

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg vildagliptin och 1 000 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 tabletten.
Dimensioner: cirka 20 mm x 11 mm.

Vildagliptin/Metformin Krka 50 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

Brun gula, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter märkta med V2 på ena sidan av tabletten.
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/1 000 mg tablettstyrka två gånger dagligen, en tablett på morgonen och den andra på kvällen.

- För patienter med otillräckligt kontrollerad diabetes på sin maximalt tolererbara dos av metformin monoterapi:

Startdosen av Vildagliptin/Metformin 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:

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

Den maximala dygnsdosen av metformin ska helst delas upp i 2–3 dagliga doser. Faktorer som kan öka risken för 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 3 000 mg. Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.	Inga dosjusteringar
45-59	Den maximala dygnsdosen är 2 000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	Den maximala dygnsdosen är 50 mg.
30-44	Den maximala dygnsdosen är 1 000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	
< 30	Metformin är kontraindicerat.	

Nedsatt leverfunktion

Vildagliptin/Metformin 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).

Pediatrisk 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 moderat 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. blodtryckssänkande 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.

Patienter med kända eller misstänkta mitokondriella sjukdomar

Metformin rekommenderas inte till patienter med kända mitokondriella sjukdomar, såsom mitokondriell encefalopati med laktacidos och strokeliknande episoder (MELAS-syndrom) och maternellt nedärvd diabetes och dövhet (MIDD), på grund av risken för exacerbation av laktacidos och neurologiska komplikationer som kan förvärra sjukdomen.

Vid tecken och symtom som tyder på MELAS-syndrom eller MIDD efter intag av metformin ska behandlingen med metformin sättas ut omedelbart och patienten utvärderas diagnostiskt utan dröjsmål.

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 bilddiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.5.

Njurfunktion

GFR ska bedömas innan 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 iakttas 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 bilddiagnostiken 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 dessas 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

Summering av säkerhetsprofilen

I randomiserade placebokontrollerade studier har säkerhetsdata erhållits från totalt 6 197 patienter som exponerats för vildagliptin/metformin. Av dessa patienter fick 3 698 patienter vildagliptin/metformin och 2 499 patienter fick placebo/metformin.

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

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. Användning av vildagliptin är förknippat med risken att utveckla pankreatit. Laktatacidos har rapporterats efter användning med metformin, särskilt hos patienter med underliggande njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.4).

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. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

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

Organsystem/ biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	
Övre luftvägsinfektion	Vanliga
Nasofaryngit	Vanliga
Metabolism och nutrition	
Hypoglykemi	Mindre vanliga
Aptitförlust	Mindre vanliga
Minskad absorption av vitamin B ₁₂ samt laktatacidos	Mycket sällsynta*
Centrala och perifera nervsystemet	
Yrsel	Vanliga
Huvudvärk	Vanliga
Tremor	Vanliga
Metallsmak i munnen	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	
Kräkningar	Vanliga
Diarré	Vanliga
Illamående	Vanliga
Gastroesofageal refluxsjukdom	Vanliga
Gasbildningar	Vanliga
Förstoppning	Vanliga
Buksmärtor (inklusive övre magtrakten)	Vanliga
Pankreatit	Mindre vanliga
Lever och gallvägar	
Hepatit	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	
Hyperhidros	Vanliga
Pruritus	Vanliga
Utslag	Vanliga

Dermatit	Vanliga
Erytem	Mindre vanliga
Urtikaria	Mindre vanliga
Exfoliativa och bullösa hudlesioner, såsom bullös pemfigoid	Ingen känd frekvens [†]
Kutan vaskulit	Ingen känd frekvens [†]
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ledvärk	Vanliga
Myalgi	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Asteni	Vanliga
Trötthet	Mindre vanliga
Frossa	Mindre vanliga
Perifert ödem	Mindre vanliga
Undersökningar	
Onormala leverfunktionstester	Mindre vanliga
* Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått metformin som monoterapi och som inte observerats hos patienter som fått vildagliptin+metformin i fast kombination. Se produktresumé för metformin för ytterligare information. † Erfarenheter efter att läkemedlet godkänts för försäljning	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Vildagliptin

Nedsatt leverfunktion

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

Angioödem

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

Hypoglykemi

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

Metformin

Minskad absorption av vitamin B₁₂

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

Leverfunktion

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

Gastrointestinala störningar

Gastrointestinala biverkningar är 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.

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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 betacellsfunktionen inklusive HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), förhållandet mellan proinsulin och insulin och mått på betacellernas respons från ofta tagna måltidstoleranstester. Hos icke-diabetiker (med normal glykemisk kontroll) stimulerar inte vildagliptin insulinutsöndringen och minskar inte glukosnivåerna.

Genom att öka de endogena GLP-1-nivåerna förstärker vildagliptin också 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 total kolesterol, 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_{1c}-värdena jämfört med placebo (skillnader mellan grupperna - 0,7 % till - 1,1 % för vildagliptin 50 mg respektive 100 mg). Andelen patienter som uppnådde en minskning av HbA_{1c} om $\geq 0,7$ % från utgångsvärdet var statistiskt signifikant högre i båda grupperna som fick vildagliptin + metformin (46 % respektive 60 %), jämfört med den grupp som fick metformin + placebo (20 %).

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

I en studie som pågått i 2 år jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med glimepirid (upp till 6 mg dagligen – genomsnittlig dos efter 2 år: 4,6 mg) hos patienter behandlade med metformin (genomsnittlig daglig dos: 1 894 mg). Efter 1 år var den genomsnittliga minskningen av HbA_{1c} 0,4 % med vildagliptin som tillägg till metformin och 0,5 % med glimepirid som tillägg till metformin från ett genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} på 7,3 %. Förändringen av kroppsvikten var -0,2 kg med vildagliptin och +1,6 kg med glimepirid. Incidensen av hypoglykemier var signifikant lägre i vildagliptingruppen (1,7 %) jämfört med glimepiridgruppen (16,2 %). Vid studiens slut (efter 2 år) var HbA_{1c} för båda behandlingsgrupperna jämförbara med utgångsvärdena, medan förändringen av kroppsvikten och skillnaderna i hypoglykemifrekvensen mellan behandlingsgrupperna kvarstod.

I en 52-veckors studie på patienter som var otillräckligt kontrollerade med metformin (metformindosen vid baseline var 1 928 mg/dag) jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med gliklazid (genomsnittlig daglig dos: 229,5 mg). Efter ett år var den genomsnittliga minskningen av HbA_{1c} -0,81 % med vildagliptin som tillägg till metformin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} var 8,4 %) och -0,85 % med gliklazid som tillägg till metformin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} var 8,5 %), statistisk non-inferiority uppnåddes (95 % CI; -0,11–0,20). Förändringen av kroppsvikten var +0,1 kg med vildagliptin jämfört med en viktuppgång på +1,4 kg med 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/1 000 mg två gånger dagligen) som initial behandling hos tidigare icke läkemedelsbehandlade patienter. Med ett utgångsvärde av HbA_{1c} på 8,6 %, gav vildagliptin/metformin 50 mg/1 000 mg två gånger dagligen en minskning av HbA_{1c} på -1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,61 %, metformin 1 000 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,36 % och

vildagliptin 50 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,09 %. Hos patienter med ett utgångsvärde som var $\geq 10,0$ % observerades en större minskning av HbA_{1c}.

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

En femårig, randomiserad, dubbelblind multicenterstudie (VERIFY) utfördes på patienter med typ 2-diabetes för att utvärdera effekten av en tidigt insatt kombinationsbehandling med vildagliptin och metformin (N = 998) jämfört med standardbehandling med initial monoterapi med metformin följt av kombination med vildagliptin (sekventiell behandlingsgrupp) (N = 1 003) hos nydiagnostiserade patienter med typ 2-diabetes. Kombinationsregimen av vildagliptin 50 mg två gånger dagligen plus metformin resulterade i en statistiskt och kliniskt signifikant relativ minskning av risken för "tid till bekräftad initial behandlingssvikt" (HbA_{1c}-värde ≥ 7 %) jämfört med metformin som monoterapi i behandlingsnaiva patienter med typ 2-diabetes under den 5 åriga studietiden (HR [95 %CI]: 0,51 [0,45; 0,58]; p < 0,001). Förekomsten av initial behandlingssvikt (HbA_{1c}-värde ≥ 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_{1c} i jämförelse med placebo. Från ett medelbasvärde av HbA_{1c} på 8,8 % var den placebojusterade medelminskningen i den totala populationen -0,72 %. I subgrupperna som behandlats med insulin med samtidig eller utan samtidig användning med metformin så var den placebojusterade medelminskningen av HbA_{1c} 0,63 % respektive -0,84 %. Förekomsten av hypoglykemi i den totala populationen var 8,4 % i vildagliptin och 7,2 % i placebogruppen. För patienter som fått vildagliptin uppstod ingen viktökning (+0,2 kg) medan för de som fått placebo uppstod en 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_{1c} när vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) adderades till insulin statistiskt signifikant större än med placebo plus insulin (0,5 % mot 0,2 %). Förekomsten av hypoglykemi var lägre i 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 hjärtvikthändelser (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/1 000 mg), jämfört med en fri kombination av vildagliptin och metforminhydrokloridtabletter i motsvarande doser.

Intag av föda påverkar inte absorptionsgraden och absorptionshastigheten av vildagliptin från vildagliptin/metformin. Absorptionsgraden och absorptionshastigheten av metformin från vildagliptin/metformin 50 mg/1 000 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 hydrolysprодукt, svarar för 57 % av dosen, följt av amidens hydrolysprодукt (4 % av dosen). DPP-4 bidrar delvis till vildagliptins hydrolys, 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}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 tidsskurvorna (AUC), ökade på ett i huvudsak dosproportionellt 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 (≥ 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 kropps Clearance 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* gentoxicitetsstudier.

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 ≥ 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 1 000 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 ≥ 5 mg/kg/dag. Dessa var konsekvent lokaliserade till extremiteterna (händer, fötter, öron och svans). Vid en dos om 5 mg/kg/dag (ungefär motsvarande AUC-exponeringen hos människa vid en dos om 100 mg) observerades endast blåsor. Dessa var reversibla trots fortsatt behandling och förknippades inte med onormal histopatologi. Flagnande och avskalad hud, skorpor och sår på svansen med motsvarande histopatologiska förändringar observerades vid doser ≥ 20 mg/kg/dag (cirka 3 gånger högre AUC-exponering än hos människa vid en dos om 100 mg). Nekrotiska skador på svansen observerades vid ≥ 80 mg/kg/dag. Hudskadorna var inte reversibla under en återhämningsperiod om 4 veckor hos apor som behandlats med 160 mg/kg/dag.

Metformin

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Hydroxipropylcellulosa (E463)

Mannitol (E421)

Natriumstearyl fumarat (E470a)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Hypromellos (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: 59956

50 mg/1 000 mg: 59957

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-07-20

Datum för förnyat godkännande: 2026-06-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-29

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats

<http://www.lakemedelsverket.se>.