

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vildagliptin/Metformin Krka 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vildagliptin/Metformin Krka 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vildagliptin/Metformin Krka 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

Vildagliptin/Metformin Krka 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

Vildagliptin/Metformin Krka 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Ruskehtavankeltainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä V1. Tabletin mitat: noin 20 mm x 11 mm.

Vildagliptin/Metformin Krka 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Ruskeankeltainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä V2. Tabletin mitat: noin 21 mm x 11 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

- Potilaille, joiden hoitotasapainoa ei saada 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 riittävä 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 Krka -diabeteslääkeannos on räätälöitävä potilaan ajankohtaisen hoidon, tehon ja siedettävyyden perusteella. Suurinta suositeltavaa vuorokausiannosta, 100 mg vildagliptiiniä, ei kuitenkaan saa ylittää. Vildagliptin/Metformin Krka -hoito voidaan aloittaa joko tablettivahvuudella 50 mg/850 mg tai 50 mg/1000 mg kahdesti vuorokaudessa, yksi tabletti aamulla ja yksi illalla.

- Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön, vaikka käytössä on suurin siedetty annos pelkkää metformiinia:

Vildagliptin/Metformin Krka -aloitusannos on 50 mg vildagliptiiniä kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 100 mg) sekä entuudestaan käytössä oleva metformiiniannos.

- Potilaat, jotka käyttävät entuudestaan sekä vildagliptiiniä että metformiinia erillisinä tabletteina: Vildagliptin/Metformin Krka -hoito aloitetaan entuudestaan käytössä olevia vildagliptiini- ja metformiiniannoksia vastaavilla annoksilla.

- Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön metformiinin ja sulfonyyliurean kaksoisyhdistelmähoidolla:

Vildagliptin/Metformin Krka -annos on 50 mg vildagliptiiniä kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 100 mg) sekä entuudestaan käytössä olevaa annosta vastaava metformiiniannos. Sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä voidaan harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi, kun Vildagliptin/Metformin Krka -valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean kanssa.

- Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön insuliinin ja suurimman siedetyn metformiiniannoksen kaksoisyhdistelmähoidolla:

Vildagliptin/Metformin Krka -annos on 50 mg vildagliptiiniä 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 Krka -valmistetta 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 annokseen vuorokaudessa. Jos potilaan GFR-arvo on < 60 ml/min, maitohappoosidoosin riskiä mahdollisesti suurentavat riskitekijät (ks. kohta 4.4) on käytävä läpi ennen kuin metformiinihoidon aloittamista harkitaan.

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

GFR ml/min	Metformiini	Vildagliptiini
60–89	Enimmäisvuorokausiannos on 3000 mg. Voidaan harkita annoksen pienentämistä suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen.	Annoksen säätäminen ei ole tarpeen.
45–59	Enimmäisvuorokausiannos on 2000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	Kokonaisvuorokausiannos enintään 50 mg.
30–44	Enimmäisvuorokausiannos on 1000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	
< 30	Metformiini on vasta-aiheinen.	

## Maksan vajaatoiminta

Vildagliptin/Metformin Krka -valmistetta ei tulisi käyttää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille mukaan lukien ne potilaat, joiden alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) tai aspartaatti-aminotransferaasiarvo (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 Krka-valmisteen käyttöä (< 18-vuotiaille) lapsille ja nuorille ei suositella. Vildagliptin/Metformin Krka -valmisteen turvallisuutta ja tehoa (< 18 vuoden ikäisten) lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

## Antotapa

Suun kautta.

Vildagliptin/Metformin Krka -valmisteen ottaminen 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
- shokki
- 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 Krka ei korvaa insuliinia tarvitsevien potilaiden insuliinihoitoa.

Vildagliptin/Metformin Krka -valmistetta 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 akuutisti 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 hoitajille on kerrottava maitohappoasidoosin riskistä. Maitohappoasidoosin tyypioireita 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-pyruvaattisuhte.

#### 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.

#### Munuaistoiminta

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 Krka -valmistetta 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. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.8).

#### Maksaentsyymien seuranta

Vildagliptiinin käyttöön liittyneitä, maksan toiminnan häiriöitä (mukaan lukien hepatiitti) on raportoitu harvoin. Näissä tapauksissa potilaat olivat yleensä oireettomia eikä kliinisiä jälkiseurauksia ilmennyt. Maksan toimintakokeiden tulokset palautuivat normaaleiksi hoidon keskeyttämisen jälkeen. Ennen Vildagliptin/Metformin Krka -hoidon aloittamista tulee ottaa maksan toimintakokeet potilaan maksan toiminnan selvittämiseksi. Maksan toimintaa tulee seurata Vildagliptin/Metformin Krka -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 normaaliarvojen ylärajaan nähden tai suuremmaksi, suositellaan Vildagliptin/Metformin Krka -hoidon lopettamista. Potilaiden, joille kehittyy keltaisuutta tai muita maksan toiminnan häiriöön viittaavia merkkejä, tulee keskeyttää Vildagliptin/Metformin Krka -valmisteen käyttö.

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

#### Ihomuutokset

Ei-kliinisissä toksisuustutkimuksissa ilmoitettiin apinoiden raajoissa esiintyneen ihovaurioita, kuten rakkuloita ja haavaumia (ks. kohta 5.3). Vaikka iholeesioiden esiintyvyyden ei havaittu suurentuvan kliinisissä tutkimuksissa, oli tieto vähäistä potilaista, joilla oli diabeettisia ihokomplikaatioita. 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

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

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

### Hypoglykemia

Sulfonyyliureoiden tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa. Potilailla, jotka saavat vildagliptiiniä 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.

### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Vildagliptin/Metformin Krka -valmisteella 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 -entsyymin substraatti eikä se estä eikä indusoi CYP 450 -entsyymejä, sillä ei todennäköisesti ole yhteisvaikutuksia sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat näiden entsyymien substraatteja, estäjiä tai indusojia.

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

Terveille koehenkilöille tehdyt digoksiini (P-glykoproteiinin substraatti) ja varfariini (CYP2C9 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 entsyymin 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.

### 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 Krka -valmisteen annostusta pitää tarvittaessa muuttaa samanaikaisen hoidon aikana ja hoidon päättyessä.

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja Vildagliptin/Metformin Krka -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Vildagliptiinin osalta eläinkokeissa on 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 emolle toksisilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Vildagliptin/Metformin Krka -valmistetta 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 vildagliptiinistä puuttuvien, ihmisiin liittyvien tietojen vuoksi Vildagliptin/Metformin Krka -valmistetta ei tulisi käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

### Hedelmällisyys

Vildagliptin/Metformin Krka -valmistella ei ole tehty tutkimuksia lääkkeen vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

Vildagliptiinin ja metformiinin yhdistelmällä ei ole tehty kliinisiä hoitotutkimuksia. Bioekvivalenssi vildagliptiinin ja metformiinin yhdistelmän ja samaan aikaan annetun vildagliptiinin ja metformiinin välillä on kuitenkin osoitettu (ks. kohta 5.2).

Tässä esitetyt tiedot liittyvät vildagliptiinin ja metformiinin samanaikaiseen käyttöön, kun vildagliptiini lisättiin metformiinihoitoon. Metformiinin lisäämisestä vildagliptiiniin ei ole tehty tutkimuksia.

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä ja ohimeneviä eivätkä ne vaatineet hoidon keskeyttämistä. Haittavaikutusten ja iän, rodun, altistuksen keston tai vuorokausiannoksen välillä ei havaittu yhteyttä.

Harvinaisia, vildagliptiinin käytön yhteydessä ilmenneitä maksan toiminnan häiriöitä (mukaan lukien hepatiitti) on raportoitu. 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 määrityksen 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 esiintyneen vildagliptiinin käytön yhteydessä harvinaisina tapauksina yhtä harvoin kuin verrokeilla. Tapauksia ilmoitettiin useammin, kun vildagliptiiniä 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 yhdistelmähoitona saaneilla potilailla esiintyneet, raportoidut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmittäin ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan. Taulukossa 5 esitetyt haittavaikutukset perustuvat tietoon, joka on saatavilla metformiinin valmisteyhteenvedosta 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 yleisyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1**      **Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa ilmoitettavat haittavaikutukset potilailla, joiden metformiinihoitoon lisättiin 100 mg:n vuorokausiannos vildagliptiiniä verrattuna lumelääkkeeseen ja metformiiniin (N = 208)**

<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleinen	Hypoglykemia
<b>Hermosto</b>	
Yleinen	Vapina
Yleinen	Päänsärky
Yleinen	Heitehuimaus
Melko harvinainen	Uupumus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

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

Kliinisissä tutkimuksissa hypoglykemia oli yleistä potilailla, jotka saivat 100 mg vildagliptiiniä vuorokaudessa yhdessä metformiinin kanssa (1 %) ja melko harvinaista potilailla, jotka saivat lumelääkettä + metformiinia (0,4 %).

Vildagliptiiniiryhmissä ei ilmoitettu vaikeita hypoglykemia tapauksia.

Kliinisissä tutkimuksissa paino ei muuttunut lähtötilanteesta kun metformiiniin lisättiin 100 mg vildagliptiiniä 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.

Käyttö yhdessä sulfonyyliurean kanssa

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

<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleinen	Hypoglykemia
<b>Hermosto</b>	
Yleinen	Heitehuimaus, vapina
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>	
Yleinen	Voimakas hikoilu
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
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). Vildagliptiiniiryhmässä raportoitiin yksi vaikea hypoglykemia tapaus.

Tutkimuksen lopussa vaikutus keskimääräiseen painoon oli neutraali (+0,6 kg vildagliptiiniiryhmässä ja -0,1 kg lumeryhmässä).

Käyttö yhdessä insuliinin kanssa

**Taulukko 3 Ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat vildagliptiiniä 100 mg vuorokaudessa yhdessä insuliinin kanssa (metformiinin kanssa tai ilman) kaksioskottetuissa tutkimuksissa (N = 371)**

<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleinen	Verensokeriarvojen lasku
<b>Hermosto</b>	
Yleinen	Päänsärky, vilunväristykset



**Ruoansulatuselimistö**

Yleinen	Pahoinvointi, ruokatorven refluksitauti
Melko harvinainen	Ripuli, ilmavaivat

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

Hypoglykemian ilmaantuvuus oli samaa luokkaa molemmissa hoitoryhmissä (14,0 % vildagliptiiniryhmässä ja 16,4 % lumeryhmässä). Vaikeita hypoglykemia tapauksia raportoitiin vildagliptiiniryhmässä kahdella potilaalla ja lumeryhmässä 6 potilaalla.

Tutkimuksen lopussa vaikutus painokeskiarvoon oli neutraali (vildagliptiiniryhmässä +0,6 kg muutos lähtötilanteesta, lumeryhmässä ei muutosta).

Lisätietoa yhdistelmävalmisteen yksittäisistä vaikuttavista aineista*Vildagliptiini*

**Taulukko 4** **Kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa ilmoitettavat haittavaikutukset potilailla, jotka saivat 100 mg:n vuorokausiannoksen vildagliptiiniä monoterapiana (N = 1855)**

<b>Infektiot</b>	
Hyvin harvinainen	Ylähengitystieinfektio
Hyvin harvinainen	Nasofaryngiitti
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Melko harvinainen	Hypoglykemia
<b>Hermosto</b>	
Yleinen	Heitehuimaus
Melko harvinainen	Päänsärky
<b>Verisuonisto</b>	
Melko harvinainen	Perifeerinen turvotus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleinen	Ummetus
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Melko harvinainen	Nivelkipu

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

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

Vertailuvalmistekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa hypoglykemiaa ilmoitettiin melko harvinaisena: 0,4 %:lla (7/1855) vildagliptiinihoitoa 100 mg:n vuorokausiannoksena saaneista potilaista verrattuna 0,2 %:iin (2/1082) vertailuvalmistetta tai lumelääkehoitoa saaneiden ryhmien potilaista. Vakavia tai vaikeita haittavaikutuksia ei ilmoitettu.

Kliinisissä tutkimuksissa potilaiden paino ei muuttunut lähtötilanteesta, kun vildagliptiiniä annettiin 100 mg vuorokaudessa monoterapiana (-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**

<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Hyvin harvinainen	B12-vitamiinin imeytymisen heikentyminen ja maitohappoasidoosi*
<b>Hermosto</b>	
Yleinen	Metallin maku suussa
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu ja ruokahaluttomuus
<b>Maksa ja sappi</b>	
Hyvin harvinainen	Maksan toimintakoepoikkeamat, hepatiitti**
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Hyvin harvinainen	Ihoreaktiot, kuten punoitus, kutina ja urtikaria
*Pitkäkestoiseen metformiinihoitoon on hyvin harvoin liittynyt vähentynyt B12-vitamiinin imeytyminen ja alentunut pitoisuus seerumissa. Jos potilaalla esiintyy megaloblastista anemiaa, tulee tämä vaikutus ottaa huomioon taudin alkuperää selvitettäessä. **Yksittäisiä raportteja 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 2 päivääannoksena aterioiden aikana tai niiden jälkeen. Myös annoksen suurentaminen hitaasti voi parantaa mahasuolikanavan sietokykyä.

### Markkinoille tulon jälkeinen kokemus

**Taulukko 6 Markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset**

<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Tuntematon	Haimatulehdus
<b>Maksa ja sappi</b>	
Tuntematon	Hepatiitti (joka on ollut palautuvaa lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen) Poikkeavia maksan toimintakokeiden tuloksia (jotka ovat olleet palautuvia lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Tuntematon	Lihassärky
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Vildagliptin/Metformin Krka -valmisteen yliannostuksesta ei ole tietoa.

### Vildagliptiini

Tiedot vildagliptiiniyliannostuksesta ovat vähäiset.

### Oireet

Tiedot vildagliptiiniyliannostuksen todennäköisistä oireista on saatu terveille koehenkilöille tehdystä siedettävyytustutkimuksesta, joissa koehenkilöille annettiin suurenevia annoksia vildagliptiiniä 10 vuorokauden ajan. 400 mg:n annoksella kolmelle koehenkilölle ilmaantui lihaskipua ja yksittäisissä tapauksissa lievää ja ohimenevää parestesiaa, kuumetta, turvotusta sekä ohimenevää lipaasiarvojen suurenemista. 600 mg:n annoksella yhdelle potilaalle ilmaantui käsien ja jalkojen turvotusta sekä kreatiinifosfokinaasi- ja ASAT-, C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ja myoglobiiniarvojen suurenemista. Kolmelle muulle potilaalle ilmaantui jalkojen turvotusta, joista kahdessa tapauksessa esiintyi myös parestesiaa. 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. Vildagliptiiniä 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 Krka -valmisteessa 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:n (glukagonin kaltainen peptidi-1) ja GIP:n (glukoosiriippuva inen insulintrooppinen polypeptidi), hajoamisesta.

Vildagliptiinin antaminen johtaa DPP-4:n toiminnan nopeaan ja täydelliseen estymiseen, mikä johtaa endogeenisten inkretiinihormonien, GLP-1:n ja GIP:n, 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- $\beta$ :aa (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), proinsuliinin suhdetta insuliiniin sekä beetasolujen vasteita lyhyin väliajoin otettuihin näytteisiin perustuvassa ateriarasituskokeessa. Vildagliptiini ei stimuloi diabetesta sairastamattomien (normaali sokeritasapaino) insuliinin eritystä eikä pienennä veren glukoosipitoisuutta.

Vildagliptiinistä aiheutuva endogeenisen GLP-1-pitoisuuden nousu parantaa myös alfasolujen herkkyyttä glukoosille, 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 pienenemiseen.

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 arterioiden 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 glykogenolyysiä;
- lisäämällä hieman insuliinherkkyyttä 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 pitkäkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini alentaa seerumin kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuutta.

Satunnaistettu seurantatutkimus (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 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 ( $p = 0,021$ );
- sydäninfarktitapausten absoluuttinen riski väheni merkittävästi: metformiiniryhmässä 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 metformiininoterapialla, johti 6 kuukauden hoidon jälkeen tilastollisesti merkitseviin HbA1c-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 merkittävästi suurempi osa potilaista saavutti  $\geq 0,7\%$  HbA1c-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: 2020 mg), verrattiin vildagliptiinia (50 mg kahdesti vuorokaudessa) pioglitatsoniin (30 mg kerran vuorokaudessa). Keskimääräinen HbA1c-arvon lasku  $8,4\%$  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: 1894 mg), vildagliptiinia (50 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin glimepiridiin (ad 6 mg/vrk – keskimääräinen annos 2 vuoden kohdalla: 4,6 mg). Yhden vuoden kuluttua keskimääräinen HbA1c-arvon lasku lähtötason keskimääräisestä HbA1c-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) HbA1c-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 1928 mg/vrk). Yhden vuoden kuluttua keskimääräinen HbA1c-arvon lasku oli  $-0,81\%$  metformiinin lisäksi vildagliptiinia saaneiden potilaiden ryhmässä (keskimääräinen HbA1c-arvo lähtötasossa:  $8,4\%$ ) ja  $-0,85\%$  metformiinin lisäksi gliklatsidia saaneiden ryhmässä (keskimääräinen HbA1c-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/1000 mg) tehoa aloitushoitona. Yhdistelmäannos vildagliptiini 50 mg/ metformiini 1000 mg kahdesti vuorokaudessa laski HbA1c-arvoa  $-1,82\%$ , yhdistelmäannos vildagliptiini 50 mg/ metformiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa laski HbA1c-arvoa  $-1,61\%$ , metformiini 1000 mg kahdesti vuorokaudessa  $-1,36\%$  ja vildagliptiini 50 mg kahdesti vuorokaudessa  $-1,09\%$ , kun lähtötason keskimääräinen HbA1c-arvo oli  $8,6\%$ . Potilailla, joiden HbA1c-lähtötasot olivat  $\geq 10,0\%$ , HbA1c-arvon laskut olivat vielä suurempia.

Vildagliptiinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa), metformiinin ( $\geq 1500$  mg/vrk) ja glimepiridin ( $\geq 4$  mg/vrk) yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 318 potilaalla 24 viikon pituisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa. Vildagliptiinin, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmä pienensi HbA1c-arvoa merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmään. Lumehoitoon verrattuna HbA1c-arvo pieneni keskimäärin  $0,76\%$  lähtötilanteen HbA1c-keskiarvosta  $8,8\%$ .

Tyyppin 2 diabetespotilaille tehdyssä viiden vuoden pituisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (VERIFY) verrattiin vaikutusta potilailla, joilla oli äskettäin todettu tyyppin 2 diabetes ja jotka saivat vildagliptiinia ja metformiinia sisältävää varhaista yhdistelmähoitoa (N = 998) tai alkuvaiheen tavanomaista metformiinimonoterapiaa ja sen jälkeistä yhdistelmähoitoa vildagliptiinin kanssa (sekventiaalisen hoidon ryhmä) (N = 1 003). Yhdistelmähoito (vildagliptiini 50 mg kahdesti vuorokaudessa + metformiini) pienensi vahvistettuun ensimmäisen hoidon epäonnistumiseen (HbA1c-arvo  $\geq 7\%$ ) kuluneen ajan suhteellista riskiä tilastollisesti merkitsevästi ja kliinisesti merkittävästi metformiinimonoterapiaan verrattuna 5 tutkimusvuoden aikana tyyppin 2 diabetespotilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa (riskitiheysuhde [95 % lv]: 0,51 [0,45; 0,58];  $p < 0,001$ ). Ensimmäisen hoidon epäonnistumisen (HbA1c-arvo  $\geq 7\%$ ) ilmaantuvuus oli 429 (43,6 %) potilasta yhdistelmähoidon ryhmässä ja 614 (62,1 %) potilasta sekventiaalisen hoidon ryhmässä.

24 viikon pituiseen, satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun 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 HbA1c-arvoa merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen. Lumehoitoon verrattuna HbA1c-arvo pieneni koko populaatiossa keskimäärin 0,72 % lähtötilanteen HbA1c-keskiarvosta 8,8 %. Insuliinia ja metformiinia samanaikaisesti saaneessa alaryhmässä HbA1c-arvo pieneni keskimäärin 0,63 % ja pelkkää insuliinia saaneessa alaryhmässä 0,84 % lumehoitoon verrattuna. Hypoglykemian ilmaantuvuus koko populaatiossa oli vildagliptiiniryhmässä 8,4 % ja lumeryhmässä 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 tyyppin 2 diabetes ja joiden hoitotasapaino oli riittämätön, kun käytössä oli insuliini (lyhytvaikutteinen ja pidempivaikutteinen, keskimääräinen insuliiniannos 80 IU/vrk). Kun vildagliptiini (50 mg kahdesti vuorokaudessa) lisättiin insuliinihoitoon, HbA1c-arvo pieneni keskimäärin tilastollisesti merkitsevästi enemmän (0,5 %) kuin lumelääkkeen ja insuliinin yhdistelmää käytettäessä (0,2 %). Hypoglykemian ilmaantuvuus oli vähäisempää vildagliptiiniryhmässä (22,9 %) kuin lumeryhmässä (29,6 %).

### Sydän- ja verisuonitapahtumien riski

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

### Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset vildagliptiinin ja metformiinin yhdistelmän käytöstä tyyppin 2 diabetes mellituksen hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Vildagliptiini/metformiini

#### Imeytyminen

Vildagliptiini/metformiini-yhdistelmän bioekvivalenssi on osoitettu kolmella annosvahvuudella (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg ja 50 mg/1000 mg) vildagliptiini- ja metformiinihydrokloriditablettien vastaaviin vapaisiin yhdistelmiin verrattuna.

Ruoka ei vaikuta vildagliptiinin imeytymisen määrään eikä nopeuteen vildagliptiinia ja metformiinia sisältävistä tableteista. Metformiinin imeytymisen nopeus ja määrä vildagliptiinia ja metformiinia (50 mg/1000 mg) sisältävistä tableteista pieni, 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 Krka -valmisteen kummankin vaikuttavan aineen farmakokineettisiä ominaisuuksia.

### Vildagliptiini

#### Imeytyminen

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

#### Jakautuminen

Vildagliptiini sitoutuu plasman proteiineihin heikosti (9,3 %) ja jakautuu tasaisesti plasmaan 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:n 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 vildagliptiinistä 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 altistus (AUC) suurenevät terapeuttisilla annoksilla suunnilleen samana pisyvässä suhteessa annokseen.

## Ominaisuudet eri potilasryhmissä

### Sukupuoli

Vildagliptiinin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja terveiden eri-ikäisten ja erilaisen painoindeksin (BMI) omaavien mies- ja naiskoehenkilöiden välillä. Sukupuoli ei vaikuta vildagliptiinin aikaan saamaan DPP-4:n estymiseen.

### Ikä

Kun terveille, iäkkäille koehenkilöille ( $\geq 70$  -vuotiaita) annettiin vildagliptiinia 100 mg kerran vuorokaudessa, kokonaisaltistus oli 32 % ja plasman huippupitoisuus 18 % suurempi verrattuna nuoriin, terveisiin koehenkilöihin (18–40-vuotiaisiin). Näiden muutosten ei kuitenkaan katsota olevan kliinisesti merkityksellisiä. Ikä ei vaikuta vildagliptiinin aikaan saamaan 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 merkitsevää vaikutusta vildagliptiinin farmakokinetiikkaan.

## Metformiini

### Imeytyminen

Metformiiniannoksen nielemisen jälkeen huippupitoisuus ( $C_{\max}$ ) saavutetaan noin 2,5 tunnissa. Absoluuttinen hyötyosuus 500 mg 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 metformiini-annoksilla ja antoväleillä saavutetaan plasman vakaan tilan pitoisuus 24–48 tunnin kuluttua ja pitoisuudet ovat yleensä alle 1 mikrog/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa plasman metformiinihuippupitoisuudet ( $C_{\max}$ ) eivät ylittäneet edes maksimiannoksilla arvoa 4 mikrog/ml.

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

### Jakautuminen

Plasman proteiineihin sitoutuminen on merkityksetöntä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Keskimääräinen jakautumistilavuus ( $V_d$ ) asettui 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 munuaisherästen suodatuksen ja tiehyterityksen kautta. Niellyn lääkkeen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6,5 tuntia. Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, puhdistuma vähenee suhteessa kreatiinipuhdistumaan ja siten eliminaation puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa plasman suurentuneisiin metformiini-annoksiin.



### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vildagliptin/Metformin Krka -valmisteen 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 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 kaniineilla. Rotilla havaittiin aaltomaisten kylkiluumuutosten esiintyvyyden lisääntyneen emon ruumiinpainoparametrien pienenemisen yhteydessä vaikutuksettomalla annoksella ollessa 75 mg/kg (10-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Kaniineilla havaittiin kehitysväiveisiin viittaavia sikiön painon alenemisiä ja luuston muutoksia vain emon vaikean toksisuuden yhteydessä vaikutuksettomalla annoksella ollessa 50 mg/kg (9-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Pre- ja postnataalista kehitystä selvittävä tutkimus tehtiin rotilla. Löydöksiä todettiin vain annoksilla  $\geq 150$  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 annoksia suun kautta (noin 200 kertaa ihmiselle suurimmilla suositelluilla annoksilla aiheutuva altistus). Vildagliptiinistä johtuvaa kasvainten esiintyvyyden lisääntymistä ei havaittu. Toinen kahden vuoden mittainen karsinogeenisuustutkimus tehtiin hiirillä ja siinä käytettiin suun kautta annettavia annoksia, jotka olivat enintään 1000 mg/kg. Rintarauhasen adenokarsinooman esiintyvyyden havaittiin lisääntyneen vaikutuksettomalla annoksella ollessa 500 mg/kg (59-kertainen ihmisen altistukseen nähden) ja hemangiosarkooman esiintyvyyden havaittiin lisääntyneen vaikutuksettomalla annoksella 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  $\geq 5$  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  $\geq 20$  mg/kg/vrk (noin kolminkertainen altistus ihmisen altistukseen 100 mg:n annoksella). Hännän nekroottisia leesioita havaittiin annoksella  $\geq 80$  mg/kg/vrk. Annoksella 160 mg/kg/vrk hoidettujen apinoiden iholeesiot eivät korjautuneet 4 viikon lääkkeettömän jakson aikana.

Metformiini

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Hydroksiopropyylluloosa (E463)

Mannitoli (E421)

Natriumstearyylifumaraatti (E470a)

Magnesiumstearaatti (E470b)

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Talkki (E553b)

Propyleeniglykoli (E1520)

Rautaoksidi, keltainen (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaus (OPA/Alu/PVC//Alu): pakkaukset, joissa on 10, 30, 60, 120 tai 180 kalvopäällysteistä tablettia, ja kerrannaispakkaukset, joissa on 120 (2 x 60) tai 180 (3 x 60) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Krka, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

50 mg/850 mg: 37592

50 mg/1000 mg: 37593

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.11.2021

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.1.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## PRODUKTRESUMÈ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vildagliptin/Metformin Krka 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
Vildagliptin/Metformin Krka 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vildagliptin/Metformin Krka 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 850 mg metforminhydroklorid.

Vildagliptin/Metformin Krka 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter  
Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 1000 mg metforminhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Vildagliptin/Metformin Krka 50 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
Brunaktigt gula, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter märkta med V1 på ena sidan av tablett.  
Dimensioner: cirka 20 mm x 11 mm.

Vildagliptin/Metformin Krka 50 mg/1000 mg filmdragerade tabletter  
Brungula, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter märkta med V2 på ena sidan av tablett.  
Dimensioner: cirka 21 mm x 11 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Vildagliptin/Metformin Krka 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 Krka bör individanpassas utifrån patientens nuvarande doseringsregim, effektivitet och tolerabilitet och samtidigt inte överstiga den maximala rekommenderade dagliga dosen om 100 mg vildagliptin. Vildagliptin/Metformin Krka kan påbörjas antingen vid 50 mg/850 mg eller 50 mg/1000 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 Krka 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 Krka 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:  
Doser av Vildagliptin/Metformin Krka 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 Krka 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 Krka 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 tiazolidindion 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 Krka (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### Nedsatt njurfunktion

GFR bör bedömas innan behandling med metformin innehållande 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 laktatacidos (se avsnitt 4.4) ska bedömas innan behandlingsstart med metformin hos patienter med GFR < 60 ml/min.

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

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Den maximala dygnsdosen är 3000 mg. Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.	Inga dosjusteringar
45-59	Den maximala dygnsdosen är 2000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	Den maximala dygnsdosen är 50 mg.
30-44	Den maximala dygnsdosen är 1000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	
< 30	Metformin är kontraindicerat.	

##### Nedsatt leverfunktion

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

#### *Pediatrik population*

Vildagliptin/Metformin Krka rekommenderas inte till barn och ungdomar (< 18 år). Säkerhet och effekt för Vildagliptin/Metformin Krka för barn och ungdomar (< 18 år) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Oral användning.

Intag av Vildagliptin/Metformin Krka 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 Krka ersätter inte insulin hos patienter med behov av insulin och skall 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. blodtrycksänkande läkemedel, diuretika och NSAID) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidos är högt 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 återinsätts 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 behandling 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

Patienter med nedsatt leverfunktion inklusive patienter som inför behandling har ALAT eller ASAT högre än 3 gånger ULN skall inte behandlas med Vildagliptin/Metformin Krka (se 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 asymtomatiska utan kvarstående kliniska symptom och resultat av leverfunktionstest normaliserades efter avbrytande av behandlingen. Leverfunktionstest skall utföras före start av behandling med Vildagliptin/Metformin Krka för att få kunskap om patientens utgångsvärden. Leverfunktionen skall kontrolleras under behandling med Vildagliptin/Metformin Krka 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 Krka. Patienter som utvecklar gulsot eller får andra tecken på leverdysfunktion skall avbryta behandling med Vildagliptin/Metformin Krka.

Efter utsättande av behandling med Vildagliptin/Metformin Krka och normalisering av leverfunktionsprover, skall behandling med Vildagliptin/Metformin Krka inte återupptas.

#### Hudbesvär

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 så har det efter marknadsföring funnits rapporter av bullösa och exfoliativa hudlesioner. Därför rekommenderas övervakning i samband med rutinvård för att upptäcka hudbesvär såsom blåsor och sår hos diabetespatienten.

#### Akut pankreatit

Användning av vildagliptin har associerats med risk för utveckling av akut pankreatit. Patienter bör informeras om det karakteristiska symtomet på akut pankreatit.

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

#### Hypoglykemi

Läkemedel med en sulfonureid 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.

### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Det har inte gjorts någon särskild interaktionsstudie med Vildagliptin/Metformin Krka. Följande uppgifter visar på den information som finns tillgänglig för det enskilda aktiva substanserna.

### Vildagliptin

Vildagliptin har låg risk för interaktioner med läkemedel som ges samtidigt. Vildagliptin är inte ett cytokrom P (CYP) 450-enzymsubstrat och 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 de perorala diabetesmedlen pioglitazon, metformin och glyburid i kombination med vildagliptin har inte visat några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner på målgruppen.

Läkemedelsinteraktionsstudier med digoxin (P-glykoprotein-substrat) och warfarin (CYP2C9-substrat) på 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 farmakokinetik vid samtidig administrering av vildagliptin. Detta har dock inte fastställts på målgruppen.

### Kombinationsbehandling med 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 vid användning

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 loopdiuretika. När sådana läkemedel sätts in i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.



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

Angiotensinkonvertas (ACE)-hämmare kan minska blodglukosnivåerna. Om nödvändigt bör dosen av det blodglukossänkande medlet justeras vid behandling tillsammans med det andra läkemedlet och vid utsättandet.

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

Det finns inga adekvata data från användningen av Vildagliptin/Metformin Krka i gravida kvinnor. Djurstudier av vildagliptin har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser. Djurstudier av metformin har inte visat reproduktionstoxikologiska effekter. Djurstudier av vildagliptin och metformin har inte visat några teratogena effekter, däremot fetotoxiska effekter vid modertoxiska doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Vildagliptin/Metformin Krka skall inte användas under graviditet.

##### Amning

Djurstudier har visat att vildagliptin och metformin utsöndras i mjölk. Det är okänt om vildagliptin utsöndras i bröstmjölk, men metformin utsöndras i bröstmjölk 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 Krka inte användas under amning (se avsnitt 4.3).

##### Fertilitet

Inga studier på effekten på människans fertilitet har utförts för Vildagliptin/Metformin Krka (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

#### **4.8 Biverkningar**

Inga terapeutiska kliniska prövningar har utförts med kombinationen vildagliptin/metformin. Kombinationen har emellertid visat bioekvivalens med samtidigt administrerat vildagliptin och metformin (se avsnitt 5.2).

De data som presenteras nedan hänför sig till samtidig administrering av vildagliptin och metformin, där vildagliptin har getts som tillägg till metformin. Inga studier har utförts av metformin som ges som tillägg till vildagliptin.

##### Summering av säkerhetsprofilen

De flesta biverkningarna var lätta och övergående, och krävde inte utsättande av behandlingen. Inget samband sågs mellan biverkningar och ålder, etnisk tillhörighet, exponeringstid eller daglig dos.

Sällsynta fall av leverdysfunktion (inklusive hepatit) har rapporterats hos patienter som fått behandling med vildagliptin. I dessa fall var patienterna generellt asymtomatiska utan kvarstående kliniska symptom och leverfunktionen normaliserades efter avbrytande av behandlingen. I data från kontrollerade monoterapi- och tilläggsbehandlings-studier 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 ickeprogressiv natur och inte förknippade med kolestas eller gulsot.

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 en ACE-hämmare. Majoriteten av dessa händelser var lindriga och avklingade under pågående vildagliptinbehandling.

#### Biverkningstabell

De biverkningar som rapporterats av patienter som fått vildagliptin i dubbelblinda studier som monoterapi och som tilläggsbehandlingar är listade nedan efter organsystem och absolut frekvens. De biverkningar som listas i Tabell 5 baseras på information från den produktresumé för metformin som finns tillgänglig inom EU. 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 100 mg dagligen i kombination med metformin, jämfört med placebo + metformin, i dubbelblindade studier (N = 208)**

<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga	Hypoglykemi
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	Tremor
Vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Yrsel
Mindre vanliga	Trötthet
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	Illamående

#### Beskrivning av valda biverkningar

I kontrollerade kliniska studier med kombinationen 100 mg vildagliptin dagligen + metformin var det inga patienter som avbröt studien på grund av biverkningar i någondera av behandlingsgrupperna, vildagliptin 100 mg dagligen + metformin respektive placebo + metformin.

I kliniska studier var förekomsten av hypoglykemi vanligt hos patienter som fick vildagliptin i kombination med metformin (1 %) och mindre vanlig hos patienter som fick placebo + metformin (0,4 %).

Inga svåra händelser av hypoglykemi rapporterades i vildagliptin grupperna.

I kliniska studier ändrades inte kroppsvikten från utgångsvärdet då vildagliptin 100 mg dagligen gavs som tilläggsbehandling till metformin (+0,2 kg och -1,0 kg för vildagliptin respektive placebo).

Inga ytterligare säkerhetssignaler eller oförutsedda risker sågs i studier som pågick i upp till 2 år eller mer när vildagliptin gavs som tillägg till metformin.

#### Kombination med en sulfonureid

**Tabell 2 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått vildagliptin 50 mg två gånger dagligen i kombination med metformin och en sulfonureid (N = 157)**

<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga	Hypoglykemi
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	

Vanliga	Yrsel, tremor
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga	Hyperhidros
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationen</b>	
Vanliga	Asteni

#### Beskrivning av valda biverkningar

I behandlingsgruppen med vildagliptin + metformin + glimepirid rapporterades ingen avbruten behandling på grund av biverkningar mot 0,6 % i behandlingsgruppen med placebo + metformin + glimepirid.

Förekomsten av hypoglykemi var vanlig i båda behandlingsgrupperna (5,1 % för gruppen med vildagliptin + metformin + glimepirid mot 1,9 % för gruppen med placebo + metformin + glimepirid gruppen). Ett fall av allvarlig hypoglykemi rapporterades i vildagliptin gruppen.

Vid slutet av studien så var effekten på medelkroppsvikten neutral (+0,6 kg i vildagliptin gruppen och -0,1 kg i placebo gruppen).

#### *Kombination med insulin*

**Tabell 3 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått vildagliptin 100 mg dagligen i kombination med insulin (med eller utan metformin) i dubbelblinda studier (N = 371)**

<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga	Minskat blodglukos
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	Huvudvärk, frossa
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	Illamående, gastroesofageal reflexsjukdom
Mindre vanliga	Diarré, gasbildning

#### Beskrivning av valda biverkningar

I kontrollerade kliniska studier med vildagliptin 50 mg två gånger dagligen i kombination med insulin, med eller utan samtidigt användning av metformin, var den totala förekomsten av patienter som avbröt studien på grund av biverkningar 0,3 % i vildagliptin gruppen och inga som avbröt studien i placebo gruppen.

Förekomsten av hypoglykemi var likartad i båda behandlingsgrupperna (14,0 % i vildagliptin gruppen mot 16,4 % i placebo gruppen). Två patienter rapporterade allvarliga hypoglykemiska händelser i vildagliptin gruppen och 6 patienter i placebo gruppen.

Vid slutet av studien var effekten på medelkroppsvikten neutral (+0,6 kg ändring från studiestart i vildagliptin gruppen och ingen viktändring i placebo gruppen).

#### Ytterligare information om de enskilda aktiva substanserna i den fasta kombinationen

#### Vildagliptin

**Tabell 4 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått vildagliptin 100 mg dagligen som monoterapi i dubbelblinda studier (N = 1 855)**

<b>Infektioner och infestationer</b>	
Mycket sällsynta	Infektion i övre luftvägarna
Mycket sällsynta	Nasofaryngit
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mindre vanliga	Hypoglykemi

<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	Yrsel
Mindre vanliga	Huvudvärk
<b>Blodkärl</b>	
Mindre vanliga	Perifert ödem
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mindre vanliga	Förstoppning
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Mindre vanliga	Ledvärk

#### Beskrivning av valda biverkningar

I kontrollerade monoterapistudier var den totala förekomsten av patienter som avbröt studien på grund av biverkningar inte större för patienter som behandlades med vildagliptin vid doser om 100 mg dagligen (0,3 %) än för placebo (0,6 %) eller jämförelseläkemedel (0,5 %).

I jämförande kontrollerade monoterapistudier var hypoglykemi en mindre vanlig biverkan och rapporterades hos 0,4 % (7 av 1 855) av patienterna som behandlades med vildagliptin 100 mg dagligen, jämfört med 0,2 % (2 av 1 082) av patienterna i de grupper som behandlades med aktivt jämförelseläkemedel eller placebo, utan att några allvarliga eller svåra händelser rapporterades.

I kliniska studier ändrades inte kroppsvikten från utgångsvärdet då vildagliptin 100 mg dagligen gavs som monoterapi (- 0,3 kg och - 1,3 kg för vildagliptin respektive placebo).

Inga ytterligare säkerhetssignaler eller oförutsedda risker sågs i studier som pågått i upp till 2 år med vildagliptin i monoterapi.

#### Metformin

**Tabell 5 Biverkningar för metforminkomponenten**

<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mycket sällsynta	Minskad absorption av vitamin B12 samt laktatacidos*
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	Metallsmak i munnen
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga	Illamående, kräkningar, diarré, buksmärta och aptitförlust
<b>Lever och gallvägar</b>	
Mycket sällsynta	Onormala leverfunktionstester eller hepatit**
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket sällsynta	Hudreaktioner såsom erytem, pruritus och urtikaria
*Minskad absorption av vitamin B12 och minskade serumnivåer har mycket sällsynt observerats hos patienter som fått långtidsbehandling med metformin. Hänsyn bör tas till denna etiologi vid uppkomst av megaloblastisk anemi hos en patient.	
**Isolerade fall av onormala leverfunktionstester eller hepatit, som avklingat efter utsättande av metformin har rapporterats..	

Gastrointestinala biverkningar är vanligt förekommande i början av behandlingen men försvinner vanligtvis utan åtgärd. För att förhindra dem rekommenderas att metformin tas vid två dagliga doseringstillfällen, under eller efter måltid. En långsam dosökning kan förbättra den gastrointestinala toleransen.

#### Erfarenheter efter att läkemedlet godkänts för försäljning

**Tabell 6 Biverkningar som rapporterats efter att läkemedlet godkänts för försäljning**

<b>Magtarmkanalen</b>
-----------------------

Ingen känd frekvens	Pankreatit
<b>Lever och gallvägar</b>	
Ingen känd frekvens	Hepatit (reversibelt vid utsättning av läkemedlet) Onormala leverfunktionstester (reversibelt vid utsättning av läkemedlet)
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Ingen känd frekvens	Myalgi
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Ingen känd frekvens	Urtikaria Exfoliativa och bullösa hudlesioner, såsom bullös pemfigoid

#### 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Information om överdosering med Vildagliptin/Metformin Krka saknas.

#### Vildagliptin

Information 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 kreatininkinas (CK), ASAT, 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 Krka 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.

Genom att öka de endogena nivåerna av dessa inkretinhormoner förstärker vildagliptin betacellernas känslighet för glukos, vilket leder till förbättrad glukosberoende utsöndring av insulin. Behandling med vildagliptin 50 - 100 mg dagligen hos patienter med diabetes typ 2 gav en signifikant förbättring av markörer över betacellfunktionen inklusive HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), 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 alfacellernas 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 nedgång av glukosproduktionen i levern vid fasta och efter måltid, med reducerad glykemi som följd.

Den kända effekten att ökade GLP-1-nivåer ger fördröjning av ventrikeltömningen 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 totalkolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider.

Den prospektiva, randomiserade 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<sub>1c</sub>-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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 0,4 % med vildagliptin som tillägg till metformin och 0,5 % med glimepirid som tillägg till metformin från ett genomsnittligt utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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 gliklazid (genomsnittlig daglig dos: 229,5 mg). Efter ett år var den genomsnittliga minskningen av HbA<sub>1c</sub> -0,81 % med vildagliptin som tillägg till metformin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> var 8,4 %) och -0,85 % med gliklazid som tillägg till metformin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> 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 gliklazid.

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/1000 mg två gånger dagligen) som initial behandling hos tidigare icke läkemedelsbehandlade patienter. Med ett utgångsvärde av HbA<sub>1c</sub> på 8,6 %, gav vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg två gånger dagligen en minskning av HbA<sub>1c</sub> på - 1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,61 %, metformin 1000 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<sub>1c</sub>.

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 ( $\geq 1500$  mg dagligen) och glimepirid ( $\geq 4$  mg dagligen). Vildagliptin i kombination med metformin och glimepirid minskade signifikant HbA<sub>1c</sub> i jämförelse med placebo. Från ett medelbasvärde av HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub>-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<sub>1c</sub>-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 enheter), och samtidig användning med metformin (N = 276) eller utan samtidig metformin (N = 173). Vildagliptin i kombination med insulin minskade signifikant HbA<sub>1c</sub> i jämförelse med placebo. Från ett medelbasvärde av HbA<sub>1c</sub> 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 så var den placebojusterade medelminskningen av HbA<sub>1c</sub> 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 viktnedgång (-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<sub>1c</sub> 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 vildagliptingruppen än i placebogruppen (22,9 % mot 29,6 %).

### Kardiovaskulär risk

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 vildagliptinbehandling 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 % KI; 0,61–1,11)]. En MACE inträffade hos 83 av 9 599 (0,86 %) vildagliptinbehandlade patienter och hos 85 av 7 102 (1,20 %) jämförelsebehandlade patienter. Bedömning av varje enskild MACE-händelse visade ingen ökad risk (liknande M-H RR). Bekräftade hjärtsviktshändelser (HF) som definieras 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

### Vildagliptin/metformin

#### Absorption

Bioekvivalens har visats mellan vildagliptin/metformin vid tre dosstyrkor (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg och 50 mg/1000 mg), jämfört med en fri kombination av vildagliptin och metforminhydrokloridtabletter i motsvarande doser.

Intag av föda påverkar inte absorptionsgraden och absorptionshastigheten av vildagliptin från vildagliptin/metformin. Absorptionsgraden och absorptionshastigheten av metformin från vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg minskade när det gavs tillsammans med föda, vilket avspeglades genom minskat  $C_{\max}$  med 26 % och AUC med 7 % samt fördröjt  $T_{\max}$  (2,0 till 4,0 timmar).

Följande redovisning avspeglar de farmakokinetiska egenskaperna hos de enskilda aktiva substanserna i Vildagliptin/Metformin Krka.

### 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 maximala plasmakoncentrationer något, till 2,5 timmar, men förändrar inte den totala exponeringen (AUC). Administrering av vildagliptin tillsammans med föda resulterade i minskat  $C_{\max}$  (19 %) jämförd med 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 (LAY 151) är farmakologiskt inaktiv och är cyanodelens hydrolysisprodukt, svarar för 57 % av dosen, följt av amidens hydrolysisprodukt (4 % av dosen). DPP-4 bidrar delvis till vildagliptins hydrolysis, 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 [ $^{14}\text{C}$ ] vildagliptin utsöndrades cirka 85 % av dosen i urin, och 15 % av dosen återfanns i feces. Efter peroral administrering utsöndrades 23 % av vildagliptindosen via njurarna som oförändrat läkemedel. Efter intravenös administrering på friska försökspersoner är 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 området under plasmakoncentrationerna kontra tidskurvorna (AUC), ökade på ett i huvudsak dosproportionerligt sätt över det terapeutiska dosområdet.

## Egenskaper hos patienterna

### Kön

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

### Ålder

Hos friska äldre försökspersoner ( $\geq 70$  år) ökade den totala exponeringen för vildagliptin (100 mg en gång dagligen) 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-Pughpoäng 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.

### Etnisk grupp

Begränsade data visar att ras inte har någon större påverkan 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 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 är vanligen mindre än 1 mikrog/ml. I kontrollerade kliniska prövningar översteg inte de maximala plasmanivåerna av metformin ( $C_{\max}$ ) 4 mikrog/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 erythrocyter. 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 substanserna i Vildagliptin/Metformin Krka. 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 icke-effekt dosnivå ("no effect level") om 15 mg/kg (7-faldigt högre exponering än hos människa baserat på  $C_{max}$ ).

Ansamling av skummiga alveolära makrofager i lungan sågs hos råtta och mus. Icke-effekt dosnivå på råtta var 25 mg/kg (5-faldigt högre exponering än hos människa baserat på AUC) och på 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. Icke-effekt dosnivån har inte fastställts.

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

En studie av fertilitet och tidig embryonal utveckling som utförts på råtta har inte visat 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 med en icke-effekt dosnivå om 75 mg/kg (10-faldigt högre exponering än hos människa). Minskad fostervikt och skeletala variationer, vilket tyder på fördröjning i utvecklingen, sågs hos kanin endast i samband med svår maternell toxicitet, med en icke-effekt dosnivå om 50 mg/kg (9-faldigt högre exponering än hos människa). En pre- och postnatal utvecklingsstudie har utförts på råtta. Fynd har endast observerats i samband med maternell toxicitet vid  $\geq 150$  mg/kg och 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 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 upp till 1000 mg/kg. Ökad förekomst av adenokarcinom i bröst samt hemangiosarkom observerades, med icke-effekt dosnivåer om 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, förekomsten av tumörer endast hos en art och höga systemiska exponeringskvoter när tumörerna observerades.

I en 13-veckors toxikologistudie på cynomolgusapa har hudskador rapporterats vid doser  $\geq 5$  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  $\geq 20$  mg/kg/dag (cirka 3 gånger högre AUC-exponering än hos människa vid en dos om 100 mg). Nekrotiska skador på svansen observerades vid  $\geq 80$  mg/kg/dag. Hudskadorna var inte reversibla under en återhämningsperiod om 4 veckor hos apor som behandlats med 160 mg/kg/dag.

#### Metformin

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Hydroxipropylcellulosa (E463)

Mannitol (E421)

Natriumstearylfumarat (E470a)

Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmdragering

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Talk (E553b)

Propylenglykol (E1520)

Gul järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

(OPA/Alu/PVC//Alu) blister: förpackningar innehållande 10, 30, 60, 120 och 180 filmdragerade tabletter och multipelförpackningar innehållande 120 (2 förpackningar med 60) och 180 (3 förpackningar med 60) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

50 mg/850 mg: 37592

50 mg/1000 mg: 37593

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 8.11.2021

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

28.1.2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).