

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vildagliptin/Metformin ratiopharm 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vildagliptin/Metformin ratiopharm 50 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vildagliptin/Metformin ratiopharm 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg vildagliptiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia (vastaten 660 mg metformiinia).

Vildagliptin/Metformin ratiopharm 50 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg vildagliptiinia ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia (vastaten 780 mg metformiinia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Vildagliptin/Metformin ratiopharm 50 mg/850 mg kalvopäällysteinen tabletti

Keltainen, pitkulainen ja kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on I:n muotoinen jakouurre ja toisella puolella merkintä ”A 8”. I:n muotoinen jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin. Tabletin koko: 8,5 x 21 mm.

Vildagliptin/Metformin ratiopharm 50 mg/1 000 mg kalvopäällysteinen tabletti

Ruskehtavan keltainen, pitkulainen ja kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on I:n muotoinen jakouurre ja toisella puolella merkintä ”A 1”. I:n muotoinen jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin. Tabletin koko: 9,2 x 23 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vildagliptin/Metformin ratiopharm -tabletit on tarkoitettu käytettäväksi ruokavaliohoidon ja liikunnan lisänä parantamaan sokeritasapainoa aikuisilla, joilla on tyypin 2 diabetes mellitus:

- Potilaille, joiden hoitotasapainoa ei saa riittävästi hallintaan pelkällä metformiinihydrokloridilla
- Potilaille, jotka saavat jo vildagliptiinin ja metformiinihydrokloridin yhdistelmää erillisinä tabletteina
- Yhdessä muiden diabeteksen hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden kanssa, mukaan lukien insuliini, silloin kun näitä valmisteita käyttämällä ei saavuteta riittävää sokeritasapainoa (ks. saatavilla oleva tieto eri yhdistelmistä kohdista 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset, joiden munuaistoiminta on normaali (GFR \geq 90 ml/min)

Vildagliptin/Metformin ratiopharm -diabeteslääkeannos on räätälöitävä potilaan ajankohtaisen hoidon,

tehon ja siedettävyyden perusteella. Suurinta suositeltavaa vuorokausiannosta, 100 mg vildagliptiinia, ei kuitenkaan saa ylittää. Vildagliptin/Metformin ratiopharm -hoito voidaan aloittaa joko tablettivahvuudella 50 mg/850 mg tai 50 mg/1 000 mg kahdesti vuorokaudessa, yksi tabletti aamulla ja yksi illalla.

- Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön, vaikka käytössä on suurin siedetty annos pelkkää metformiinia:
Vildagliptin/Metformin ratiopharm -aloitusannos on 50 mg vildagliptiinia kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 100 mg) sekä entuudestaan käytössä oleva metformiiniannos.
- Potilaat, jotka käyttävät entuudestaan sekä vildagliptiinia että metformiinia erillisinä tabletteina:
Vildagliptin/Metformin ratiopharm -hoito aloitetaan entuudestaan käytössä olevia vildagliptiini- ja metformiiniannoksia vastaavilla annoksilla.
- Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön metformiinin ja sulfonyyliurean kaksoisyhdistelmähoidolla:
Vildagliptin/Metformin ratiopharm -annos on 50 mg vildagliptiinia kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 100 mg) sekä entuudestaan käytössä olevaa annosta vastaava metformiiniannos. Sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä voidaan harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi, kun Vildagliptin/Metformin ratiopharm -lääkettä käytetään yhdessä sulfonyyliurean kanssa.
- Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön insuliinin ja suurimman siedetyn metformiiniannoksen kaksoisyhdistelmähoidolla:
Vildagliptin/Metformin ratiopharm -annos on 50 mg vildagliptiinia kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 100 mg) sekä entuudestaan käytössä olevaa annosta vastaava metformiiniannos.

Vildagliptiinin ja metformiinin turvallisuutta ja tehoa kolmoishoitona yhdessä tiatsolidiinidionin kanssa ei ole vahvistettu.

Erityisryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Koska metformiini erittyy munuaisten kautta ja iäkkäillä potilailla on taipumus munuaistoiminnan heikkenemiseen, Vildagliptin/Metformin ratiopharm -lääkettä saavien iäkkäiden potilaiden munuaisten toimintaa tulisi seurata säännöllisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

GFR-arvo on arvioitava ennen metformiinia sisältävien valmisteiden käytön aloittamista ja vähintään kerran vuodessa sen jälkeen. Jos munuaisten vajaatoiminnan etenemisriski on suurentunut tai kyseessä on iäkäs potilas, munuaistoiminta on arvioitava tiheämmin, esim. 3–6 kuukauden välein.

Metformiinin enimmäisvuorokausiannos on hyvä jakaa 2–3 osa-annokseen vuorokaudessa. Jos potilaan GFR-arvo on < 60 ml/min, maitohappoasidoosin riskiä mahdollisesti suurentavat riskitekijät (ks. kohta 4.4) on käytävä läpi ennen kuin metformiinihoidon aloittamista harkitaan.

Mikäli Vildagliptin/Metformin ratiopharm -valmisteesta ei ole saatavilla asianmukaista vahvuutta, vaikuttavia aineita on käytettävä erillisinä valmisteina kiinteän yhdistelmävalmisteen sijasta.

GFR ml/min	Metformiini	Vildagliptiini
60 - 89	Enimmäisvuorokausiannos on 3 000 mg. Voidaan harkita annoksen pienentämistä suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen.	Annoksen säätäminen ei ole tarpeen.

45 - 59	Enimmäisvuorokausiannos on 2 000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	Kokonaisvuorokausiannos enintään 50 mg.
30 - 44	Enimmäisvuorokausiannos on 1 000 mg Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	
< 30	Metformiini on vasta-aiheinen.	

Maksan vajaatoiminta

Vildagliptin/Metformin ratiopharmia ei tulisi käyttää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, mukaan lukien ne potilaat, joiden alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) on ennen hoidon aloittamista 3 kertaa yli viitearvojen ylärajan (ULN, upper limit of normal) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.8).

Pediatriset potilaat

Vildagliptin/Metformin ratiopharmia käyttöä lapsille ja nuorille (< 18-vuotiaat) ei suositella. Vildagliptiinin ja metformiinihydrokloridiyhdistelmän turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten (< 18-vuotiaat) hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta

Vildagliptin/Metformin ratiopharm-lääkkeen otto ruokailun yhteydessä tai heti sen jälkeen saattaa vähentää metformiiniin liittyviä ruoansulatuselimistön oireita (ks. myös kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi)
- Diabeettinen prekooma
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min) (ks. kohta 4.4)
- Akuutit tilat, jotka voivat mahdollisesti vaikuttaa munuaistoimintaan, kuten:
 - kuivuminen,
 - vakava infektio,
 - sokki,
 - suonensisäisesti annettu jodipitoinen varjoaine (ks. kohta 4.4).
- Akuutti tai krooninen sairaus, joka voi aiheuttaa kudoshypoksiaa, kuten:
 - sydämen tai hengityselinten vajaatoiminta,
 - äskettäin sairastettu sydäninfarkti,
 - shokki.
- Maksan vajaatoiminta (ks. myös kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8)
- Akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi
- Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Vildagliptin/Metformin ratiopharm ei korvaa insuliinia tarvitsevien potilaiden insuliinihoitoa. Vildagliptin/Metformin ratiopharmia ei tulisi käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa.

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen mutta vakava metabolinen komplikaatio, jota ilmenee

useimmiten munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä tai kardiorespiratorisen sairauden tai sepsiksen yhteydessä. Munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä metformiinia kertyy elimistöön, mikä suurentaa maitohappoasidoosin riskiä.

Nestehukan (vaikea ripuli tai oksentelu, kuume tai vähentynyt nesteen saanti) yhteydessä metformiinin käyttö on tauotettava, ja on suositeltavaa ottaa yhteys terveydenhuoltohenkilöstöön.

Jos potilas saa metformiinihoitoa, munuaistoimintaa potentiaalisesti heikentävien lääkevalmisteiden (kuten verenpainelääkkeiden, diureettien ja tulehduskipulääkkeiden) käyttö on aloitettava varoen. Muita maitohappoasidoosin riskitekijöitä ovat liiallinen alkoholinkäyttö, maksan vajaatoiminta, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, ketoosi, pitkittynyt paasto ja kaikki tilat, joihin liittyy hypoksiaa, sekä maitohappoasidoosia potentiaalisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Potilaille ja/tai heidän hoitajilleen on kerrottava maitohappoasidoosin riskistä. Maitohappoasidoosin tyypillisiä ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, lihaskrampit, voimattomuus ja hypotermia. Tilan edetessä kehittyy kooma. Jos potilaalla epäillään näitä oireita, hänen on lopetettava metformiinin käyttö ja hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat veren matala pH (< 7,35), suurentunut plasman laktaattipitoisuus (> 5 mmol/l), suurentunut anionivaje ja suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhde.

Jodivarjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden intravaskulaarinen anto voi johtaa varjoainenefropatiaan, joka johtaa metformiinin kumuloitumiseen ja maitohappoasidoosin riskin suurenemiseen. Metformiinihoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.5.

Munuaisten toiminta

GFR-arvo on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen, ks. kohta 4.2. Metformiini on vasta-aiheinen potilailla, joiden GFR-arvo on < 30 ml/min, ja se on tauotettava, jos potilaalla on jokin munuaistoimintaan vaikuttava tila, ks. kohta 4.3.

Samanaikaisesti on käytettävä varoen lääkevalmisteita, jotka voivat vaikuttaa munuaistoimintaan, aiheuttaa merkittäviä hemodynaamisia muutoksia tai estää munuaiskuljetusta ja lisätä systeemistä metformiinaltistusta (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

Vildagliptin/Metformin ratiopharmia ei tulisi käyttää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, mukaan lukien ne potilaat, joiden ALAT- tai ASAT-arvo on ennen hoidon aloittamista 3 kertaa yli viitearvojen ylärajan (ks. myös kohdat 4.2, 4.3 ja 4.8).

Maksaentsyymien seuranta

Harvinaisia maksan toiminnan häiriöitä (mukaan lukien hepatiitti) on raportoitu vildagliptiinin käytön yhteydessä. Näissä tapauksissa potilaat olivat yleensä oireettomia eikä kliinisiä jälkiseurauksia ilmennyt. Maksan toimintakokeiden tulokset palautuivat normaaleiksi hoidon keskeyttämisen jälkeen. Ennen Vildagliptin/Metformin ratiopharm -hoidon aloittamista tulee ottaa maksan toimintakokeet potilaan maksan toiminnan selvittämiseksi. Maksan toimintaa tulee seurata Vildagliptin/Metformin ratiopharm -hoidon aikana kolmen kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä ajoittain sen jälkeen. Jos potilaan transaminaasiarvot suurenevat, hänen tilaansa on seurattava toisen maksan toimintakokeen avulla löydöksen varmistamiseksi ja tilaa on sen jälkeen seurattava usein tehtävillä maksan toimintakokeilla siihen saakka, kunnes poikkeavuus(det) palautuu(uvat) normaal(e)iksi. Jos potilaan ASAT- tai ALAT-arvo suurenee kolminkertaiseksi viitearvojen ylärajaan nähden tai suuremmaksi, suositellaan Vildagliptin/Metformin ratiopharm -hoidon lopettamista. Potilaiden, joille kehittyy keltaisuutta tai muita

maksan toiminnan häiriöön viittaavia merkkejä, tulee keskeyttää Vildagliptin/Metformin ratiopharm -käyttö.

Vildagliptin/Metformin ratiopharm -hoitoa ei tule aloittaa uudelleen Vildagliptin/Metformin ratiopharm -hoidon lopettamisen ja maksan toimintakokeiden tulosten normalisoitumisen jälkeen.

Ihomuutokset

Ei-kliniisissä toksisuustutkimuksissa vildagliptiinilla ilmoitettiin apinoiden raajoissa esiintyneen ihovaurioita, kuten rakkuloita ja haavaumia (ks. kohta 5.3). Vaikka iholeesioiden esiintyvyyden ei havaittu suurentuvan kliinisissä tutkimuksissa, oli tieto potilaista, joilla oli diabeettisia ihokomplikaatioita, vähäistä. Lisäksi markkinoille tulon jälkeen on raportoitu rakkulaisia ja hilseileviä iholeesioita. Sen vuoksi suositellaan diabetespotilaiden hoitoon liittyvää rutiiniluonteista ihomuutosten, kuten rakkuloiden ja haavaumien muodostumisen, seuraamista.

Akuutti haimatulehdus

Vildagliptiinihoidon on yhdistetty akuutin haimatulehduksen riski. Potilaille pitää kertoa akuutin haimatulehduksen tyypillisistä oireista.

Jos haimatulehdusta epäillään, tulee vildagliptiinin käyttö lopettaa. Vildagliptiinihoidon ei tule aloittaa uudelleen, mikäli epäily akuutista haimatulehduksesta vahvistuu. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on aikaisemmin ollut akuutti haimatulehdus.

Hypoglykemia

Sulfonyyliureoiden tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa. Potilailla, jotka saavat vildagliptiinia yhdessä sulfonyyliurean kanssa, voi olla hypoglykemiariski. Tästä syystä sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä voidaan harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi.

Leikkaushoito

Metformiinihoito on tauotettava yleisanestesiassa tai spinaali- tai epiduraalianestesiassa tehtävän leikkauksen yhteydessä. Hoito voidaan aloittaa uudelleen aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksesta tai peroraalisen ravitsemuksen aloittamisesta, mikäli munuaistoiminta on arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vildagliptiinin ja metformiinihydrokloridin kiinteällä yhdistelmällä ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Seuraavat tiedot perustuvat yksittäisistä vaikuttavista aineista saatavilla olevaan tietoon.

Vildagliptiini

Yhteisvaikutusten todennäköisyys samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden kanssa on vildagliptiinihoidossa vähäinen. Koska vildagliptiini ei ole sytokromi P (CYP) 450 -entsyymien substraatti eikä se estä eikä indusoi CYP 450 -entsyymejä, sillä ei todennäköisesti ole yhteisvaikutuksia sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat näiden entsyymien substraatteja, estäjiä tai indusioijia.

Suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden pioglitatsonin, metformiinin ja glibenklamidin yhdistelmähoidosta vildagliptiinin kanssa tehtyjen kliinisten tutkimusten tulokset eivät ole osoittaneet kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia kohderyhmässä.

Terveille koehenkilöille tehdyt digoksiini (P-glykoproteiinin substraatti) ja varfariini (CYP2C9:n substraatti) -lääkeyhteisvaikutustutkimukset eivät ole osoittaneet kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä

yhteisvaikutuksia samanaikaisen vildagliptiinin annon yhteydessä.

Lääkkeiden yhteisvaikutuksia terveissä koehenkilöissä on tutkittu amlodipiinin, ramipriilin, valsartaanin ja simvastatiinin kanssa. Näissä tutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia samanaikaisen vildagliptiinin annon yhteydessä. Tätä ei ole kuitenkaan tutkittu kohderyhmässä.

Yhdistelmähoito angiotensiiniä konvertoivan entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) kanssa
Angioedeeman riski saattaa olla suurentunut potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti ACE:n estäjiä (ks. kohta 4.8).

Tietyt lääkeaineet, kuten tiatsidit, kortikosteroidit, kilpirauhaslääkkeet ja sympatomimeetit, saattavat heikentää vildagliptiinin, kuten muidenkin suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden, hypoglykeemistä vaikutusta.

Metformiini

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Alkoholi

Alkoholi-intoksikaatioon liittyy suurentunut maitohappoasidoosin riski etenkin paaston, vahaaravitsemuksen tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

Jodivarjoaineet

Metformiinihoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

Varotoimia vaativat yhdistelmät

Jotkin lääkevalmisteet voivat huonontaa munuaistoimintaa, mikä voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Tällaisia ovat esimerkiksi tulehduskipulääkkeet, myös selektiiviset syklo-oksigenaasi [COX] II:n estäjät, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, etenkin loop-diureetit. Munuaistoiminnan tarkka seuranta on tarpeen, jos tällaisia valmisteita otetaan käyttöön tai käytetään yhdessä metformiinin kanssa.

Glukokortikoideilla, beeta-2-agonisteilla ja diureeteilla on luontainen hyperglykeeminen vaikutus. Potilaalle on kerrottava tästä ja veren glukoosipitoisuutta on seurattava useammin, erityisesti hoidon alussa. Vildagliptin/Metformin ratiopharm -lääkkeen annostusta on tarvittaessa muutettava samanaikaisen hoidon aikana ja samanaikaisen hoidon päättyessä.

Angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjät voivat pienentää veren glukoosipitoisuutta. Diabeteslääkkeen annosta pitää tarvittaessa muuttaa kyseisten hoitojen aikana ja samanaikaisen hoidon päättyessä.

Samanaikainen käyttö lääkevalmisteiden kanssa, jotka estävät metformiinin munuaiseliminaatioon osallistuvia yleisiä munuaistubulusten kuljetusmekanismeja (esim. orgaanisten kationien kuljettaja 2:n [OCT2] / monilääke- ja toksisten aineiden ekstrusion kuljettajan [MATE, multidrug and toxin extrusion transporter] estäjät kuten ranolatsiini, vandetanibi, dolutegraviiri ja simetidiini), voi lisätä systeemistä metformiinialtistusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vildagliptiinin ja metformiinihydrokloridin kiinteän yhdistelmän käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole olemassa riittävästi tietoja. Eläinkokeissa on vildagliptiinilla havaittu lisääntymistoksisuutta suurten annosten yhteydessä. Metformiinin osalta eläinkokeet eivät ole osoittaneet reproduktiivista toksisuutta.

Metformiinilla ja vildagliptiinillä tehdyissä eläinkokeissa ei ole ilmennyt todisteita teratogeenisistä vaikutuksista. Sen sijaan sikiötoksisia vaikutuksia on ilmennyt emoilte toksisilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Vildagliptin/Metformin ratiopharmia ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Olemassa olevat tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet metformiinin ja vildagliptiinin erittyvän rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö vildagliptiini ihmisen rintamaitoon, mutta metformiini erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä määrinä. Sekä metformiiniin liittyvän vastasyntyneen hypoglykemian mahdollisen riskin että vildagliptiinista puuttuvien, ihmisiin liittyvien tietojen vuoksi Vildagliptin/Metformin ratiopharmia ei saa käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Vildagliptiinin ja metformiinihydrokloridin kiinteällä yhdistelmällä ei ole tehty tutkimuksia lääkkeen vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaiden, joilla ilmenee haittavaikutuksena heitehuimausta, on vältettävä ajamista ja koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Turvallisuustiedot ovat peräisin 6 197 potilaasta, jotka osallistuivat vildagliptiinin ja metformiinin yhdistelmää koskeviin satunnaistettuihin ja lumelääkekontrolloituihin tutkimuksiin. Näistä potilaista 3 698 sai vildagliptiinin ja metformiinin yhdistelmää ja 2 499 lumelääkettä yhdessä metformiinin kanssa.

Vildagliptiinin ja metformiinin kiinteällä yhdistelmällä ei ole tehty kliinisiä hoitotutkimuksia. Bioekvivalenssi kiinteän yhdistelmän ja samaan aikaan annettujen erillisten vildagliptiini- ja metformiiniainemien välillä on kuitenkin osoitettu (ks. kohta 5.2).

Suurin osa ilmenneistä haittavaikutuksista oli lieviä ja ohimeneviä eivätkä ne vaatineet hoidon keskeyttämistä. Haittavaikutusten ja iän, rodun, altistuksen keston tai vuorokausiannoksen välillä ei havaittu yhteyttä. Vildagliptiiniin liittyy haimatulehduksen riski. Maitohappoasidoosia on raportoitu metformiinin käytön jälkeen etenkin munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla (ks. kohta 4.4)

Haittavaikutustaulukko

Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa vildagliptiinia monoterapiana tai lisälääkkeenä saaneilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa elinjärjestelmittäin ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset esitetään kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat vildagliptiinia ja metformiinia (joko erillisinä lääkevalmisteina tai yhdistelmävalmisteena) tai vildagliptiinia ja metformiinia yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, tai jotka ovat käyttäneet näitä lääkkeitä vildagliptiinin ja metformiinin markkinoille tulon jälkeen

Elinjärjestelmä - hättavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	
Ylähengitystieinfektiot	Yleinen
Nasofaryngiitti	Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hypoglykemia	Melko harvinainen
Ruokahaluttomuus	Melko harvinainen
B12-vitamiinin imeytymisen heikentyminen ja maitohappoasidoosi	Hyvin harvinainen*
Hermosto	
Huimaus	Yleinen
Päänsärky	Yleinen
Vapina	Yleinen
Metallimaku suussa	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	
Oksentelu	Yleinen
Ripuli	Yleinen
Pahoinvointi	Yleinen
Ruokatorven refluksitauti	Yleinen
Ilmavaivat	Yleinen
Ummetus	Yleinen
Vatsakivut, mukaan lukien ylävatsakivut	Yleinen
Haimatulehdus	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	
Hepatiitti	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	
Liikahikoilu	Yleinen
Kutina	Yleinen
Ihottuma	Yleinen
Dermatiitti	Yleinen
Eryteema	Melko harvinainen
Urtikaria	Melko harvinainen
Hilseilevät ja rakkulaiset ihovauriot, mukaan lukien rakkulainen pemfigoidi	Yleisyys tuntematon†
Ihovaskuliitti	Yleisyys tuntematon†
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Nivelkivut	Yleinen
Lihaskivut	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat hättat	
Voimattomuus	Yleinen
Uupumus	Melko harvinainen
Vilunväreet	Melko harvinainen
Perifeerinen edeema	Melko harvinainen
Tutkimukset	
Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset	Melko harvinainen
* Raportoitu metformiininoterapiaa saaneilla potilailla, mutta ei havaittu vildagliptiinin ja metformiinin kiinteää yhdistelmää saaneilla potilailla. Lisätiedot, ks. metformiinin valmistusta koskeva valmisteyhteenveto.	
† Perustuen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen	

Tiettyjen hättavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Vildagliptiini

Maksan vajaatoiminta

Harvinaisia maksan toiminnan häiriöitä (mukaan lukien hepatiitti) on raportoitu vildagliptiinin käytön yhteydessä. Näissä tapauksissa potilaat olivat yleensä oireettomia eikä kliinisiä jälkiseurauksia ilmennyt. Maksan toiminta palautui normaaliksi hoidon keskeyttämisen jälkeen. ALAT- tai ASAT-arvojen suurenemista vähintään kolme kertaa yli viitearvojen ylärajan (suurentuneet arvot vähintään kahdella peräkkäisellä mittauskerralla tai viimeisellä hoidon aikaisella tutkimuskäynnillä tehdyn määrittelyn yhteydessä) ilmeni enintään 24 viikkoa kestäneissä kontrolloiduissa monoterapia- ja lisälääkitystutkimuksissa 0,2 %:lla vildagliptiinia 50 mg kerran vuorokaudessa saaneista, 0,3 %:lla vildagliptiinia 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 0,2 %:lla vertailuvalmisteita saaneista. Nämä transaminaasiarvojen nousut eivät yleensä aiheuttaneet oireita, eivätkä ne olleet luonteeltaan eteneviä. Niihin ei myöskään liittynyt kolestaasia eikä keltaisuutta.

Angioedeema

Angioedeemaa on ilmoitettu vildagliptiinin käytön yhteydessä harvinaisina tapauksina yhtä harvoin kuin verrokeilla. Tapauksia ilmoitettiin useammin, kun vildagliptiinia annettiin yhdistelmänä ACE:n estäjän kanssa. Suurin osa tapauksista oli vaikeusasteeltaan lieviä ja ne hävisivät, kun vildagliptiinihoitoa jatkettiin.

Hypoglykemia

Hypoglykemia oli melko harvinaista, kun vildagliptiinia (0,4 %) käytettiin monoterapiana vertailuvalmistekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa aktiivisen vertailuvalmisteen tai lumelääkkeen kanssa (0,2 %). Vaikeita tai vakavia hypoglykemia tapauksia ei raportoitu. Kun vildagliptiinia käytettiin lisälääkityksenä metformiinin kanssa, hypoglykemiaa ilmeni 1 %:lla vildagliptiinia saaneista potilaista ja 0,4 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Kun pioglitatsoni lisättiin, hypoglykemiaa ilmeni 0,6 %:lla vildagliptiinia saaneista potilaista ja 1,9 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Kun sulfonyyliurea lisättiin, hypoglykemiaa ilmeni 1,2 %:lla vildagliptiinia saaneista potilaista ja 0,6 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Kun sulfonyyliurea ja metformiini lisättiin, hypoglykemiaa ilmeni 5,1 %:lla vildagliptiinia saaneista potilaista ja 1,9 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Potilailla, jotka ottivat vildagliptiinia yhdessä insuliinin kanssa, hypoglykemian esiintyvyys oli 14 % vildagliptiinia saaneilla ja 16 % lumelääkettä saaneilla.

Metformiini

Vähentynyt B12-vitamiinin imeytyminen

Potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista metformiinihoitoa on hyvin harvoin todettu vähentynyttä B12-vitamiinin imeytymistä ja alentunutta pitoisuutta seerumissa. Jos potilaalla esiintyy megaloblastista anemiaa, tulee tämä vaikutus ottaa huomioon taudin alkuperää selvitettyä.

Maksan toiminta

Yksittäisiä maksan toimintakoeepoikkeamia tai hepatiittitapauksia, jotka ovat korjaantuneet metformiinihoidon keskeyttämisen jälkeen, on raportoitu.

Ruoansulatuselimistöön liittyvät häiriöt

Ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia esiintyy useimmin hoidon alkuvaiheessa ja useammassa tapauksessa ne häviävät itsestään. Näiden oireiden välttämiseksi suositellaan, että metformiini otetaan kahtena päiväannoksena aterioiden aikana tai niiden jälkeen. Myös annoksen suurentaminen hitaasti voi parantaa mahasuolikanavan sietokykyä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Vildagliptiinin ja metformiinihydrokloridin kiinteän yhdistelmän yliannostuksesta ei ole olemassa tietoja.

Vildagliptiini

Tiedot vildagliptiiniyliannostuksesta ovat vähäiset.

Oireet

Tiedot vildagliptiiniyliannostuksen todennäköisistä oireista on saatu terveille koehenkilöille tehdystä, annoksen suurentamista selvittäneestä siedettävyystutkimuksesta, joissa koehenkilöille annettiin vildagliptiinia 10 vuorokauden ajan. 400 mg:n annoksella kolmelle koehenkilölle ilmaantui lihaskipua ja yksittäisissä tapauksissa lieviä ja ohimeneviä tuntoharhoja, kuumetta, turvotusta sekä ohimenevää veren lipaasiarvojen suurenemista. 600 mg:n annoksella yhdelle potilaalle ilmaantui käsien ja jalkojen turvotusta sekä kreatiinifosfokinaasi- ja ASAT-entsyymien, C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ja myoglobiiniarvojen suurenemista. Kolmelle muulle potilaalle ilmaantui jalkojen turvotusta, joista kahdessa tapauksessa esiintyi myös tuntoharhoja. Kaikki oireet ja laboratorioarvojen poikkeavuudet hävisivät ilman hoitoa tutkimuslääkityksen lopettamisen jälkeen.

Metformiini

Suuri metformiinin yliannos (tai samanaikainen maitohappoasidoosin riski) voi johtaa maitohappoasidoosiin, joka on lääketieteellinen hätätapaus ja vaatii sairaalahoitoa.

Hoito

Hemodialyysi on tehokkain tapa poistaa elimistöstä metformiini. Vildagliptiinia ei kuitenkaan voida poistaa verestä hemodialyysillä, vaikka sen pääasiallinen hydrolyysimetaboliitti (LAY 151) voidaan. Elintoimintoja tukevaa hoitoa suositellaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC- koodi: A10BD08

Vaikutusmekanismi

Vildagliptin/Metformin ratiopharmissa on yhdistetty kaksi diabeteslääkettä, joiden vaikutusmekanismit vahvistavat toisiaan hoidettaessa tyypin 2 diabetespotilaiden sokeritasapainoa: vildagliptiini, joka kuuluu saarekesolujen toimintaa tehostavien lääkeaineiden ryhmään ja metformiinihydrokloridi, joka kuuluu biguanideihin.

Vildagliptiini, joka kuuluu saarekesolujen toimintaa tehostavien lääkeaineiden ryhmään, on dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4) voimakas ja selektiivinen estäjä. Metformiini taas vähentää endogeenistä sokerintuotantoa maksassa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vildagliptiini

Vildagliptiini vaikuttaa pääasiassa estämällä DPP-4:ää. DPP-4 on entsyymi, joka vastaa inkretiinihormonien, GLP-1 (glukagonin kaltainen peptidi-1) ja GIP (glukoosiriippuvainen insulinoerooppinen polypeptidi), hajoamisesta.

Vildagliptiinin anto johtaa DPP-4:n toiminnan nopeaan ja täydelliseen estymiseen, mikä johtaa endogeenisten inkretiinihormonien GLP-1 ja GIP, pitoisuuksien suurenemiseen sekä paastotilassa että ruokailun jälkeen.

Vildagliptiini parantaa beetasolujen herkkyyttä glukoosille suurentamalla sisäsyntyisten inkretiinihormonien pitoisuuksia, mikä johtaa glukoosista riippuvaisen insuliinin erityksen paranemiseen. Vuorokausiannoksina 50–100 mg tyypin 2 diabetesta sairastaville annettu vildagliptiinihoito paransi huomattavasti beetasolujen toimintaa osoittavia markkereita, kuten HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), proinsuliinin ja insuliinin suhdetta sekä lyhyin väliajoin otettuihin näytteisiin perustuvan ateriarasituskokeen beetasolujen reaktioherkkyysmittareita. Vildagliptiini ei stimuloi diabetesta sairastamattomien (normaali sokeritasapaino) insuliinin eritystä eikä pienennä glukoosipitoisuutta.

Vildagliptiini parantaa myös alfasolujen herkkyyttä glukoosille suurentamalla endogeenisen GLP-1:n pitoisuutta, mikä johtaa glukoositason kannalta tarkoituksenmukaisempaan glukagonin eritykseen.

Inkretiinihormonipitoisuuksien suurenemisen aiheuttama insuliini/glukagoni -suhteen kasvun voimistuminen hyperglykemian aikana johtaa maksan glukoosituotannon vähenemiseen paastotilassa ja ruokailun jälkeen, mikä puolestaan johtaa sokeripitoisuuden pienemiseen.

Suurentuneen GLP-1-pitoisuuden tiedetään hidastavan mahalaukun tyhjenemistä, mutta tällaista ei havaittu vildagliptiinihoidon yhteydessä.

Metformiini

Metformiini on biguanidiryhmään kuuluva antihyperglykeeminen aine, joka alentaa plasman glukoosipitoisuutta sekä aterioiden välillä että niiden jälkeen. Se ei kiihdytä insuliinin eritystä, eikä siten aiheuta hypoglykemiaa eikä lisääntyntä painon nousua.

Metformiini voi alentaa glukoosipitoisuutta kolmella tavalla:

- alentamalla maksan glukoosituotantoa estäen glukoneogeneesia ja glykogenolyysiä;
- lisäämällä hieman insuliiniherkkyyttä lihaksissa, parantamalla perifeeristä glukoosin solunottoa ja käyttöä;
- hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistossa.

Metformiini kiihdyttää solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasiin ja lisäämällä erityisten glukoosin kuljettajaproteiinien (GLUT-1 ja GLUT-4) kuljetuskapasiteettia.

Metformiinilla on edullinen vaikutus ihmisen rasva-aineenvaihduntaan riippumatta sen vaikutuksesta kohonneeseen verensokeripitoisuuteen. Tämä on osoitettu terapeuttisilla annoksilla kontrolloiduissa keskipitkä- ja pitkäkestoissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini alentaa seerumin kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuutta.

Satunnaistettu seuranta tutkimus (UKPDS) (UK Prospective Diabetes Study) on osoittanut intensiivisen verensokeripitoisuuden kontrollin pitkäaikaishyödyt tyypin 2 diabeteksessa aikuisille. Tulokset osoittivat, että ylipainoisten, metformiinilla hoidettujen potilaiden, joilla pelkkä ruokavalihoito oli epäonnistunut:

- minkä tahansa diabetekseen liittyvän komplikaation absoluuttinen riski väheni merkittävästi metformiiniryhmässä (29,8 tapausta/1 000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapausta/1 000 potilasvuotta), $p = 0,0023$ sekä yhdistettyyn sulfonyyliurea ja insuliinimonoterapiaryhmään verrattuna (40,1 tapausta/1 000 potilasvuotta), $p = 0,0034$;
- diabetekseen liittyvän kuolleisuuden absoluuttinen riski väheni merkittävästi: metformiiniryhmä 7,5 tapausta/1 000 potilasvuotta ja pelkkää ruokavaliota noudattaneiden

- ryhmä 12,7 tapausta/1 000 potilasvuotta, $p = 0,017$;
- kokonaiskuolleisuuden absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiini-ryhmä 13,5 tapausta/1 000 potilasvuotta verrattuna pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmään 20,6 tapausta/1 000 potilasvuotta ($p = 0,011$) sekä yhdistettyyn sulfonyyliurea ja insuliinimonoterapiaryhmään verrattuna 18,9 tapausta/1 000 potilasvuotta ($p = 0,021$);
- sydäninfarktitaapusten absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiini-ryhmässä 11 tapausta/1 000 potilasvuotta, pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä 18 tapausta/1 000 potilasvuotta, ($p = 0,01$).

Kliininen teho ja turvallisuus

Niiden potilaiden hoidon tehostaminen vildagliptiinillä, jotka eivät olleet tyydyttävässä hoitotasapainossa metformiinimonoterapialla, johti 6 kuukauden hoidon jälkeen tilastollisesti merkitseviin HbA_{1c}-arvojen laskuihin verrattuna lumelääkkeeseen (ryhmien väliset erot verrattuna lumelääkkeeseen -0,7 % 50 mg:n vildagliptiini-annoksella ja -1,1 % 100 mg:n vildagliptiini-annoksella). Tilastollisesti merkitsevästi suurempi osa potilaista saavutti $\geq 0,7$ % HbA_{1c}-arvojen laskun lähtötalanteesta molemmissa vildagliptiini plus metformiini -ryhmissä (50 mg:n annoksella 46 % potilaista ja 100 mg:n annoksella 60 % potilaista) kuin metformiini plus lumelääke -ryhmässä (20 % potilaista).

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, jotka eivät olleet saavuttaneet riittävää hoitovastetta metformiinilla (keskimääräinen vuorokausiannos: 2 020 mg), verrattiin vildagliptiinia (50 mg kahdesti vuorokaudessa) pioglitatsoniin (30 mg kerran vuorokaudessa). Keskimääräinen HbA_{1c}-arvon lasku 8,4 %:n lähtötasosta oli vildagliptiinia metformiinin lisäksi saaneilla -0,9 % ja pioglitatsonia metformiinin lisäksi saaneilla -1,0 %. Pioglitatsonia metformiinin lisäksi saaneiden potilaiden paino nousi keskimäärin 1,9 kg, kun vildagliptiinia metformiinin lisäksi saaneiden potilaiden paino nousi 0,3 kg.

Kaksi vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joka tehtiin metformiinilla hoidetuille potilaille (keskimääräinen vuorokausiannos: 1 894 mg), vildagliptiinia (50 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin glimepiridiin (ad 6 mg/vrk – keskimääräinen annos 2 vuoden kohdalla: 4,6 mg). Yhden vuoden kuluttua keskimääräinen HbA_{1c}-arvon lasku lähtötason keskimääräisestä HbA_{1c}-arvosta 7,3 % oli -0,4 % vildagliptiinia metformiinin lisäksi saaneilla ja -0,5 % glimepiridiä metformiinin lisäksi saaneilla. Muutos painossa oli vildagliptiini-ryhmässä -0,2 kg ja glimepiridi-ryhmässä +1,6 kg. Hypoglykemian esiintyvyys oli merkitsevästi alhaisempi vildagliptiini-ryhmässä (1,7 %) kuin glimepiridi-ryhmässä (16,2 %). Tutkimuksen päättyessä (2 vuotta) HbA_{1c}-arvo oli lähtötason mukainen molemmissa hoitoryhmissä ja erot painonmuutoksen sekä hypoglykemioiden suhteen säilyivät.

52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa vildagliptiinia (annoksella 50 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin gliklatsidiin (keskimääräinen vuorokausiannos: 229,5 mg) sellaisten potilaiden hoidossa, jotka eivät olleet saavuttaneet riittävää hoitovastetta metformiinilla (metformiiniannos lähtötasossa 1 928 mg/vrk). Yhden vuoden kuluttua keskimääräinen HbA_{1c}-arvon lasku oli -0,81 % metformiinin lisäksi vildagliptiinia saaneiden potilaiden ryhmässä (keskimääräinen HbA_{1c}-arvo lähtötasossa: 8,4 %) ja -0,85 % metformiinin lisäksi gliklatsidia saaneiden ryhmässä (keskimääräinen HbA_{1c}-arvo lähtötasossa: 8,5 %). Tutkimuksessa saavutettiin tilastollinen samanarvoisuus (non-inferiority) (95 %:n luottamusväli -0,11 – 0,20). Vildagliptiini-ryhmässä painonmuutos oli +0,1 kg verrattuna +1,4 kg:n painon nousuun gliklatsidi-ryhmässä.

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, jotka eivät aiemmin olleet saaneet lääkettä, arvioitiin vildagliptiinin ja metformiinin kiinteän yhdistelmäannoksen (annos nostettiin asteittain kahdesti vuorokaudessa annosteltavaan annokseen 50 mg/500 mg tai 50 mg/1 000 mg) tehoa aloitushoitona. Yhdistelmäannos vildagliptiini 50 mg / metformiini 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa laski HbA_{1c}-arvoa -1,82 %, yhdistelmäannos vildagliptiini 50 mg / metformiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa laski HbA_{1c}-arvoa -1,61 %, metformiini 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa -1,36 % ja vildagliptiini 50 mg kahdesti vuorokaudessa -1,09 %, kun lähtötason keskimääräinen HbA_{1c}-arvo oli 8,6 %. Potilailla, joiden HbA_{1c}-lähtötasot olivat $\geq 10,0$ %, HbA_{1c}-arvon laskut olivat vielä suurempia.

Vildagliptiinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa), metformiinin ($\geq 1 500$ mg/vrk) ja glimepiridin

(≥ 4 mg/vrk) yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 318 potilaalla 24 viikon pituisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Vildagliptiinin, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmä pienensi HbA_{1c}-arvoa merkitsevästi verrattuna lumelääkkeen, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmään. Lumehoitoon verrattuna HbA_{1c}-arvo pieneni keskimäärin 0,76 % lähtötilanteen HbA_{1c}-keskiarvosta 8,8 %.

Tyypin 2 diabetespotilaille tehdyssä viiden vuoden pituisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (VERIFY) verrattiin vaikutusta potilailla, joilla oli äskettäin todettu tyypin 2 diabetes ja jotka saivat vildagliptiinia ja metformiinia sisältävää varhaista yhdistelmähoitoa (N = 998) tai alkuvaiheen tavanomaista metformiininoterapiaa ja sen jälkeistä yhdistelmähoitoa vildagliptiinin kanssa (sekventiaalisen hoidon ryhmä) (N = 1 003). Yhdistelmähoito (vildagliptiini 50 mg kahdesti vuorokaudessa + metformiini) pienensi vahvistettuun ensimmäisen hoidon epäonnistumiseen (HbA_{1c}-arvo ≥ 7 %) kuluneen ajan suhteellista riskiä tilastollisesti merkitsevästi ja kliinisesti merkittävästi metformiininoterapiaan verrattuna 5 tutkimusvuoden aikana tyypin 2 diabetespotilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa (riskitehyyssuhde [95 % lv]: 0,51 [0,45; 0,58]; $p < 0,001$). Ensimmäisen hoidon epäonnistumisen (HbA_{1c}-arvo ≥ 7 %) ilmaantuvuus oli 429 (43,6 %) potilasta yhdistelmähoitoon ryhmässä ja 614 (62,1 %) potilasta sekventiaalisen hoidon ryhmässä.

24 viikon pituiseen, satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun tutkimukseen osallistui 449 potilasta. Tutkimuksessa arvioitiin vildagliptiinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa) ja vakaa-annoksen perus- tai sekoiteinsuliinin yhdistelmän (keskimääräinen vuorokausiannos 41 yksikköä) tehoa ja turvallisuutta samanaikaisesti käytettävän metformiinin kanssa (n = 276) tai ilman samanaikaisesti käytettävää metformiinia (n = 173). Vildagliptiinin ja insuliinin yhdistelmä pienensi HbA_{1c}-arvoa merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen. Lumehoitoon verrattuna HbA_{1c}-arvo pieneni koko populaatiossa keskimäärin 0,72 % lähtötilanteen HbA_{1c}-keskiarvosta 8,8 %. Insuliinia ja metformiinia samanaikaisesti saaneessa alaryhmässä HbA_{1c}-arvo pieneni keskimäärin 0,63 % ja pelkkää insuliinia saaneessa alaryhmässä 0,84 % lumelääkehoitoon verrattuna. Hypoglykemian ilmaantuvuus koko populaatiossa oli vildagliptiiniryhmässä 8,4 % ja lumelääkeryhmässä 7,2 %. Vildagliptiinia saaneilla potilailla ei esiintynyt painonnousua (+0,2 kg). Lumelääkettä saaneilla esiintyi painonlaskua (-0,7 kg).

Toiseen 24 viikon pituiseen tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli pidemmälle edennyt tyypin 2 diabetes ja joiden hoitotasapaino oli riittämätön, kun käytössä oli insuliini (lyhytvaikutteinen ja pidempivaikutteinen, keskimääräinen insuliiniannos 80 ky/vrk). Kun vildagliptiini (50 mg kahdesti vuorokaudessa) lisättiin insuliinihoitoon, HbA_{1c}-arvo pieneni keskimäärin tilastollisesti merkitsevästi enemmän (0,5 %) kuin lumelääkkeen ja insuliinin yhdistelmää käytettäessä (0,2 %). Hypoglykemian ilmaantuvuus oli vähäisempää vildagliptiiniryhmässä (22,9 %) kuin lumelääkeryhmässä (29,6 %).

Sydän- ja verisuonitapahtumien riski

Meta-analyysissä, jossa riippumattomasti ja prospektiivisesti todennettuja sydän- ja verisuonitapahtumia tarkasteltiin 37:ssä osin yli 2 vuotta kestäneissä faasi III ja IV kliinisissä tutkimuksissa koskien monoterapiaa ja yhdistelmähoitoa (keskimääräinen altistuminen vildagliptiinille oli 50 viikkoa ja verrokkivalmisteille 49 viikkoa), vildagliptiinahoitoon ei liittynyt suurentunutta sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä verrattuna vertailuhoitoihin. Yhdistetty päätetapahtuma, todennetut ja merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat (MACE, major adverse cardiovascular events) mukaanlukien akuutti sydäninfarkti, aivohalvaus tai kardiovaskulaarinen kuolema, oli samanlainen vildagliptiinilla ja yhdistetyillä aktiivi- ja lumelääkeverrokeilla [Mantel–Haenszel riskisuhde (M-H RR) 0,82 (95 % luottamusväli 0,61 - 1,11)]. Merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumia ilmeni 83 potilaalla 9 599:stä vildagliptiinilla hoidetusta potilaasta (0,86 %) ja 85 potilaalla 7 102:sta (1,20 %) verrokkilääkkeellä hoidetusta potilaasta. Arvioitaessa kutakin MACE-osatekijää erikseen ei havaittu yhdelläkään niistä lisääntynyttä riskiä (samanlainen M-H RR). Vahvistettuja sydämen vajaatoimintatapauksia, mukaan luettuna sairaalahoitoa vaatineet sydämen vajaatoimintatapahtumat ja uudet sydämen vajaatoimintatapaukset, raportoitiin 41:llä (0,43 %) vildagliptiinilla hoidetulla potilaalla ja 32:lla (0,45 %) verrokkilääkkeellä hoidetulla potilaalla, joilla M-H RR oli 1,08 (95 % luottamusväli 0,68 - 1,70).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset vildagliptiinin ja metformiinin yhdistelmän käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa tyypin 2 diabetes mellituksessa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Vildagliptiinin ja metformiinihydrokloridin kiinteät yhdistelmät

Imeytyminen

Vildagliptiinin ja metformiinihydrokloridin kiinteän yhdistelmän bioekvivalenssi on osoitettu kolmella annosvavuudella (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg ja 50 mg/1 000 mg) vildagliptiini- ja metformiinihydrokloriditablettien vastaaviin vapaisiin yhdistelmiin verrattuna.

Ruoka ei vaikuta vildagliptiinin imeytymisen määrään eikä nopeuteen vildagliptiinin ja metformiinihydrokloridin kiinteästä yhdistelmästä. Metformiinin imeytymisen nopeus ja määrä 50 mg vildagliptiinia ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia sisältävistä kiinteän yhdistelmän tableteista pieniä, kun tabletit annettiin ruokailun yhteydessä, mikä näkyi C_{\max} -arvon pienenemisenä 26 %:lla, AUC-arvon pienenemisenä 7 %:lla sekä T_{\max} -arvon pidentymisenä 2,0 tunnista 4,0 tuntiin.

Seuraavat tiedot kuvastavat Vildagliptin/Metformin ratiopharm -tablettien kummankin vaikuttavan aineen farmakokineettisiä ominaisuuksia.

Vildagliptiini

Imeytyminen

Paastotilassa suun kautta annettu vildagliptiini imeytyy nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa havaitaan 1,7 tunnin kuluttua. Ruoka viivästyttää huippupitoisuuden saavuttamista hieman 2,5 tuntiin, mutta ei muuta kokonaisaltistusta (AUC). Vildagliptiinin anto ruoan yhteydessä johti huippupitoisuuden (C_{\max}) pienenemiseen (19 %) verrattuna antoon paastotilassa. Muutoksen suuruus ei kuitenkaan ole kliinisesti merkittävä, joten vildagliptiinin voi ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Absoluuttinen hyötyosuus on 85 %.

Jakautuminen

Vildagliptiini sitoutuu plasman proteiineihin vain vähän (9,3 %), ja se jakautuu tasaisesti plasmassa ja veren punasoluihin. Laskimoon annetun vildagliptiinin keskimääräinen jakautumistilavuus on vakaassa tilassa (V_{ss}) 71 litraa, mikä viittaa ekstravaskulaariseen jakautumiseen.

Biotransformaatio

Metabolioita on ihmisessä vildagliptiinin pääasiallinen eliminaatioreitti ja sen osuus eliminaatiosta on 69 % annoksesta. Pääasiallinen metaboliitti (LAY 151, 57 % annoksesta) on farmakologisesti inaktiivinen ja syano-osan hydrolyysituote. Seuraavaksi merkittävin on amidihydrolyysituote (4 % annoksesta). DPP-4 osallistuu osittain vildagliptiinin hydrolyysiin *in vivo* -tutkimuksen perusteella, jossa käytettiin rottia, joilla oli DPP-4:n puutos. Vildagliptiini ei metaboloidu mitattavissa määrin CYP 450-entsyymien kautta. Sen vuoksi CYP 450 -estäjien ja/tai -induktoreiden ei odoteta vaikuttavan vildagliptiinin metaboliseen puhdistumaan. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, ettei vildagliptiini estä/indusoi CYP 450-entsyymejä. Vildagliptiini ei sen vuoksi todennäköisesti vaikuta CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eikä CYP 3A4/5 -entsyymien kautta metaboloituvien, samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden metaboliseen puhdistumaan.

Eliminaatio

Niellystä [^{14}C]-leimatusta vildagliptiinista noin 85 % erittyi virtsaan ja 15 % ulosteisiin. Muuttumattomana virtsaan erittyneen vildagliptiinin osuus oli 23 % niellystä annoksesta. Kun vildagliptiinia annettiin terveille koehenkilöille laskimoon, vildagliptiinin kokonaispuhdistuma plasmasta oli 41 l/h ja munuaispuhdistuma 13 l/h. Laskimoon annetun vildagliptiinin eliminaation keskimääräinen

puoliintumisaika on noin 2 tuntia ja suun kautta annetun noin 3 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Vildagliptiinin huippupitoisuus (C_{max}) ja pitoisuus/aika -kuvaajan alle jäävä pinta-ala (altistus, AUC) suurenevät terapeuttisilla annoksilla suunnilleen samana pysyvässä suhteessa annokseen.

Ominaisuudet eri potilasryhmissä

Sukupuoli: Vildagliptiinin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja terveiden, erikäisten ja erilaisen painoindeksin omaavien mies- ja naiskoehenkilöiden välillä. Sukupuoli ei vaikuta vildagliptiinin aikaansaamaan DPP-4:n estymiseen.

Ikä: Terveiden, iäkkäiden koehenkilöiden (≥ 70 -vuotiaita) altistus vildagliptiinille (100 mg kerran vuorokaudessa) oli 32 % suurempi kuin nuorten, ja huippupitoisuus plasmassa suureni 18 % verrattuna nuoriin, terveisiin koehenkilöihin (18–40-vuotiaisiin). Näiden muutosten ei kuitenkaan katsota olevan kliinisesti merkityksellisiä. Ikä ei vaikuta vildagliptiinin aikaansaamaan DPP-4:n estymiseen.

Maksan vajaatoiminta: Vildagliptiinialtistuksessa ei ollut kliinisesti merkitseviä muutoksia (korkeintaan ~30 %) lievää, keskivaiketta tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh A-C) sairastavilla koehenkilöillä.

Munuaisten vajaatoiminta: Lievää, keskivaiketta tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien systeeminen vildagliptiinialtistus suureni (C_{max} : 8–66 %, AUC: 32–134 %) ja elimistön kokonaispuhdistuma väheni verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

Etniset ryhmät: Saatavissa olevat vähäiset tiedot viittaavat siihen, että rodulla ei ole merkittävää vaikutusta vildagliptiinin farmakokinetiikkaan.

Metformiini

Imeytyminen

Metformiiniannoksen nielemisen jälkeen huippupitoisuus (C_{max}) saavutetaan noin 2,5 tunnissa. Absoluuttinen hyötöosuus 500 mg:n metformiinitabletista on terveissä henkilöissä noin 50–60 %. Niellystä annoksesta ulosteisiin päätyi imeytymättömänä n. 20–30 %.

Niellyn metformiinin imeytyminen on epätäydellistä ja saturoituvaa. Metformiinin imeytymisen farmakokinetiikan arvellaan olevan epälineaarista. Tavallisilla metformiiniannoksilla ja antoväleillä saavutetaan plasman vakaan tilan pitoisuus 24–48 tunnin kuluttua ja pitoisuudet ovat yleensä alle 1 mikrog/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa metformiinin huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) eivät ylittäneet edes maksimiannoksilla arvoa 4 mikrog/ml.

Ruoka hieman vähentää ja hidastaa metformiinin imeytymistä. 850 mg:n annoksesta havaittiin 40 % pienempi huippupitoisuus plasmassa, 25 %:in lasku AUC-arvossa ja 35 minuuttia pidempi aika huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa verrattuna paaston yhteydessä saatuihin arvoihin. Näiden arvojen pienenemisen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Jakautuminen

Plasman proteiineihin sitoutuminen on merkityksetöntä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Keskimääräinen jakautumistilavuus (V_d) asetui välille 63–276 litraa.

Biotransformaatio

Metformiini erittyi muuttumattomana virtsaan. Ihmisestä ei ole havaittu metaboliitteja.

Eliminaatio

Metformiini eliminoituu munuaisten kautta. Metformiinin munuaispuhdistuma on > 400 ml/min, mikä viittaa siihen, että metformiini eliminoituu munuaiskerästen suodatuksen ja tiehyterityksen kautta. Niellyn lääkkeen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6,5 tuntia. Kun munuaisten toiminta on

heikentynyt, puhdistuma vähenee suhteessa kreatiniinipuhdistumaan ja siten eliminaation puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa suurentuneisiin metformiinipitoisuuksiin plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vildagliptiinin ja metformiinihydrokloridin vaikuttavien aineiden yhdistelmällä on tehty 13 viikkoon asti kestäneitä eläinkokeita. Uusia, yhdistelmään liittyviä toksisia vaikutuksia ei havaittu. Seuraavat tiedot kuvaavat vildagliptiinillä tai metformiinilla erikseen tehtyjen tutkimusten löydöksiä.

Vildagliptiini

Koirilla havaittiin sydämensisäisten impulssien johtumisen viivästyistä vaikutuksettoman annoksen ollessa 15 mg/kg (7-kertainen ihmisen altistukseen nähden $C_{max:n}$ perusteella).

Hiirillä ja rotilla havaittiin alveolaaristen vaahtomaisten makrofagien kertymistä keuhkoihin. Vaikutukseton annos rotille oli 25 mg/kg (5-kertainen ihmisen annostukseen nähden AUC-arvon perusteella) ja hiirille 750 mg/kg (142-kertainen ihmisen altistukseen nähden).

Koirilla havaittiin ruoansulatuselimistön oireita, etenkin ulosteiden pehmenemistä, limaisia ulosteita, ripulia ja suurempien annosten yhteydessä verta ulosteissa. Vaikutuksetonta annosta ei tutkittu.

Vildagliptiini ei ollut mutageeninen tavanomaisissa genotoksisuutta selvittäneissä *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa.

Hedelmällisyyttä ja alkion varhaisvaiheen kehitystä selvittäneissä rottatutkimuksissa ei tullut esiin näyttöä vildagliptiinin aiheuttamasta hedelmällisyyden, lisääntymiskyvyn tai alkion varhaiskehityksen heikkenemisestä. Alkio- ja sikiötoksisuutta arvioitiin rotilla ja kaneilla. Rotilla havaittiin aaltomaisten kylkiluumuutosten esiintyvyyden lisääntyneen emon ruumiinpainoparametrien pienenemisen yhteydessä vaikutuksettoman annoksen ollessa 75 mg/kg (10-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Kaneilla havaittiin kehitysviiveisiin viittaavia sikiön painon alenemisiä ja luuston muutoksia vain emon vaikean toksisuuden yhteydessä vaikutuksettoman annoksen ollessa 50 mg/kg (9-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Pre- ja postnataalista kehitystä selvittävä tutkimus tehtiin rotilla. Löydöksiä todettiin vain annoksilla ≥ 150 mg/kg esiintyneen emon toksisuuden yhteydessä, ja niitä olivat painon aleneminen ja ensimmäisen sukupolven jälkeläisten motoristen toimintojen heikkeneminen.

Kahden vuoden mittaisessa, rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa käytettiin enintään 900 mg/kg:n annoksia suun kautta (noin 200 kertaa suurempi altistus kuin ihmiselle suositelluilla annoksilla aiheutuva altistus). Vildagliptiinista johtuvaa kasvainten esiintyvyyden lisääntymistä ei havaittu. Toinen kahden vuoden mittainen karsinogeenisuustutkimus tehtiin hiirillä, ja siinä käytettiin suun kautta annettavia annoksia, jotka olivat enintään 1 000 mg/kg. Rintarauhasen adenokarsinooman esiintyvyyden havaittiin lisääntyneen vaikutuksettoman annoksen ollessa 500 mg/kg (59-kertainen ihmisen altistukseen nähden) ja hemangiosarkooman esiintyvyyden havaittiin lisääntyneen vaikutuksettoman annoksen ollessa 100 mg/kg (16-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Näiden kasvainten esiintyvyyden lisääntymisen hiirillä ei katsota muodostavan merkitsevää riskiä ihmiselle, koska vildagliptiini ja sen pääasiallinen metaboliitti eivät ole genotoksisia, kasvaimia esiintyi vain yhdellä lajilla ja kasvaimia havaittiin vain suurilla systeemisillä altistussuhteilla.

Cynomolgus-apinoilla tehdyssä 13 viikon mittaisessa toksisuustutkimuksessa todettiin iholeesioita annoksilla ≥ 5 mg/kg/vrk. Niitä esiintyi johdonmukaisesti ääreisosissa (käsissä, jaloissa, korvissa ja hännässä). Annoksella 5 mg/kg/vrk (vastaa suunnilleen ihmisen altistusta 100 mg:n annoksella) havaittiin vain rakkuloita. Ne korjaantuivat hoidon jatkamisesta huolimatta eikä niihin liittynyt histopatologisia poikkeavuuksia. Ihon hilseilyä ja kuoriutumista, rupia ja hännän haavaumia, jotka korreloivat histopatologisten muutosten kanssa, havaittiin annoksilla ≥ 20 mg/kg/vrk (noin kolminkertainen altistus verrattuna ihmisen altistukseen 100 mg:n annoksilla). Hännän nekroottisia leesioita havaittiin annoksella ≥ 80 mg/kg/vrk. Annoksella 160 mg/kg/vrk hoidettujen apinoiden iholeesiot eivät korjautuneet 4 viikon

lääkkeettömän toipumisjakson aikana.

Metformiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset metformiinista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Hydroksipropyyliselluloosa

Mikrokiteinen selluloosa

Magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi 2910, 6 cps

Titaanidioksidi (E 171)

Kopovidoni

Polydekstroosi

Makrogoli 3350

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Keskipitkäketjuiset, tyydyttyneet triglyseridit

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C:ssa, alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

OPA/Alumiini/PVC-Alumiini-läpipainopakkaukset.

Pakkaus koot:

10, 12, 30, 60, 100 ja 180 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa.

Monipakkaukset sisältäen 60 (2 x 30) kalvopäällysteistä tablettia.

30 x 1 ja 60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäin perforoiduissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

50 mg / 850 mg: 35265
50 mg / 1000 mg: 35266

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.3.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.2.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vildagliptin/Metformin ratiopharm 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter
Vildagliptin/Metformin ratiopharm 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vildagliptin/Metformin ratiopharm 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter
En filmdragerad tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 850 mg metforminhydroklorid (motsvarande 660 mg metformin).

Vildagliptin/Metformin ratiopharm 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
En filmdragerad tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 1 000 mg metforminhydroklorid (motsvarande 780 mg metformin).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad.

Vildagliptin/Metformin ratiopharm 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter
Gula, ovala och bikonvexa filmdragerade tabletter med en I-formad brytskåra på tabletternas ena sida och märkningen "A 8" på den andra sidan. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning. Tablettstorlek: 8,5 x 21 mm.

Vildagliptin/Metformin ratiopharm 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
Brungula, ovala och bikonvexa filmdragerade tabletter med en I-formad brytskåra på tabletternas ena sida och märkningen "A 1" på den andra sidan. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning. Tablettstorlek: 9,2 x 23 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vildagliptin/Metformin ratiopharm är indicerat för behandling av vuxna med diabetes mellitus typ 2, som ett komplement till kost och motion för att förbättra glykemisk kontroll:

- hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll med metforminhydroklorid i monoterapi.
- hos patienter som redan behandlas med en kombination av vildagliptin och metformin i separata tabletter.
- i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes, inklusive insulin, när dessa inte ger tillräckligt god glykemisk kontroll (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1 för tillgängliga data om olika kombinationer).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna med normal njurfunktion (GFR \geq 90 ml/min)

Dosen av antihyperglykemisk behandling med Vildagliptin/Metformin ratiopharm bör individanpassas utifrån patientens nuvarande doseringsregim, effektivitet och tolerabilitet och samtidigt inte överstiga den maximala rekommenderade dagliga dosen om 100 mg vildagliptin. Vildagliptin/Metformin ratiopharm kan påbörjas antingen vid 50 mg/850 mg eller 50 mg/1 000 mg tablettstyrka två gånger dagligen, en tablett på morgonen och den andra på kvällen.

- För patienter med otillräckligt kontrollerad diabetes på sin maximalt tolererbara dos av metformin monoterapi:
Startdosen av Vildagliptin/Metformin ratiopharm bör motsvara vildagliptin 50 mg två gånger dagligen (100 mg total daglig dos) samt den dos metformin som redan används.
- För patienter som byter från samtidig användning av vildagliptin och metformin som separata tabletter:
Vildagliptin/Metformin ratiopharm bör initieras på samma dos som redan använts för vildagliptin och metformin.
- För patienter med en otillräckligt kontrollerad diabetes med dubbel kombination med metformin och sulfonureid:
Dosererna av Vildagliptin/Metformin ratiopharm bör motsvara vildagliptin 50 mg två gånger dagligen (100 mg total daglig dos) och en dos av metformin likt den dos som redan använts. Vid kombinationsbehandling av Vildagliptin/Metformin ratiopharm med en sulfonureid så kan en lägre dos av sulfonureiden övervägas för att minska risken för hypoglykemi.
- För patienter med en otillräckligt kontrollerad diabetes med dubbel kombinationsbehandling med insulin och den maximalt tolererbara dosen av metformin:
Dosen av Vildagliptin/Metformin ratiopharm bör motsvara vildagliptin 50 mg två gånger dagligen (100 mg total daglig dos) och en dos av metformin lik den dos som redan använts.

Säkerhet och effekt med vildagliptin och metformin i oral trippelkombinationsbehandling med tiaolidindion har inte fastställts.

Särskilda patientgrupper

Äldre (≥65 år)

Eftersom metformin utsöndras via njurarna, och äldre patienter har tendens till nedsatt njurfunktion, bör njurfunktionen kontrolleras regelbundet hos äldre patienter som tar Vildagliptin/Metformin ratiopharm (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

GFR bör bedömas innan behandling med metformininnehållande läkemedel inleds och minst en gång årligen därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t.ex. var tredje till var sjätte månad.

Den maximala dygnsdosen av metformin ska helst delas upp i 2–3 dagliga doser. Faktorer som kan öka risken för laktacidosis (se avsnitt 4.4) ska bedömas innan behandlingsstart med metformin hos patienter med GFR < 60 ml/min.

Om ingen lämplig styrka av Vildagliptin/Metformin ratiopharm finns tillgänglig ska enskilda monokomponenter användas i stället för den fasta doskombinationen.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60 - 89	Den maximala dygnsdosen är 3 000 mg. Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.	Inga dosjusteringar.

45 - 59	Den maximala dygnsdosen är 2 000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	Den maximala dygnsdosen är 50 mg.
30 - 44	Den maximala dygnsdosen är 1 000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	
< 30	Metformin är kontraindicerat.	

Nedsatt leverfunktion

Vildagliptin/Metformin ratiopharm ska inte användas till patienter med nedsatt leverfunktion, inklusive patienter som inför behandling har alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) högre än 3 gånger övre normalgräns (ULN) (se även avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8).

Pediatrik population

Vildagliptin/Metformin ratiopharm rekommenderas inte till barn och ungdomar (< 18 år). Säkerhet och effekt för en kombination av vildagliptin och metforminhydroklorid hos barn och ungdomar (< 18 år) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning

Intag av Vildagliptin/Metformin ratiopharm tillsammans med eller strax efter måltid kan minska de gastrointestinala symtom som förknippas med metformin (se även avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidos, diabetisk ketoacidosis)
- Diabetesprekoma
- Svårt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min) (se avsnitt 4.4)
- Akuta tillstånd som eventuellt kan förändra njurfunktionen, såsom
 - dehydrering,
 - svår infektion,
 - chock,
 - intravaskulär administrering av joderat kontrastmedel (se avsnitt 4.4)
- Akut eller kronisk sjukdom, som kan orsaka hypoxi i vävnaderna, såsom
 - hjärtsvikt eller svikt i andningsorganen,
 - nyligen genomgången hjärtinfarkt,
 - chock
- Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8)
- Akut alkoholförgiftning, alkoholism
- Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Vildagliptin/Metformin ratiopharm ersätter inte insulin hos patienter med behov av insulin. Vildagliptin/Metformin ratiopharm ska inte användas till patienter med typ 1-diabetes.

Laktatacidos

Laktatacidos, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder ofta vid akut försämring

av njurfunktionen, hjärt-lungsjukdom eller sepsis. Metformin ackumuleras vid akut försämring av njurfunktionen, vilket ökar risken för laktatacidos.

Vid dehydrering (kraftig diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag) ska metforminbehandlingen tillfälligt avbrytas och kontakt med sjukvården rekommenderas.

Läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och NSAID) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidos är ett överdrivet alkoholintag, nedsatt leverfunktion, diabetes som inte är under kontroll, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som är förknippade med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktatacidos (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidos. Laktatacidos kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramper, asteni och hypotermi, följt av koma. Vid misstänkta symtom ska patienten sluta ta metformin och omedelbart söka vård. Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet ($< 7,35$), förhöjd laktathalt i plasma (> 5 mmol/l), ett ökat anjongap och en ökad laktat-pyruvatkvot.

Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati som leder till ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidos. Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.5.

Njurfunktion

GFR ska bedömas innan behandlingen inleds och regelbundet därefter, se avsnitt 4.2. Metformin är kontraindicerat för patienter med GFR < 30 ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen, se avsnitt 4.3.

Samtidig användning av läkemedel som kan påverka njurfunktionen, resultera i signifikanta hemodynamiska förändringar eller hämma njurens transportsystem och öka den systemiska exponeringen av metformin, bör ske med försiktighet (se avsnitt 4.5).

Nedsatt leverfunktion

Vildagliptin/Metformin ratiopharm ska inte användas till patienter med nedsatt leverfunktion, inklusive patienter som inför behandling har ALAT eller ASAT högre än 3 gånger ULN (se även avsnitt 4.2, 4.3 och 4.8).

Kontroll av leverenzym

Sällsynta fall av leverdysfunktion (inklusive hepatit) har rapporterats hos patienter som fått behandling med vildagliptin. I dessa fall var patienterna generellt sett asymptomatiska utan kvarstående kliniska symptom och resultat av leverfunktionstest normaliserades efter avbrytande av behandlingen. Leverfunktionstest ska utföras före start av behandling med Vildagliptin/Metformin ratiopharm för att få kunskap om patientens utgångsvärden. Leverfunktionen ska kontrolleras under behandling med Vildagliptin/Metformin ratiopharm med tre månaders intervall under första året och periodvis därefter. Hos patienter som får förhöjda transaminasnivåer bör leverfunktionen kontrolleras ytterligare en gång, för att bekräfta resultaten, därefter följt av upprepade leverfunktionstester tills värdena åter blir normala. Om förhöjt ASAT- eller ALAT-värde om 3 gånger ULN eller mer kvarstår, rekommenderas utsättande av behandlingen med Vildagliptin/Metformin ratiopharm. Patienter som utvecklar gulsot eller får andra tecken på leverdysfunktion ska avbryta sin behandling med Vildagliptin/Metformin ratiopharm.

Efter utsättande av behandling med Vildagliptin/Metformin ratiopharm och normalisering av leverfunktionsproverna, ska en behandling med Vildagliptin/Metformin ratiopharm inte återupptas.

Hudförändringar

Hudlesioner med blåsor och sår har rapporterats med vildagliptin på extremiteter hos apor i prekliniska toxikologistudier (se avsnitt 5.3). Trots att hudlesioner inte kunde ses i någon ökad grad i kliniska studier var erfarenheten av hudkomplikationer hos diabetespatienter begränsad. Utöver detta har det efter marknadsföring förekommit rapporter om bullösa och exfoliativa hudlesioner. Därför rekommenderas övervakning i samband med rutinvård för att upptäcka hudförändringar såsom blåsor och sår hos diabetespatienten.

Akut pankreatit

Användning av vildagliptin har associerats med en risk för utveckling av akut pankreatit. Patienterna bör informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit.

Om pankreatit misstänks bör vildagliptin sättas ut; om akut pankreatit bekräftas ska vildagliptin inte återinsättas. Försiktighet ska iakttas hos patienter med tidigare genomgången akut pankreatit.

Hypoglykemi

Sulfonureiderna är kända för att kunna orsaka hypoglykemi. Risk för hypoglykemi kan föreligga för patienter som får vildagliptin i kombination med en sulfonureid. Därför bör en lägre dos sulfonureid övervägas för att minska på risken för hypoglykemi.

Kirurgiska ingrepp

Metformin måste sättas ut vid kirurgiska ingrepp under narkos, spinalanestesi eller epiduralanestesi. Behandlingen får inte återinsättas förrän minst 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral nutrition, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga särskilda interaktionsstudier med en fast kombination av vildagliptin och metforminhydroklorid har utförts. Följande uppgifter är baserade på den information som finns tillgänglig för de enskilda aktiva substanserna.

Vildagliptin

Sannolikheten för interaktioner mellan vildagliptin och läkemedel som ges samtidigt är liten. Vildagliptin är inte ett cytokrom P (CYP) 450-enzymsubstrat och det hämmar eller inducerar inte CYP 450-enzym. Det torde därför inte interagera med aktiva substanser som är substrat eller som hämmar eller inducerar dessa enzymer.

Resultat från kliniska studier som utförts med perorala diabetesmedel såsom pioglitazon, metformin och glyburid i kombination med vildagliptin har inte uppvisat några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner hos målgruppen.

Läkemedelsinteraktionsstudier med digoxin (ett P-glykoproteinsubstrat) och warfarin (ett CYP2C9-substrat) hos friska försökspersoner har inte visat några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner vid samtidig administrering med vildagliptin.

Läkemedelsinteraktionsstudier har utförts på friska försökspersoner med amlodipin, ramipril, valsartan och simvastatin. I dessa studier sågs inga kliniskt relevanta interaktioner vad gäller farmakokinetiken vid samtidig administrering av vildagliptin. Detta har dock inte fastställts hos målgruppen.

Kombinationsbehandling med angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare)

Det kan finnas en förhöjd risk för angioödem hos patienter som samtidigt behandlas med ACE-hämmare (se avsnitt 4.8).

Liksom andra perorala diabetesmedel kan vildagliptins hypoglykemiska effekt reduceras av vissa aktiva

substanser, inklusive tiazider, kortikosteroider, tyroidealäkemedel och sympatomimetika.

Metformin

Samtidig användning rekommenderas inte

Alkohol

Alkoholintoxikation är förknippad med ökad risk för laktatacidos, särskilt vid fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion.

Joderade kontrastmedel

Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.4.

Kombinationer som kräver försiktighet

Vissa läkemedel kan försämra njurfunktionen vilket kan öka risken för laktatacidos, t.ex. NSAID-, inklusive selektiva cyklooxygenas II-hämmare (COX II-hämmare), ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, i synnerhet loop-diuretika. När sådana läkemedel sätts in i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

Glukokortikoider, beta-2-agonister och diuretika har en naturlig hyperglykemisk aktivitet. Patienten bör informeras och blodglukosvärdet kontrolleras oftare, särskilt i början av behandlingen. Om nödvändigt, kan dosen av Vildagliptin/Metformin ratiopharm justeras vid samtidig behandling med andra läkemedel och vid utsättandet av en sådan samtidig behandling.

Angiotensinkonvertas (ACE)-hämmare kan sänka blodglukosnivåerna. Om nödvändigt, bör dosen av det blodglukossänkande medlet justeras vid sådan samtidig behandling och vid utsättande av den samtidiga behandlingen.

Samtidig användning av läkemedel som interagerar med vanliga njurtubulära transportsystem involverade i njurutsöndringen av metformin (t.ex. organic cationic transporter-2 [OCT2] / multidrug and toxin extrusion [MATE] -hämmare såsom ranolazin, vandetanib, dolutegravir och cimetidin) kan öka systemisk exponering av metformin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med en fast kombination av vildagliptin och metforminhydroklorid saknas. Djurstudier med vildagliptin har visat på reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser. Djurstudier med metformin har inte uppvisat reproduktionstoxikologiska effekter. Djurstudier med vildagliptin och metformin har inte visat på några teratogena effekter, men däremot nog på fetotoxiska effekter vid modertoxiska doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Vildagliptin/Metformin ratiopharm ska inte användas under graviditet.

Amning

De data som finns att tillgå från djurstudier har visat att vildagliptin och metformin utsöndras i bröstmjolk. Det är okänt om vildagliptin utsöndras i bröstmjolk hos människa, men metformin utsöndras i liten mängd. På grund av både den eventuella risken för neonatal hypoglykemi vid behandling med metformin och avsaknad av humandata med vildagliptin, ska Vildagliptin/Metformin ratiopharm inte användas i samband med amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Inga studier på effekten på människans fertilitet har utförts med en fast kombination av vildagliptin och

metforminhydroklorid (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts gällande förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som upplever yrsel som biverkning bör undvika att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsdata har erhållits från totalt 6 197 patienter som deltagit i randomiserade och placebokontrollerade studier gällande vildagliptin/metformin. Av dessa patienter fick 3 698 vildagliptin/metformin och 2 499 fick placebo/metformin.

Inga terapeutiska kliniska prövningar har utförts med en fast kombination av vildagliptin och metforminhydroklorid. En fast kombination har emellertid uppvisat bioekvivalens med samtidigt administrerat vildagliptin och metformin (se avsnitt 5.2).

De flesta biverkningarna har varit lindriga och övergående till sin natur, och har inte krävt utsättande av behandlingen. Inget samband har setts mellan biverkningar och ålder, etnisk tillhörighet, exponeringstid eller daglig dos. Användning av vildagliptin är förknippat med en risk att utveckla pankreatit. Laktatacidos har rapporterats efter användning av metformin, särskilt hos patienter med underliggande njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.4).

Biverkningstabell

De biverkningar som rapporterats hos patienter som fått vildagliptin i dubbelblinda kliniska prövningar som monoterapi och som tilläggsbehandlingar presenteras nedan efter organsystem och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått vildagliptin och metformin (som enskilda monokomponenter eller som en fast kombination) eller vildagliptin/metformin i kombination med andra diabetesbehandlingar, i kliniska prövningar och efter introduktion på marknaden

Organsystem – biverkning	Frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>	
Övre luftvägsinfektioner	Vanlig
Nasofaryngit	Vanlig
<i>Metabolism och nutrition</i>	
Hypoglykemi	Mindre vanlig
Aptitförlust	Mindre vanlig
Minskad absorption av vitamin B12 samt laktatacidos	Mycket sällsynt*
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Yrsel	Vanlig
Huvudvärk	Vanlig
Tremor	Vanlig
Metallsmak i munnen	Mindre vanlig
<i>Magtarmkanalen</i>	
Kräkningar	Vanlig

Diarré	Vanlig
Illamående	Vanlig
Gastroesofageal refluxsjukdom	Vanlig
Flatulens	Vanlig
Förstoppning	Vanlig
Buksmärta, inklusive övre delen av buken	Vanlig
Pankreatit	Mindre vanlig
Lever och gallvägar	
Hepatit	Mindre vanlig
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	
Hyperhidros	Vanlig
Pruritus	Vanlig
Hudutslag	Vanlig
Dermatit	Vanlig
Erytem	Mindre vanlig
Urtikaria	Mindre vanlig
Exfoliativa eller bullösa hudreaktioner, inklusive bullös pemfigoid	Ingen känd frekvens [†]
Kutan vaskulit	Ingen känd frekvens [†]
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Artralgi	Vanlig
Myalgi	Mindre vanlig
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället	
Asteni	Vanlig
Utmattning	Mindre vanlig
Frossbrytningar	Mindre vanlig
Perifert ödem	Mindre vanlig
Utredningar	
Avvikande resultat vid leverfunktionstester	Mindre vanlig
* Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått metformin som monoterapi och som inte observerats hos patienter som fått vildagliptin+metformin i fast kombination. Se produktresumén för metformin för ytterligare information.	
[†] Baserat på erfarenheter efter att läkemedlet godkännts för försäljning	

Beskrivning av vissa särskilda biverkningar

Vildagliptin

Nedsatt leverfunktion

Sällsynta fall av leverdysfunktion (inklusive hepatit) har rapporterats med vildagliptin. I dessa fall var patienterna generellt sett asymtomatiska utan kvarstående kliniska symtom, och leverfunktionen normaliserades efter avbrytande av behandlingen. I data från kontrollerade monoterapi- och tilläggbehandlingsstudier som pågått i upp till 24 veckor var incidensen av förhöjda ALAT eller ASAT $\geq 3 \times$ ULN (klassificerad som förekommande vid minst 2 efter varandra följande mätningar eller vid det sista besöket på behandling) 0,2 %, 0,3 % och 0,2 % för vildagliptin 50 mg en gång dagligen, vildagliptin 50 mg två gånger dagligen respektive alla jämförelseprodukter. Dessa höjningar i transaminaser var i allmänhet asymtomatiska, av icke-progressiv natur och inte förknippade med kolestas eller gulsot.

Angioödem

Sällsynta fall av angioödem har rapporterats för vildagliptin i samma utsträckning som för kontroller. Ett större antal fall rapporterades när vildagliptin gavs i kombination med ACE-hämmare. Majoriteten av dessa händelser var lindriga och avklingade utan behandling under pågående vildagliptinbehandling.

Hypoglykemi

Hypoglykemi var en mindre vanlig biverkning då vildagliptin användes som monoterapi (0,4 %) i jämförande och kontrollerade monoterapistudier med en aktiv kontroll eller placebo (0,2 %). Inga svåra eller allvarliga händelser av hypoglykemi rapporterades. När det användes som tillägg till metformin inträffade hypoglykemi hos 1 % av de vildagliptinbehandlade patienterna och hos 0,4 % av de placebobehandlade. När pioglitazon lades till, inträffade hypoglykemi hos 0,6 % av de vildagliptinbehandlade patienterna och hos 1,9 % av de placebobehandlade. När sulfonureid lades till inträffade hypoglykemi hos 1,2 % av de vildagliptinbehandlade patienterna och hos 0,6 % av de placebobehandlade. När sulfonureid och metformin lades till inträffade hypoglykemi hos 5,1 % av de vildagliptinbehandlade patienterna och hos 1,9 % av de placebobehandlade. Hos patienter som tog vildagliptin i kombination med insulin var incidensen av hypoglykemi 14 % för vildagliptin och 16 % för placebo.

Metformin

Minskad absorption av vitamin B12

Minskad absorption av vitamin B12 och minskade serumnivåer har i mycket sällsynta fall observerats hos patienter som fått långtidsbehandling med metformin. Hänsyn bör tas till denna etiologi vid uppkomst av megaloblastisk anemi hos en patient.

Leverfunktion

Isolerade fall av onormala leverfunktionstester eller hepatit, som avklingat efter utsättande av metformin, har rapporterats.

Gastrointestinala störningar

Gastrointestinala biverkningar är vanligare i början av behandlingen, och de försvinner i de flesta fall utan vidare åtgärder. För att förhindra dessa symtom rekommenderas att metformin tas vid två dagliga doseringstillfällen, under eller efter måltid. En långsam dosökning kan förbättra den gastrointestinala toleransen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

Webbplats: www.fimea.fi.

4.9 Överdoser

Information om överdosering med fasta kombinationer av vildagliptin och metformin saknas.

Vildagliptin

Informationen om överdosering med vildagliptin är begränsad.

Symtom

Information om sannolika symtom på överdosering med vildagliptin har hämtats från en tolerabilitetsstudie på friska försökspersoner som fått stigande doser av vildagliptin i 10 dagar. Vid 400 mg rapporterades tre fall av muskelsmärta och enstaka fall av lätt och övergående parestesi, feber och ödem samt en tillfällig ökning av lipasnivåerna. Vid 600 mg upplevde en försöksperson ödem i fötter och händer samt ökade nivåer av kreatinkinasa (CK), ASAT-enzym, C-reaktivt protein (CRP) och myoglobin. Tre andra försökspersoner upplevde ödem i fötterna, med parestesi i två fall. Alla symtom och onormala laboratorievärden avklingade utan behandling efter utsättande av studieläkemedlet.

Metformin

En stor överdos av metformin (eller vid samtidig risk för laktatacidos) kan leda till laktatacidos, vilket är en medicinsk akutsituation och måste behandlas på sjukhus.

Behandling

Den effektivaste metoden att avlägsna metformin är hemodialys. Vildagliptin kan emellertid inte avlägsnas med hemodialys, även om den främsta hydrolysmetaboliten (LAY 151) kan det. Stödåtgärder rekommenderas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel; Perorala diabetesmedel, kombinationer
ATC-kod: A10BD08

Verkningsmekanism

Vildagliptin/Metformin ratiopharm är en kombination av två blodglukossänkande medel med kompletterande verkningsmekanismer för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2 diabetes: vildagliptin, som tillhör klassen öcellsförstärkare och metforminhydroklorid, som tillhör klassen biguanider.

Vildagliptin tillhör klassen öcellsförstärkare och är en potent och selektiv hämmare av dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4 hämmare). Metformin verkar främst genom att minska den endogena glukosproduktionen i levern.

Farmakodynamisk effekt

Vildagliptin

Vildagliptin verkar främst genom att hämma DPP-4, enzym som svarar för nedbrytningen av inkretinhormonerna GLP-1 (glukagonlik peptid-1) och GIP (glukosberoende insulinotropisk polypeptid).

Administrering av vildagliptin leder till en snabb och fullständig hämning av DPP-4-aktiviteten, som leder till ökade endogena nivåer vid fasta och efter måltid av inkretinhormonerna GLP-1 och GIP.

Vildagliptin förstärker betacellernas känslighet för glukos genom att öka de endogena nivåerna av ovan nämnda inkretinhormoner, vilket leder till en förbättrad glukosberoende utsöndring av insulin. Behandling med vildagliptin 50 – 100 mg dagligen hos patienter med typ 2-diabetes gav en signifikant förbättring av markörer över betacellsfunktionen inklusive HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), förhållandet mellan proinsulin och insulin och mått på betacellernas respons från ofta tagna måltidstoleranstester. Hos icke-diabetiker (med normal glykemisk kontroll) stimulerar inte vildagliptin insulinutsöndringen och minskar inte glukosnivåerna.

Genom att öka de endogena GLP-1-nivåerna förstärker vildagliptin också α -cellernas känslighet för glukos, vilket leder till mer adekvat glukosberoende glukagonutsöndring.

Den förstärkta ökningen av insulin/glukagon-kvoten under hyperglykemi, på grund av ökade inkretinhormonnivåer, leder till en nedgång av glukosproduktionen i levern vid fasta och efter måltid, med reducerad glukosnivå i blodet som följd.

Det är känt att ökade GLP-1-nivåer ger en fördröjning av ventrikeltömningen, men sådant har inte observerats vid vildagliptinbehandling.

Metformin

Metformin är en biguanid med blodglukossänkande effekter, vilket sänker plasmaglukosvärdet både basalt och efter måltid. Det stimulerar inte insulinutsöndringen och orsakar därför inte hypoglykemi eller viktökning.

Metformin kan verka via tre glukossänkande mekanismer:

- genom minskning av glukosproduktionen i levern, till följd av hämning av glukoneogenes och glukogenolys;
- i en muskel, genom en modest ökning av insulinkänsligheten, vilket förbättrar det perifera upptaget och användningen av glukos;
- genom fördröjning av glukosabsorptionen i tarmen.

Metformin stimulerar den intracellulära glykogensyntesen genom att verka på glykogensyntasen och ökar transportkapaciteten för specifika typer av membranglukostransportörer (GLUT-1 och GLUT-4).

Hos människa har metformin gynnsam effekt på lipidmetabolismen, oberoende av dess glykemiska effekt. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade kliniska studier under medellång eller lång tid: metformin minskar serumnivåerna av total kolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider.

En prospektiv, randomiserad studie, UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), har fastställt långtidsnyttan av intensiv kontroll av blodglukosvärdet vid diabetes typ 2. En analys av resultaten hos patienter med övervikt, som fått metformin efter misslyckad behandling med endast diet visade följande:

- en signifikant minskad absolut risk för diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 händelser/1 000 patientår) jämfört med endast diet (43,3 händelser/1 000 patientår), $p=0,0023$ samt jämfört med grupperna som fick kombinationsbehandling med en sulfonureid och insulin i monoterapi (40,1 händelser/1 000 patientår), $p=0,0034$;
- en signifikant minskad absolut risk för diabetesrelaterat dödsfall: metformin 7,5 händelser/1 000 patientår, endast diet 12,7 händelser/1 000 patientår, $p=0,017$;
- en signifikant minskad absolut risk för dödsfall, totalt sett: metformin 13,5 händelser/1 000 patientår jämfört med endast diet 20,6 händelser/1 000 patientår ($p=0,011$), samt jämfört med grupperna som fick kombinationsbehandling med en sulfonureid och insulin i monoterapi 18,9 händelser/1 000 patientår ($p=0,021$);
- en signifikant minskad absolut risk för hjärtinfarkt: metformin 11 händelser/1 000 patientår, endast diet 18 händelser/1 000 patientår, ($p=0,01$).

Klinisk effekt och säkerhet

Administrering av vildagliptin som tilläggsbehandling i 6 månader till patienter vars glykemiska kontroll var otillräcklig, trots behandling med metformin i monoterapi, gav ytterligare statistiskt signifikanta, genomsnittliga minskningar i HbA_{1c}-värdena jämfört med placebo (skillnader mellan grupperna -0,7 % till -1,1 % för vildagliptin 50 mg respektive 100 mg). Andelen patienter som uppnådde en minskning av HbA_{1c} om $\geq 0,7$ % från utgångsvärdet var statistiskt signifikant högre i båda grupperna som fick vildagliptin + metformin (46 % respektive 60 %), jämfört med den grupp som fick metformin + placebo (20 %).

I en 24-veckors studie på patienter som var otillräckligt kontrollerade med metformin (genomsnittlig daglig dos: 2 020 mg) jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med pioglitazon (30 mg en gång dagligen). Med ett utgångsvärde för HbA_{1c} på 8,4 % var den genomsnittliga minskningen 0,9 % med vildagliptin som tillägg till metformin och 1,0 % med pioglitazon som tillägg till metformin. En genomsnittlig viktökning om +1,9 kg sågs hos patienter som fick pioglitazon som tillägg till metformin, jämfört med +0,3 kg för de som fick vildagliptin som tillägg till metformin.

I en studie som pågått i 2 år jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med glimepirid (upp till 6 mg dagligen – genomsnittlig dos efter 2 år: 4,6 mg) hos patienter behandlade med metformin (genomsnittlig daglig dos: 1 894 mg). Efter 1 år var den genomsnittliga minskningen av HbA_{1c} 0,4 % med vildagliptin som tillägg till metformin och 0,5 % med glimepirid som tillägg till metformin från ett

genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} på 7,3 %. Förändringen av kroppsvikten var -0,2 kg med vildagliptin och +1,6 kg med glimepirid. Incidensen av hypoglykemier var signifikant lägre i vildagliptingruppen (1,7 %) jämfört med glimepiridgruppen (16,2 %). Vid studiens slut (efter 2 år) var HbA_{1c} för båda behandlingsgrupperna jämförbara med utgångsvärdena, medan förändringen av kroppsvikten och skillnaderna i hypoglykemifrekvensen mellan behandlingsgrupperna kvarstod.

I en 52-veckors studie på patienter som var otillräckligt kontrollerade med metformin (metformindosen vid baseline var 1 928 mg/dag) jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med gliclazid (genomsnittlig daglig dos: 229,5 mg). Efter ett år var den genomsnittliga minskningen av HbA_{1c} -0,81 % med vildagliptin som tillägg till metformin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} var 8,4 %) och -0,85 % med gliclazid som tillägg till metformin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} var 8,5 %), statistisk non-inferiority uppnåddes (95 % CI; -0,11 – 0,20). Förändringen av kroppsvikten var +0,1 kg med vildagliptin jämfört med en viktuppgång på +1,4 kg med gliclazid.

I en 24-veckors studie utvärderades effekten av en fast doskombination med vildagliptin och metformin (gradvist titrerat till en dos av 50 mg/500 mg två gånger dagligen eller 50 mg/1 000 mg två gånger dagligen) som initial behandling hos tidigare icke läkemedelsbehandlade patienter. Med ett utgångsvärde av HbA_{1c} på 8,6 %, gav vildagliptin/metformin 50 mg/1 000 mg två gånger dagligen en minskning av HbA_{1c} på -1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,61 %, metformin 1 000 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,36 % och vildagliptin 50 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,09 %. Hos patienter med ett utgångsvärde som var $\geq 10,0$ % observerades en större minskning av HbA_{1c}.

En 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie utfördes på 318 patienter för att utvärdera vildagliptins effekt och säkerhet (50 mg två gånger dagligen) i kombination med metformin ($\geq 1 500$ mg dagligen) och glimepirid (≥ 4 mg dagligen). Vildagliptin i kombination med metformin och glimepirid minskade signifikant HbA_{1c} i jämförelse med placebo. Från ett medelbasvärde av HbA_{1c} på 8,8 % var den placebojusterade medelminskningen 0,76 %.

En femårig, randomiserad, dubbelblind multicenterstudie (VERIFY) utfördes på patienter med typ 2-diabetes för att utvärdera effekten av en tidigt insatt kombinationsbehandling med vildagliptin och metformin (N=998) jämfört med standardbehandling med initial monoterapi med metformin följt av kombination med vildagliptin (sekventiell behandlingsgrupp) (N=1 003) hos nydiagnostiserade patienter med typ 2-diabetes. Kombinationsregimen av vildagliptin 50 mg två gånger dagligen plus metformin resulterade i en statistiskt och kliniskt signifikant relativ minskning av risken för "tid till bekräftad initial behandlingssvikt" (HbA_{1c}-värde $\geq 7\%$) jämfört med metformin som monoterapi i behandlingsnaiva patienter med typ 2-diabetes under den 5 åriga studietiden (HR [95%CI]: 0.51 [0.45, 0.58]; p<0.001). Förekomsten av initial behandlingssvikt (HbA_{1c}-värde $\geq 7\%$) sågs hos 429 patienter (43,6%) i kombinationsbehandlingsgruppen och 614 patienter (62,1%) i den sekventiella behandlingsgruppen.

En 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie utfördes på 449 patienter för att utvärdera vildagliptins effekt och säkerhet (50 mg två gånger dagligen) i kombination med en stabil dos av basal eller mix-insulin (daglig medeldos 41 IU), och samtidig användning med metformin (n = 276) eller utan samtidig metformin (n = 173). Vildagliptin i kombination med insulin minskade signifikant HbA_{1c} i jämförelse med placebo. Från ett medelbasvärde av HbA_{1c} på 8,8 % var den placebojusterade medelminskningen i den totala populationen 0,72 %. I subgrupperna som behandlats med insulin med samtidig eller utan samtidig användning med metformin var den placebojusterade medelminskningen av HbA_{1c} 0,63 % respektive 0,84 %. Förekomsten av hypoglykemi i den totala populationen var 8,4 % i vildagliptin- och 7,2 % i placebogruppen. För patienter som fått vildagliptin uppstod ingen viktökning (+0,2 kg) medan för de som fått placebo uppstod en viktminskning (-0,7 kg).

I en annan 24-veckors studie med patienter med en mer avancerad typ 2-diabetes som var otillräckligt kontrollerade med insulin (kort och medellångverkande, medelinsulindos 80 IU/dag), så var medelminskningen av HbA_{1c} när vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) adderades till insulin statistiskt signifikant större än med placebo plus insulin (0,5 % mot 0,2 %). Förekomsten av hypoglykemi var lägre i

vildagliptin gruppen än i placebogruppen (22,9 % mot 29,6 %).

Risk för kardiovaskulära händelser

En metaanalys av oberoende och prospektivt verifierade hjärt-kärlhändelser från 37 kliniska fas III- och IV-studier som monoterapi och kombinationsterapi med upp till mer än 2 års duration (exponering i medelvärde 50 veckor för vildagliptin och 49 veckor för jämförelseläkemedlen) genomfördes och visade att vildagliptinbehandlingen inte var associerat med en ökad kardiovaskulär risk mot jämförelseläkemedel. Den sammansatta effektvariabeln av större negativa hjärt-kärlhändelser (major adverse cardiovascular events, MACE) inklusive akut hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död, var likartad för vildagliptin jämfört med kombinerade aktiva jämförelseläkemedel och placebo [Mantel-Haenszel risk ratio (M-H RR) 0,82 (95 % CI; 0,61-1,11)]. En MACE (major adverse cardiovascular event) inträffade hos 83 av 9 599 (0,86 %) vildagliptinbehandlade patienter och hos 85 av 7 102 (1,20 %) jämförelsebehandlade patienter. Bedömningen av varje enskild MACE-händelse visade ingen ökad risk (liknande uppskattning av Mantel-Haenszel oddskvoten; M-H RR). Bekräftade hjärtsviktshändelser (HF) som definierades som en HF som kräver sjukhusvistelse eller på uppkomst av HF, rapporterades hos 41 (0,43 %) vildagliptinbehandlade patienter och hos 32 (0,45 %) jämförelsebehandlade patienter med M-H RR 1,08 (95 % CI; 0,68-1,70).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för vildagliptin i kombination med metformin för alla grupper av den pediatrika populationen med diabetes mellitus typ 2 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Fasta kombinationer med vildagliptin och metforminhydroklorid

Absorption

Bioekvivalens har visats mellan fasta kombinationer av vildagliptin och metforminhydroklorid vid tre dosstyrkor (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg och 50 mg/1 000 mg), jämfört med en fri kombination av vildagliptin och metforminhydrokloridtabletter i motsvarande doser.

Intag av föda påverkar inte absorptionsgraden och absorptionshastigheten av vildagliptin från en fast kombination av vildagliptin och metforminhydroklorid. Absorptionsgraden och absorptionshastigheten av metformin från tabletter med en fast kombination av läkemedlen i förhållandet 50 mg/1 000 mg minskade vid samtidigt intag av föda, vilket avspeglades genom minskat C_{max} med 26 % och AUC med 7 % samt fördröjt T_{max} (2,0 till 4,0 timmar).

Följande information avspeglar de farmakokinetiska egenskaperna hos de enskilda aktiva substanserna i Vildagliptin/Metformin ratiopharm:

Vildagliptin

Absorption

Efter peroral administrering vid fasta absorberas vildagliptin snabbt och maximala plasmakoncentrationer har observerats efter 1,7 timmar. Intag av föda fördröjer tiden till den maximala plasmakoncentrationen något, till 2,5 timmar, men förändrar inte den totala exponeringen (AUC). Administrering av vildagliptin tillsammans med föda resulterade i minskat C_{max} (19 %) jämfört mot dosering vid fasta. Förändringens storlek är dock inte kliniskt signifikant, och vildagliptin kan därför ges med eller utan föda. Den absoluta biotillgängligheten är 85 %.

Distribution

Vildagliptins plasmaproteinbindning är låg (9,3 %) och vildagliptin fördelas jämnt mellan plasma och röda blodkroppar. Vildagliptins genomsnittliga distributionsvolym vid steady state efter intravenös administrering (V_{ss}) är 71 liter, vilket tyder på extravaskulär distribution.

Metabolism

Metabolism är den främsta eliminationsvägen för vildagliptin hos människa och svarar för 69 % av dosen. Den främsta metaboliten (LAY151, svarar för 57 % av dosen) är farmakologiskt inaktiv och är cyanodelens hydrolysyprodukt; följd av amidens hydrolysyprodukt (4 % av dosen). DPP-4 bidrar delvis till vildagliptins hydrolysy, baserat på en *in vivo*-studie på råttor med DPP-4-brist. Vildagliptin metaboliseras inte av CYP 450-enzymerna i någon kvantifierbar utsträckning. Således förväntas inte vildagliptins metaboliska clearance påverkas av samtidig behandling med läkemedel som hämmar och/eller inducerar CYP 450. *In vitro*-studier har visat att vildagliptin inte hämmar/inducerar CYP 450-enzymerna. Vildagliptin torde därför inte påverka metabolisk clearance för läkemedel som ges samtidigt och som metaboliseras av CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 3A4/5.

Eliminering

Efter peroral administrering av [¹⁴C] vildagliptin utsöndrades cirka 85 % av dosen i urin, och 15 % av dosen i feces. Efter peroral administrering utsöndrades 23 % av vildagliptindosen via njurarna som oförändrat läkemedel. Efter intravenös administrering hos friska försökspersoner var vildagliptins totala plasma- och njurclearance 41 liter/timme respektive 13 liter/timme. Den genomsnittliga elimineringshalveringstiden är cirka 2 timmar efter intravenös administrering. Elimineringshalveringstiden är cirka 3 timmar efter peroral administrering.

Linjäritet/icke-linjäritet

Vildagliptins C_{max} och ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC) ökade på ett i huvudsak dosproportionerligt sätt över det terapeutiska dosområdet.

Egenskaper hos olika patientgrupper

Kön: Inga kliniskt relevanta skillnader sågs i vildagliptins farmakokinetik mellan friska manliga och kvinnliga försökspersoner med stor spännvidd vad avser ålder och kroppsmasseindex (BMI). Vildagliptins hämning av DPP-4 påverkas inte av kön.

Ålder: Hos friska äldre försökspersoner (≥ 70 år) ökade den totala exponeringen för vildagliptin (100 mg en gång om dagen) med 32 %, med en ökning av den maximala plasmakoncentrationen om 18 %, jämfört med unga friska försökspersoner (18-40 år). Dessa förändringar anses dock inte kliniskt relevanta. Vildagliptins hämning av DPP-4 påverkas inte av ålder.

Nedsatt leverfunktion: Hos patienter med lätt, måttligt och gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng A-C) var det ingen signifikant skillnad (maximalt ~30 %) i exponeringen för vildagliptin.

Nedsatt njurfunktion: Hos försökspersoner med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion ökade den systemiska exponeringen för vildagliptin (C_{max} 8-66 %; AUC 32-134 %) och totalt kroppsclearance minskade, jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion.

Etniska grupper: Begränsade data tyder på att patientens ras inte har någon större inverkan på vildagliptins farmakokinetik.

Metformin

Absorption

Efter en peroral dos av metformin uppnås maximal plasmakoncentration (C_{max}) efter cirka 2,5 timmar. Den absoluta biotillgängligheten hos en metformintablett på 500 mg är cirka 50-60 % hos friska försökspersoner. Efter en peroral dos återfanns 20-30 % av den icke-absorberade fraktionen i feces.

Efter peroral administrering är metformins absorption mättnadsbar och ofullständig. Det antas att farmakokinetiken hos metforminabsorptionen är icke-linjär. Vid de vanliga metformindoserna och doseringstabellerna uppnås steady-state plasmakoncentrationer inom 24-48 timmar, och dessa är vanligen mindre än 1 µg/ml. I kontrollerade kliniska prövningar översteg inte de maximala plasmanivåerna av metformin (C_{max}) 4 µg/ml, inte ens vid maximal dosering.

Intag av föda fördröjer och minskar absorptionsgraden av metformin något. Efter administrering av en dos

om 850 mg var den maximala plasmakoncentrationen 40 % lägre, AUC minskat med 25 % och tiden till maximal plasmakoncentration förlängd med 35 minuter. Den kliniska relevansen för denna nedgång är okänd.

Distribution

Plasmaproteinbindningen är försumbar. Metformin tas upp i erytrocyterna. Distributionsmedelvärdet (V_d) låg mellan 63 och 276 liter.

Metabolism

Metformin utsöndras oförändrat i urinen. Inga metaboliter har identifierats hos människa.

Eliminering

Metformin elimineras genom renal utsöndring. Metformins renala clearance är >400 ml/min, vilket tyder på att metformin elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en peroral dos är den skenbara terminala elimineringshalveringstiden cirka 6,5 timmar. När njurfunktionen är nedsatt minskar njurclearance proportionellt med kreatininclearance. Således förlängs elimineringshalveringstiden, vilket leder till ökade nivåer av metformin i plasma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier under upp till 13 veckor har utförts med de kombinerade aktiva substanserna vildagliptin och metforminhydroklorid. Ingen ny toxicitet har identifierats med denna kombination. Följande data är resultat från studier som utförts individuellt med vildagliptin eller metformin.

Vildagliptin

Intrakardiella fördröjningar i impulsöverledningen har observerats hos hund med en dosnivå för icke-effekt ("no effect level") på 15 mg/kg (7-faldigt högre exponering än hos människa baserat på C_{max}).

En ansamling av skummiga alveolära makrofager i lungan sågs hos råtta och mus. Dosnivån för icke-effekt hos råtta var 25 mg/kg (5-faldigt högre exponering än hos människa baserat på AUC) och hos mus 750 mg/kg (142-faldigt högre exponering än hos människa).

Gastrointestinala symtom, särskilt mjuk avföring, slemmig avföring, diarré och, vid högre doser, blod i avföringen sågs hos hund. Dosnivån för icke-effekt har inte fastställts.

Vildagliptin var inte mutagent i traditionella *in vitro*- och *in vivo*-genotoxicitetsstudier.

En studie gällande fertilitet och tidig embryonal utveckling, som utfördes på råtta, visade inte några tecken på försämring vad gäller fertilitet, reproduktion eller tidig embryonal utveckling på grund av vildagliptin. Embryofoetal toxicitet har utvärderats hos råtta och kanin. Ökad incidens av vågformade revben har observerats hos råtta i samband med reducerad kroppsvikt hos modern och med en dosnivå för icke-effekt på 75 mg/kg (10-faldigt högre exponering än hos människa). Minskad fostervikt och skeletala variationer, vilket tyder på en fördröjning i utvecklingen, sågs hos kanin endast i samband med svår maternell toxicitet och med en dosnivå för icke-effekt på 50 mg/kg (9-faldigt högre exponering än hos människa). En pre- och postnatal utvecklingsstudie har utförts på råtta. Fynd observerades endast i samband med maternell toxicitet vid doser på ≥150 mg/kg, och dessa inkluderade en tillfällig minskning i kroppsvikten och reducerad motorisk aktivitet i F1-generationen.

En karcinogenicitetsstudie har utförts under 2 år på råtta med perorala doser på upp till 900 mg/kg (cirka 200 gånger högre exponering än hos människa med maximalt rekommenderad dos). Ingen ökad tumörförekomst sågs, som kunde hänföras till vildagliptin. En annan karcinogenicitetsstudie har utförts under 2 år på mus med perorala doser på upp till 1 000 mg/kg. Ökad förekomst av adenokarcinom i bröst samt hemangiosarkom observerades, med dosnivåer för icke-effekt på 500 mg/kg (59-faldigt högre exponering än hos människa) respektive 100 mg/kg (16-faldigt högre exponering än hos människa). Den ökade incidensen av dessa tumörer hos mus anses inte utgöra någon signifikant risk hos människa; baserat på avsaknad av

gentoxisk potential hos vildagliptin och dess huvudmetabolit, uppträdande av tumörer endast hos en art samt höga systemiska exponeringskvoter när tumörerna observerades.

I en 13-veckors toxikologistudie på cynomolgusapa har hudskador rapporterats vid doser på ≥ 5 mg/kg/dag. Dessa var konsekvent lokaliserade till extremiteterna (händer, fötter, öron och svans). Vid en dos om 5 mg/kg/dag (ungefär motsvarande AUC-exponeringen hos människa vid en dos om 100 mg) observerades endast blåsor. Dessa var reversibla trots fortsatt behandling och förknippades inte med onormal histopatologi. Flagnande och avskalad hud, skorpor och sår på svansen med motsvarande histopatologiska förändringar observerades vid doser ≥ 20 mg/kg/dag (cirka 3 gånger högre AUC-exponering än hos människa vid en dos om 100 mg). Nekrotiska skador på svansen observerades vid ≥ 80 mg/kg/dag. Hudskadorna var inte reversibla under en återhämtningsperiod om 4 veckor hos apor som behandlats med 160 mg/kg/dag.

Metformin

Gängse studier med metformin avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Hydroxietylcellulosa
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat.

Filmdragering:

Hypromellos 2910, 6 cps
Titandioxid (E 171)
Kopovidon
Polydextros
Makrogol 3350
Gul järnoxid (E 172)
Medellånkedjiga triglycerider.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C, i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av OPA/Aluminium/PVC-aluminium.

Förpackningsstorlekar:

10, 12, 30, 60, 100 och 180 filmdragerade tabletter i blisterförpackningar.
Multiförpackning som innehåller 60 (2 x 30) filmdragerade tabletter.

30 x 1 och 60 x 1 filmdragerade tabletter i endosperforerade blisterförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar..

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mg/850 mg: 35265
50 mg/1000 mg: 35266

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.3.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.2.2023