

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 jakourre ja toisella puolella merkintä ”A 8”. I:n muotoinen jakourre 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 jakourre ja toisella puolella merkintä ”A 1”. I:n muotoinen jakourre 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 tyyppin 2 diabetes mellituksen hoitoon:

- Vildagliptin/Metformin ratiopharm on tarkoitettu aikuispotilaiden hoitoon, kun sokeritasapainoa ei saada riittävästi hallintaan potilaan sietämällä suurimmalla suun kautta otettavalla metformiiniannoksella ainoana lääkkeenä tai potilaille, jotka saavat jo vildagliptiinin ja metformiinin yhdistelmää erillisinä tabletteina.
- Vildagliptin/Metformin ratiopharm on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä sulfonyyliurean kanssa (kolmoisyhdistelmähoitona) ruokavaliohoidon ja liikunnan lisänä aikuisilla potilailla, joiden hoitotasapaino on riittämätön, vaikka käytössä on metformiini ja sulfonyyliurea.
- Vildagliptin/Metformin ratiopharm on tarkoitettu käytettäväksi glukoositasapainon parantamiseen yhdessä insuliinin kanssa (kolmoisyhdistelmähoitona) ruokavaliohoidon ja liikunnan lisänä aikuisilla potilailla, joiden hoitotasapaino on riittämätön, vaikka käytössä on insuliini vakaalla annoksella ja metformiini.

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 (\geq 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 alkoholin käyttö, 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 tyyppioireita 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.

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 suurenevät, 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 ratiopharmin käyttö.

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

Ihomuutokset

Ei-kliinisissä 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, vajaaravitsemuksen 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.

Kationisesti aktiiviset aineet

Kationisesti aktiiviset aineet, jotka eliminoituvat munuaisten tubulussekreetion kautta (esim. simetidiini), voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia metformiinin kanssa kilpaillessaan yhteisistä munuaistubulusten kuljetusmekanismeista ja hidastaa siten metformiinin eliminaatiota, mikä saattaa suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Terveille vapaaehtoisille tehty tutkimus osoitti, että simetidiini annoksella 400 mg kahdesti päivässä lisäsi systeemistä metformiinaltistusta (AUC) 50 %:lla. Sen vuoksi sokeritasapainoa on seurattava tarkoin ja annoksen muuttamista suositellun annostuksen puitteissa ja muutoksia diabeteshoitoon on harkittava, kun munuaisten tubulussekreetion kautta eliminoituvia kationisia lääkevalmisteita annetaan samanaikaisesti (ks. kohta 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 -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.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vildagliptiin 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 vildagliptiinilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole ilmennyt todisteita teratogeenisistä vaikutuksista. Sen sijaan sikiötoksisia vaikutuksia on ilmennyt emoille 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 vildagliptiin 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

Vildagliptiin 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

Vildagliptiin ja metformiinin kiinteällä yhdistelmällä ei ole tehty kliinisiä hoitotutkimuksia. Bioekvivalenssi kiinteän yhdistelmän ja samaan aikaan annettujen erillisten vildagliptiini- ja metformiiniainvalmisteiden välillä on kuitenkin osoitettu (ks. kohta 5.2). Seuraavassa esitetyt tiedot liittyvät erillisten vildagliptiini- ja metformiiniainvalmisteiden samanaikaiseen käyttöön, kun vildagliptiini lisättiin metformiinihoitoon. Metformiinin lisäämisestä vildagliptiiniin ei ole tehty tutkimuksia.

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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.

Harvinaisia maksan toiminnan häiriöitä (mukaan lukien hepatiitti) on raportoitu vildagliptiin 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.

Angioedeemaa on ilmoitettu vildagliptiin 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.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Vildagliptiinia kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa monoterapiana ja yhdistelmähoitoina saaneilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu alla, elinjärjestelmittäin ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan. Taulukossa 5 esitetyt haittavaikutukset perustuvat tietoon, joka on saatavilla metformiinin valmisteyhteenvedoista EU:n alueella. 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 arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, joiden metformiinihoitoon lisättiin 100 mg:n vuorokausiannos vildagliptiinia verrattuna lumelääkkeeseen ja metformiiniin (n = 208)

Aineenvaihdunta ja ravitse mus	
Yleinen	Hypoglykemia
Hermosto	
Yleinen	Vapina
Yleinen	Päänsärky
Yleinen	Heitehuimaus
Melko harvinainen	Uupumus
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Pahoinvointi

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin 100 mg:n vildagliptiini-vuorokausiannoksen lisäämistä metformiiniin, ei ilmoitettu haittavaikutusten vuoksi tapahtuneita keskeyttämisistä tässä eikä lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Hypoglykemian esiintyvyys oli kliinisissä tutkimuksissa yleistä potilailla, jotka saivat vildagliptiinia yhdessä metformiinin kanssa (1 %) ja melko harvinaista potilailla, jotka saivat lumelääkettä ja metformiinia (0,4 %). Vildagliptiiniyryhmissä ei ilmoitettu vaikeita hypoglykemiatapauksia.

Kliinisissä tutkimuksissa paino ei muuttunut lähtötilanteesta, kun metformiiniin lisättiin 100 mg vildagliptiinia vuorokaudessa (+0,2 kg vildagliptiini ja -1,0 kg lumelääke).

Pisimmillään yli kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa ei ilmennyt uusia turvallisuussignaaleja tai odottamattomia riskejä, kun vildagliptiini lisättiin metformiinihoitoon.

Yhdistettynä sulfonyyliureaan

Taulukko 2 Ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat vildagliptiinia 50 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (n = 157)

Aineenvaihdunta ja ravitse mus	
Yleinen	Hypoglykemia
Hermosto	
Yleinen	Heitehuimaus, vapina
Iho ja ihonalainen kud os	
Yleinen	Voimakas hikoilu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Voimattomuus

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Haittavaikutusten vuoksi tapahtuneita keskeyttämisistä ei ilmoitettu vildagliptiinin, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmää saaneessa hoitoryhmässä. Lumelääkkeen, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmää saaneessa hoitoryhmässä luku oli 0,6 %.

Hypoglykemia oli yleistä molemmissa hoitoryhmissä (5,1 % vildagliptiinin, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 1,9 % lumelääkkeen, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmää saaneessa ryhmässä). Vildagliptiini-ryhmässä raportoitiin yksi vaikea hypoglykemia-tapaus.

Tutkimuksen lopussa vaikutus keskimääräiseen painoon oli neutraali (+0,6 kg vildagliptiini-ryhmässä ja -0,1 kg lumelääkeryhmässä).

Käyttö yhdessä insuliinin kanssa

Taulukko 3 Ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat 100 mg vildagliptiinia vuorokaudessa yhdessä insuliinin kanssa (metformiinin kanssa tai ilman) kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa (n = 371)

Aineenvaihdunta ja ravitseemus	
Yleinen	Verensokeriarvojen lasku
Hermosto	
Yleinen	Päänsärky, vilunväristykset
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Pahoinvointi, ruokatorven refluksitauti
Melko harvinainen	Ripuli, ilmavaivat

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Kun kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa käytettiin vildagliptiinia 50 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä insuliinin kanssa (samanaikaisen metformiinihoidon kanssa tai ilman), tutkimuksesta vetäytyminen haittavaikutusten vuoksi oli vildagliptiinihoitoryhmässä kokonaisuudessaan 0,3 %. Lumelääkeryhmässä ei tapahtunut keskeytyksiä.

Hypoglykemian ilmaantuvuus oli samaa luokkaa molemmissa hoitoryhmissä (14,0 % vildagliptiini-ryhmässä ja 16,4 % lumelääkeryhmässä). Vaikeita hypoglykemia-tapauksia raportoitiin vildagliptiini-ryhmässä kahdella potilaalla ja lumelääkeryhmässä kuudella potilaalla.

Tutkimuksen lopussa vaikutus painokeskiarvoon oli neutraali (vildagliptiini-ryhmässä +0,6 kg:n muutos lähtötilanteesta, lumelääkeryhmässä ei muutosta).

Lisätietoa yhdistelmävalmisteen yksittäisistä vaikuttavista aineista

Vildagliptiini

Taulukko 4 Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat 100 mg:n vuorokausiannoksen vildagliptiinina monoterapiana (n = 1 855)

Infektiot	
Hyvin harvinainen	Ylähengitystieinfektio
Hyvin harvinainen	Nasofaryngiitti
Aineenvaihdunta ja ravitseemus	
Melko harvinainen	Hypoglykemia
Hermosto	
Yleinen	Heitehuimaus

Melko harvinainen	Päänsärky
Verisuonisto	
Melko harvinainen	Perifeerinen turvotus
Ruoansulatuselimistö	
Melko harvinainen	Ummetus
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinainen	Nivelsärky

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Lisäksi vildagliptiinilla tehdyissä kontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa tutkimuksesta vetäytyminen haittavaikutusten vuoksi ei ollut kokonaisuudessaan yleisempää vildagliptiinia 100 mg:n vuorokausiannoksina saaneilla (0,3 %) kuin lumelääkettä (0,6 %) tai vertailuvalmisteita (0,5 %) saaneilla.

Vertailuvalmistekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa hypoglykemia oli melko harvinaista, ja sitä ilmoitettiin esiintyneen 0,4 %:lla (7/1 855) vildagliptiinihoidon 100 mg:n vuorokausiannoksin saaneista potilaista verrattuna 0,2 %:iin (2/1 082) vertailuvalmistetta tai lumelääkehoitoa saaneiden ryhmien potilaista. Vakavia tai vaikeita haittavaikutuksia ei ilmoitettu.

Kliinisissä tutkimuksissa potilaiden paino ei muuttunut lähtötilanteesta, kun vildagliptiinia annettiin monoterapiana 100 mg vuorokaudessa (-0,3 kg vildagliptiini ja -1,3 kg lumelääke).

Enintään kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa ei ilmennyt uusia turvallisuussignaaleja tai odottamattomia riskejä vildagliptiinimonoterapialla.

Metformiini

Taulukko 5 Metformiinin haittavaikutukset

Aineenvaihdunta ja ravitseemus	
Hyvin harvinainen	B12-vitamiinin heikentynyt imeytyminen ja maitohapposidoosi*
Hermosto	
Yleinen	Metallin maku suussa
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus
Maksa ja sappi	
Hyvin harvinainen	Maksan toimintakoepoikkeamat, hepatiitti**
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin harvinainen	Ihoreaktiot, kuten eryteema, kutina ja urtikaria
*Pitkäkestoiseen metformiinihoitoon on hyvin harvoin liittynyt vähentynyt B12-vitamiinin imeytyminen ja alentunut pitoisuus seerumissa. Jos potilaalla esiintyy megaloplastista anemiaa, tulee tämä vaikutus ottaa huomioon taudin alkuperää selvitettäessä.	
**Yksittäisiä raporteja maksan toimintakoepoikkeamista tai hepatiitista, jotka ovat parantuneet metformiinihoidon keskeyttämisen jälkeen.	

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.

Taulukko 6 Markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset

Ruoansulatuselimistö	
Yleisyys tuntematon	Haimatulehdus
Maksa ja sappi	
Yleisyys tuntematon	Hepatiitti (joka on ollut palautuva lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen) Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset (jotka ovat olleet palautuvia lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleisyys tuntematon	Lhassärky
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleisyys tuntematon	Nokkosihottuma Hilseilevät ja rakkulaiset ihovauriot, mukaan lukien rakkulainen pemfigoidi

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
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 dipeptidyyli peptidaasi 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 insulintrooppinen 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 vildagliptiinihoido 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 reaktioherkkyyssmittareita. 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 lisääntyneitä painon nousua.

Metformiini voi alentaa glukoosipitoisuutta kolmella tavalla:

- alentamalla maksan glukoosituotantoa estäen glukoneogeneesia ja glykogenolyyysiä;
- 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 seurantatutkimus (UKPDS) (UK Prospective Diabetes Study) on osoittanut intensiivisen verensokeripitoisuuden kontrollin pitkäaikaishyödyt tyyppi 2 diabeteksessa aikuisille. Tulokset osoittivat, että ylipainoisten, metformiinilla hoidettujen potilaiden, joilla pelkkä ruokavalihoito oli epäonnistunut:

- minkä tahansa diabetekseen liittyvän komplikaation absoluuttinen riski väheni merkittävästi metformiiniiryhmässä (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 merkittävästi: metformiiniryhmä 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 ($p = 0,021$);
- sydäninfarktitaapausten absoluuttinen riski väheni merkittävästi: metformiiniiryhmässä 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 lähtötilanteesta 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 pioglitatonia 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 vildagliptiiniyryhmässä -0,2 kg ja glimepiridiryhmässä +1,6 kg. Hypoglykemian esiintyvyys oli merkitsevästi alhaisempi vildagliptiiniyryhmässä (1,7 %) kuin glimepiridiryhmässä (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). Vildagliptiiniyryhmässä painonmuutos oli +0,1 kg verrattuna +1,4 kg:n painon nousuun gliklatsidiryhmässä.

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 (\geq 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 % lähtötason HbA_{1c}-keskiarvosta 8,8 %.

24 viikon pituiseen, satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun tutkimukseen osallistui 449 potilasta. Tutkimuksessa arvioitiin vildagliptiinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa) ja vakaa-annoksisen 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 % lähtötason 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 vildagliptiiniyryhmässä 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 tyyppi 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 vildagliptiiniyryhmässä (22,9 %) kuin lumelääkeryhmässä (29,6 %).

Sydän- ja verisuonitapahtumien riski

Meta-analyyssissä, 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), vildagliptiinihoidon 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 vajaatoimintatapaukset 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 pediatrien potilasryhmien hoidossa tyypin 2 diabetes mellituksessa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien 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 pieneni, 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 ruokailun 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

Metabolia 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 [¹⁴C]-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, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh A-C) sairastavilla koehenkilöillä.

Munuaisten vajaatoiminta: Lievää, keskivaikeaa 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 hyötyosuus 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 viivästyminen vaikutuksettomalla annoksella 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 vaikutuksettomalla annoksella 75 mg/kg (10-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Kaneilla havaittiin kehitysviiveisiin viittaavia sikiön painon alenemisiä ja luuston muutoksia vain emon vaikean toksisuuden yhteydessä vaikutuksettomalla annoksella 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 vaikutuksettomannoksen ollessa 500 mg/kg (59-kertainen ihmisen altistukseen nähden) ja hemangiosarkooman esiintyvyyden havaittiin lisääntyneen vaikutuksettomannoksen 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 annoksella). 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:

Hydroksiipropyyliselluloosa

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 pakkauskoot

OPA/Alumiini/PVC-Alumiini-läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot:

10, 60, 100 ja 180 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

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

18.3.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.8.2019