub>1c</sub> in vergelijking met placebo (verschil van 0,6%) bij een gemiddelde uitgangswaarde van 7,8% in week 16. In de subgroep met NYHA klasse III was de daling in HbA<sub>1c</sub> in vergelijking met placebo lager (verschil 0,3%), maar deze conclusie wordt beperkt door het kleine aantal patiënten (N=44). De incidentie van hypoglykemie in de gehele populatie was 4,7% en 5,6% in respectievelijk de vildagliptine- en placebogroepen.

Er is een vijfjarig, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (VERIFY) uitgevoerd bij patiënten met diabetes mellitus type 2 om het effect van een vroege combinatietherapie met vildagliptine en metformine (N=998) te evalueren ten opzichte van metformine als monotherapie gevolgd door de combinatie met vildagliptine (groep met opeenvolgende behandelingen) (N=1.003) bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met diabetes mellitus type 2. Het combinatieregime van vildagliptine 50 mg tweemaal daags plus metformine resulteerde in een statistisch en klinisch significante relatieve vermindering van het risico voor “tijd tot bevestigd falen van de eerste behandeling” (HbA<sub>1c</sub>-waarde  $\geq$  7%) versus metformine monotherapie bij niet eerder behandelde patiënten diabetes mellitus type 2 gedurende de onderzoeksduur van 5 jaar (HR [95% BI]: 0,51 [0,45, 0,58];  $p < 0,001$ ). De incidentie van falen van de eerste behandeling (HbA<sub>1c</sub>-waarde  $\geq$  7%) was 429 (43,6%) patiënten in de combinatiebehandelingsgroep en 614 (62,1%) patiënten in de groep met opeenvolgende behandelingen.

### Cardiovasculair risico

Uit een meta-analyse van onafhankelijk en prospectief beoordeelde cardiovasculaire gebeurtenissen uit 37 fase III en IV monotherapie en combinatietherapie klinische studies die langer dan 2 jaar duurden (gemiddelde blootstelling 50 weken voor vildagliptine en 49 weken voor comparators), bleek dat behandeling met vildagliptine niet werd geassocieerd met een verhoogd cardiovasculair risico in vergelijking met comparators. Het samengestelde eindpunt van *major adverse cardiovascular events* (MACE), waaronder acuut myocardinfarct, beroerte of cardiovasculair overlijden, was vergelijkbaar voor vildagliptine versus gecombineerde actieve en placebo-comparators [Mantel-Haenszel risico ratio (M-H RR) 0,82 (95% BI 0,61-1,11)]. Een MACE deed zich voor bij 83 van de 9.599 (0,86%) met vildagliptine behandelde patiënten en bij 85 van de 7.102 (1,20%) met comparator behandelde patiënten. Beoordeling van iedere individuele MACE component liet geen toegenomen risico zien (identiek M H RR). Bevestigde hartfalen (HF) gebeurtenissen, gedefinieerd als HF waarvoor ziekenhuisopname is vereist of nieuw begin van HF, werden gemeld bij 41 (0,43%) van de met vildagliptine behandelde patiënten en 32 (0,45%) van de met comparator behandelde patiënten met M-H RR 1,08 (95% BI 0,68-1,70).

**Tabel 8 Belangrijkste werkzaamheidsresultaten van vildagliptine in placebogecontroleerde monotherapieonderzoeken en in add-on combinatietherapie onderzoeken (primaire werkzaamheid ITT populatie)**

<b>Placebo-gecontroleerde monotherapieonderzoeken</b>	<b>Gemiddelde uitgangswaarde HbA<sub>1c</sub></b>	<b>Gemiddelde verandering vanaf de uitgangswaarde van HbA<sub>1c</sub> (%) in week 24</b>	<b>Voor placebo gecorrigeerde gemiddelde verandering van HbA<sub>1c</sub> (%) in week 24 (95%CI)</b>
Onderzoek 2301: Vildagliptine 50 mg tweemaal daags (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Onderzoek 2384: Vildagliptine 50 mg tweemaal daags (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
* p< 0,05 voor vergelijking versus placebo			
<b>Add-on- / combinatieonderzoeken</b>			
Vildagliptine 50 mg tweemaal daags + metformine (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Vildagliptine 50 mg per dag + glimepiride (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptine 50 mg tweemaal daags + pioglitazon (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Vildagliptine 50 mg tweemaal daags + metformine + glimepiride (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p< 0,05 voor vergelijking versus placebo + comparator			

### Pediatrische patiënten

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met vildagliptine in alle subgroepen van pediatrische patiënten met diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

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

### Distributie

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

## Biotransformatie

Metabolisme is de voornaamste uitscheidingsweg voor vildagliptine bij de mens (69% van de dosering). De voornaamste metaboliet (LAY 151) is farmacologisch inactief en is het hydrolyseproduct van de cyaangroep (57% van de dosering), gevolgd door het glucuronide (BQS867) en amidehydrolyseproduct (4% van de dosering). *In vitro* gegevens van humane niermicrosomen suggereren dat de nier één van de belangrijkste organen kan zijn die bijdragen tot de hydrolyse van vildagliptine in de belangrijkste inactieve metaboliet, LAY151. DPP-4 draagt gedeeltelijk bij aan de hydrolyse van vildagliptine op basis van een *in vivo* onderzoek bij DPP-4 deficiënte ratten. Vildagliptine wordt niet door CYP 450-enzymen kwantificeerbaar omgezet. Als gevolg verwacht men niet dat de metabolische klaring van vildagliptine beïnvloed wordt door gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die het CYP 450-enzym remmen en/of induceren. Uit gegevens van *in vitro* onderzoeken bleek dat vildagliptine geen remmer/induceerder is van de CYP 450-enzymen. Daarom is het niet waarschijnlijk dat vildagliptine de metabolische klaring beïnvloedt van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4/5 worden gemetaboliseerd.

## Eliminatie

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

## Lineariteit / non-lineariteit

De C<sub>max</sub> voor vildagliptine en het gebied onder de plasmaconcentratie- versus tijdcurve (AUC) namen op een ongeveer doseringproportionele wijze toe over het therapeutische doseringbereik.

## Kenmerken bij specifieke groepen patiënten

### Geslacht

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

### Ouderen

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

### Leverfunctiestoornissen

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

### Nierfunctiestoornissen

Een open-label onderzoek met meervoudige doses werd uitgevoerd om de farmacokinetiek te evalueren van de lagere therapeutische vildagliptinedosis (50 mg eenmaal daags) bij patiënten met een chronische nierfunctiestoornis in verschillende gradaties, gedefinieerd door de creatinineklaring (mild: 50 tot < 80 ml/min, matig: 30 tot < 50 ml/min en ernstig: < 30 ml/min) in vergelijking met normale gezonde controlepersonen.

De AUC van vildagliptine nam gemiddeld toe met een factor 1,4, 1,7 en 2 bij patiënten met respectievelijk een milde, matige en ernstige nierfunctiestoornis, in vergelijking met normale gezonde controlepersonen. De AUC van de metabolieten LAY151 en BQS867 nam gemiddeld toe met ongeveer een factor 1,5, 3 en 7 bij patiënten met respectievelijk een milde, matige en ernstige nierfunctiestoornis. De beperkte gegevens van patiënten met end-stage renal disease (ESRD) wijzen uit dat de vildagliptineblootstelling vergelijkbaar is met die van patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. LAY151-concentraties waren ongeveer 2 tot 3 keer hoger dan bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

Vildagliptine werd door hemodialyse in beperkte mate geëlimineerd (3% in een 3-4 uur durende hemodialysesessie, die 4 uur na de dosis werd gestart).

### Ras

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

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

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

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

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

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

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

vanwege de niet-genotoxiciteit van vildagliptine en zijn belangrijkste metabooliet, het voorkomen van tumoren bij alleen één diersoort en de hoge systemische blootstellingsverhoudingen waarbij de tumoren zijn waargenomen.

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Watervrije lactose  
Microkristallijne cellulose  
Natrium zetmeelglycolaat (type A)  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

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

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ierland

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

EU/1/08/485/001-011

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2008

Datum van Laatste verlenging: 28 november 2013

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

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Lek d.d.  
Verovskova ulica 57  
Ljubljana 1526  
Slovenië

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spanje

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova ulica 57  
Ljubljana 1000  
Slovenië

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Neurenberg  
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**VOUWDOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xiliarx 50 mg tabletten  
vildagliptine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elk tablet bevat 50 mg vildagliptine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose (zie bijsluiter voor verdere informatie).

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tablet

7 tabletten  
14 tabletten  
28 tabletten  
30 tabletten  
56 tabletten  
60 tabletten  
90 tabletten  
112 tabletten  
180 tabletten  
336 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ierland

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

EU/1/08/485/001	7 tabletten
EU/1/08/485/002	14 tabletten
EU/1/08/485/003	28 tabletten
EU/1/08/485/004	30 tabletten
EU/1/08/485/005	56 tabletten
EU/1/08/485/006	60 tabletten
EU/1/08/485/007	90 tabletten
EU/1/08/485/008	112 tabletten
EU/1/08/485/009	180 tabletten
EU/1/08/485/010	336 tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xiliarx 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING (MET BLAUW KADER)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xiliarx 50 mg tabletten  
vildagliptine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elk tablet bevat 50 mg vildagliptine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose (zie bijsluiter voor verdere informatie).

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tablet

Multiverpakking: 336 (3 verpakkingen van 112) tabletten.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ierland

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

EU/1/08/485/011      336 tabletten (3 verpakkingen van 112)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xiliarx 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**INTERMEDIAIRE DOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLAUW KADER)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xiliarx 50 mg tabletten  
vildagliptine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elk tablet bevat 50 mg vildagliptine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose (zie bijsluiter voor verdere informatie).

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Tablet

112 tabletten, onderdeel van een multiverpakking. Mogen niet afzonderlijk worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ierland

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

EU/1/08/485/011      336 tabletten (3 verpakkingen van 112)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Xiliarx 50 mg

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xiliarx 50 mg tabletten  
vildagliptine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Xiliarx 50 mg tabletten** vildagliptine

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige .
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Xiliarx en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **Wat is Xiliarx en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

De werkzame stof van Xiliarx, vildagliptine, behoort tot de geneesmiddelengroep die “orale antidiabetica” wordt genoemd.

Xiliarx wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met type-2-diabetes. Het wordt gebruikt wanneer de diabetes niet door een dieet of lichaamsbeweging alleen kan worden gecontroleerd. Het helpt om de bloedglucosespiegel te controleren. Uw arts schrijft u Xiliarx voor om alleen te gebruiken of in combinatie met bepaalde andere antidiabetesgeneesmiddelen die u al gebruikt, als deze de diabetes onvoldoende onder controle weten te houden.

Type-2-diabetes ontwikkelt zich wanneer het lichaam niet voldoende insuline aanmaakt of wanneer de door het lichaam aangemaakte insuline niet zo goed werkt als deze zou moeten. Het kan ook ontstaan wanneer het lichaam te veel glucagon produceert.

Insuline is een stof die helpt de bloedglucosespiegel te verlagen, met name na het eten. Glucagon is een stof die de suikerproductie door de lever op gang brengt waardoor de bloedglucosespiegel stijgt. De alvleesklier maakt beide stoffen aan.

#### **Hoe werkt Xiliarx?**

Xiliarx werkt door de alvleesklier meer insuline en minder glucagon te laten produceren en helpt hierdoor de bloedglucosespiegel onder controle te houden. Dit geneesmiddel verlaagt de bloedglucosespiegel, wat kan helpen om complicaties van uw diabetes te voorkomen.

Ook als u nu begint met het gebruik van een geneesmiddel voor uw diabetes, is het belangrijk om het dieet of de oefeningen te blijven volgen die uw arts u aanbevolen heeft.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet innemen?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u denkt dat u allergisch bent voor vildagliptine of een van de andere stoffen van Xiliarx, neem dit geneesmiddel dan niet in en raadpleeg uw arts.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

#### **Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt**

- als u type-1-diabetes heeft (d.w.z. uw lichaam produceert geen insuline) of als u een aandoening heeft genaamd diabetische ketoacidose.
- als u een anti-diabetisch geneesmiddel bekend als sulfonylureumderivaat inneemt (uw arts kan mogelijk de dosering van het sulfonylureumderivaat verlagen indien u dit samen met Xiliarx inneemt, zodat een lage bloedglucose kan worden voorkomen [hypoglykemie]).
- als u lijdt aan een matige of ernstige nierziekte (u moet dan een lagere dosis van Xiliarx nemen).
- als u nierdialyse ondergaat.
- als u lijdt aan een leverziekte.
- als u lijdt aan hartfalen.
- als u een aandoening van de pancreas heeft of heeft gehad.

Als u voorheen vildagliptine heeft ingenomen maar de behandeling moest stoppen vanwege leverziekte, mag u dit geneesmiddel niet innemen.

Diabetische huidafwijkingen zijn een bekende complicatie van diabetes. U wordt aangeraden om de aanbevelingen voor huid- en voetverzorging op te volgen die door uw arts of verpleegkundige gegeven zijn. U wordt ook aangeraden extra aandacht te besteden aan het nieuw voorkomen van blaren of zweren tijdens gebruik van Xiliarx. Indien dit gebeurt, raadpleeg dan direct uw arts.

Er zal een onderzoek uitgevoerd worden om uw leverfunctie te bepalen voor de start van de Xiliarx-behandeling, vervolgens met een interval van drie maanden gedurende het eerste jaar, en periodiek daarna. Op die manier kunnen signalen die kunnen wijzen op toegenomen leverenzymen zo vroeg mogelijk worden opgespoord.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Xiliarx wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**

Neemt u naast Xiliarx nog andere geneesmiddelen in, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het kan zijn dat uw arts de dosis van Xiliarx wenst te wijzigen indien u andere geneesmiddelen neemt zoals:

- thiazides of andere diuretica (ook wel plaspillen genoemd)
- corticosteroiden (in het algemeen gebruikt om ontsteking te behandelen)
- schildklier-medicatie
- bepaalde geneesmiddelen met werking op het zenuwstelsel.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel inneemt.

U mag Xiliarx niet nemen tijdens uw zwangerschap.

Het is niet bekend of Xiliarx overgaat in de moedermelk. U mag Xiliarx niet gebruiken indien u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te geven.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Als u zich duizelig voelt na de inname van Xiliarx, ga dan niet autorijden en/of bedien geen machines.

### **Xiliarx bevat lactose**

Xiliarx bevat het bestanddeel lactose (melksuiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

### **Xiliarx bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Hoeveel moet u innemen en wanneer?**

Het aantal Xiliarx tabletten dat u moet innemen hangt af van uw gesteldheid. Uw arts zal u vertellen hoeveel Xiliarx tabletten u precies moet innemen. De maximale dagelijkse dosering is 100 mg.

De gebruikelijke dosering is:

- 50 mg per dag als één dosering 's morgens indien u Xiliarx gebruikt in combinatie met een ander geneesmiddel, genaamd een sulfonylureumderivaat,
- 100 mg per dag als 50 mg 's morgens en 50 mg 's avonds indien u Xiliarx alleen gebruikt, in combinatie met een ander geneesmiddel, genaamd metformine of een glitazon, met een combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat of met insuline.
- 50 mg per dag in de ochtend als u een matige of ernstige nierziekte heeft of als u wordt gedialyseerd.

### **Hoe moet u dit middel innemen?**

- Slik de tabletten met wat water door.

### **Hoelang moet u dit middel innemen?**

- U moet Xiliarx elke dag innemen zolang als uw arts u heeft voorgeschreven. Het kan zijn dat u deze behandeling langere tijd moet volgen.
- Uw arts zal regelmatig uw toestand controleren om te zien of de behandeling het gewenste effect heeft.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u te veel Xiliarx tabletten heeft ingenomen of iemand anders heeft het geneesmiddel ingenomen, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts**. Mogelijk heeft u medische zorg nodig. Als u een arts moet raadplegen of naar het ziekenhuis gaat, neem dan de verpakking van het geneesmiddel mee.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u ben vergeten een dosering in te nemen, neem deze dan in zodra u hieraan denkt. Neem de volgende dosering op het gebruikelijke tijdstip in. Als het bijna tijd is voor uw volgende dosering, sla dan de gemiste dosering over. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van Xiliarx tenzij uw arts dit aangeeft. Als u vragen heeft over hoelang u dit geneesmiddel moet innemen, raadpleeg dan uw arts.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

##### **Sommige verschijnselen hebben directe medische aandacht nodig:**

U moet stoppen met het gebruik van Xiliarx en onmiddellijk uw arts te bezoeken wanneer u de volgende bijwerkingen ervaart:

- Angioedeem (zelden: komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers): verschijnselen omvatten zwelling van het gezicht, de tong of de keel, problemen met slikken, problemen met ademen, plotseling optreden van huiduitslag of netelroos, die op een reactie kunnen duiden die “angioedeem” wordt genoemd.
- Leverziekte (hepatitis) (frequentie niet bekend): verschijnselen omvatten gele huid en ogen, misselijkheid, verlies van eetlust of donkerkleurige urine, die kunnen duiden op een leverziekte (hepatitis).
- Ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) (zelden: komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers): verschijnselen omvatten ernstige en aanhoudende pijn in de buik (maagstreek) die zou kunnen uitstralen naar uw rug alsmede misselijkheid en braken.

##### **Andere bijwerkingen**

Sommige patiënten hadden de volgende bijwerkingen bij het gebruik van Xiliarx:

- Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers): keelpijn, loopneus, koorts.
- Vaak (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers): jeukende huiduitslag, trillen, hoofdpijn, duizeligheid, spierpijn, gewrichtspijn, verstopping, gezwollen handen, enkels of voeten (oedeem), overmatig zweten, overgeven, pijn in en rond de maag (buikpijn), diarree, brandend maagzuur, misselijkheid, wazig zicht.
- Soms (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers): gewichtstoename, koude rillingen, zwakte, seksuele stoornis, lage bloedsuiker, winderigheid.
- Zelden (komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers): ontsteking van de alvleesklier.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld sinds dit product in de handel is:

- Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): lokaal vervellen of blaren, ontsteking van de bloedvaten (vasculitis) die kan leiden tot huiduitslag of puntige, platte, rode, ronde vlekken onder het huidoppervlak of blauwe plekken.

##### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### 5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en doos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of zichtbare tekenen van knoeien vertoont.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is vildagliptine.  
Elke tablet bevat 50 mg vildagliptine.
- De andere stoffen in dit middel zijn watervrije lactose, microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat (type A) en magnesiumstearaat.

### Hoe ziet Xiliarx er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

Xiliarx 50 mg zijn ronde en vlakke tabletten, wit tot lichtgeel van kleur, met de inscriptie “NVR” aan de ene zijde en “FB” aan de andere zijde.

Xiliarx 50 mg tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingen met 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 of 336 tabletten en in multiverpakkingen met 3 dozen die elk 112 tabletten bevatten.

Het kan voorkomen dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht in uw land.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ierland

### Fabrikant

Lek d.d.  
Verovskova ulica 57  
Ljubljana 1526  
Slovenië

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spanje

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova ulica 57  
Ljubljana 1000  
Slovenië

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Neurenberg  
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

### België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

### Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Laboratorios Gebro Pharma, S.A.  
Tel: +34 93 205 86 86

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Laboratório Normal – Produtos Farmacêuticos  
Lda.  
Tel. +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>