

1.3.1	Vildagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Vimetso 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vimetso 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vimetso 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 850 mg metforminijevega klorida.

Vimetso 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Vimetso 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Rjavkasto rumene, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z oznako V1 na eni strani tablete.
Velikost tablete: približno 20 mm x 11 mm.

Vimetso 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

Rjavo rumene, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z oznako V2 na eni strani tablete.
Velikost tablete: približno 21 mm x 11 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vimetso je indicirano kot dodatek dieti in telesni dejavnosti za izboljšanje urejenosti glikemije pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2:

- pri bolnikih, ki niso ustrezno urejeni samo z metforminijevim kloridom,
- pri bolnikih, ki že prejemajo zdravljenje z vildagliptinom in metforminijevim kloridom v obliki ločenih tablet,
- v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, kar vključuje insulin, kadar ta ne zagotavljajo zadostne urejenosti glikemije (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1 za razpoložljive podatke o različnih kombinacijah).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli z normalnim delovanjem ledvic ($GFR \geq 90$ ml/min)

Odmerek zdravila Vimetso za preprečevanje hiperglikemije je treba določiti vsakemu posameznemu bolniku glede na njegovo trenutno shemo zdravljenja in njeno učinkovitost ter glede na bolnikovo prenašanje zdravljenja, pri tem pa se ne sme preseči največjega priporočenega dnevnega odmerka vildagliptina 100 mg. Zdravljenje z zdravilom Vimetso je mogoče začeti z uporabo tablet bodisi jakosti 50 mg/850 mg ali 50 mg/1000 mg dvakrat dnevno in sicer eno tableto zjutraj, drugo pa zvečer.

1.3.1	Vildagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- Za bolnike, pri katerih sladkorna bolezen ni ustrezno urejena samo z metforminom v največjem odmerku, ki ga še prenašajo:

Z začetnim odmerkom zdravila Vimetso naj bolnik prejme po 50 mg vildagliptina dvakrat na dan (kar pomeni celotni dnevni odmerek 100 mg vildagliptina) in tolikšen odmerek metformina, kot ga je prejemal do tedaj.

- Za bolnike, ki prehajajo s sočasne uporabe vildagliptina in metformina v obliki ločenih tablet: Zdravilo Vimetso naj jemljejo v odmerku, ki ustreza dotedanjima odmerkoma vildagliptina in metformina.

- Za bolnike, pri katerih sladkorna bolezen ni ustrezno urejena z dvojno kombinacijo metformina in sulfonilsečnine:

Z odmerkom zdravila Vimetso naj bolnik prejme po 50 mg vildagliptina dvakrat na dan (kar pomeni celotni dnevni odmerek 100 mg vildagliptina) in približno tolikšen odmerek metformina, kot ga je prejemal do tedaj. Kadar bolnik jemlje zdravilo Vimetso v kombinaciji s sulfonilsečnino, je treba razmisliti o manjšem odmerku sulfonilsečnine, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo.

- Za bolnike pri katerih diabetes ni ustrezno urejen z dvojno kombinacijo insulina in največjega odmerka metformina, ki ga bolnik še prenaša:

Z odmerkom zdravila Vimetso naj bolnik prejme po 50 mg vildagliptina dvakrat na dan (kar pomeni celotni dnevni odmerek 100 mg vildagliptina) in približno tolikšen odmerek metformina, kot ga je prejemal do tedaj.

Varnost in učinkovitost vildagliptina v trojni kombinaciji peroralnih zdravil s tiazolidindionom nista bili dokazani.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (≥ 65 let)

Metformin se izloča preko ledvic, pri starejših bolnikih pa je delovanje ledvic pogosto zmanjšano, zato je treba starejšim bolnikom, ki jemljejo zdravilo Vimetso, redno pregledovati delovanje ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo metformin, nato pa vsaj enkrat letno. Pri bolnikih s povečanim tveganjem dodatnega napredovanja okvare ledvic in pri starejših je treba delovanje ledvic oceniti pogosteje, na primer vsake 3 do 6 mesecev.

Najbolje je, da se največji dnevni odmerek metformina razdeli v 2 do 3 dnevne odmerke. Pri bolnikih z $GFR < 60$ ml/min je treba pred uvedbo metformina pregledati dejavnike, ki lahko povečajo tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).

Če ni na voljo ustrezna jakost zdravila Vimetso, je treba namesto fiksne kombinacije uporabiti posamične monokomponente.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60–89	Največji dnevni odmerek je 3000 mg. Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka.	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
45–59	Največji dnevni odmerek je 2000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	Največji dnevni odmerek je 50 mg.
30–44	Največji dnevni odmerek je 1000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	

1.3.1	Vildagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

< 30	Metformin je kontraindiciran.	
------	-------------------------------	--

Okvara jeter

Zdravila Vimetso ne smejo uporabljati bolniki z okvaro jeter, vključno z bolniki, ki imajo pred zdravljenjem vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) ali aspartat-aminotransferaze (AST) nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ZMN) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Vimetso pri otrocih in mladostnikih (< 18 let) ni priporočljiva. Varnost in učinkovitost zdravila Vimetso pri otrocih in mladostnikih (< 18 let) nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Jemanje zdravila Vimetso s hrano ali takoj po njej lahko ublaži gastrointestinalne simptome, ki so povezani z jemanjem metformina (glejte tudi poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Vse vrste akutne metabolične acidoze (kot sta laktacidoza, diabetična ketoacidoza).

Diabetična predkoma.

Huda ledvična odpoved (GFR < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.4).

Akutna stanja, ki bi lahko vplivala na delovanje ledvic, kot so:

- dehidracija,
- huda okužba,
- šok,
- intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev (glejte poglavje 4.4).

Akutna ali kronična bolezen, ki lahko povzroča tkivno hipoksijo, kot je:

- srčno popuščanje ali odpoved dihanja,
- nedaven miokardni infarkt,
- šok.

Okvara jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

Akutna zastrupitev z alkoholom, alkoholizem.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravilo Vimetso ne more nadomestiti zdravljenja z insulinom pri bolnikih, ki potrebujejo insulin, in se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1.

Laktacidoza

Laktacidoza, zelo redek a resen presnovni zaplet, se najpogosteje pojavi ob akutnem poslabšanju delovanja ledvic, ob kardiorespiratorni bolezni ali sepsi. Pri akutnem poslabšanju delovanja ledvic se začne metformin kopičiti, kar poveča tveganje za laktacidozo.

V primeru dehidracije (huda driska ali bruhanje, zvišana telesna temperatura ali zmanjšan vnos tekočine) je treba jemanje metformina začasno prekiniti; priporoča se posvet z zdravstvenim delavcem.

Zdravila, ki lahko akutno okvarijo delovanje ledvic (kot so antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidna protivnetna zdravila), je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z metforminom, uvesti previdno. Drugi dejavniki tveganja za laktacidozo so pretirano uživanje alkohola, jetrna insuficienca, neustrezno

PI_Text089902_2	- Updated:	Page 3 of 18
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Vildagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno postenje in vsa stanja, povezana s hipoksijo, ter sočasna uporaba zdravil, ki lahko povzročijo laktacidozo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolnike in/ali skrbnike je treba opozoriti na tveganje laktacidoze. Za laktacidozo so značilni acidozna dispneja, bolečina v trebuhu, mišični krči, astenija in hipotermija, ki ji sledi koma. Ob sumu na simptome mora bolnik prenehati z jemanjem metformina in takoj poiskati zdravniško pomoč. Diagnostični laboratorijski izvidi so zmanjšan pH krvi ($< 7,35$), zvišane ravni laktata v plazmi (> 5 mmol/l) in povečana anionska vrzel ter razmerje laktat/piruvat.

Bolniki z znanimi ali domnevnimi mitohondrijskimi boleznimi:

Pri bolnikih z znanimi mitohondrijskimi boleznimi, kot sta sindrom mitohondrijske encefalopatije z laktacidozo in možganski kapi podobnimi dogodki (MELAS – *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*) in maternalno podedovana sladkorna bolezen in prizadetost sluha (MIDD – *Maternal inherited diabetes and deafness*), uporaba metformina ni priporočljiva zaradi tveganja za poslabšanje laktacidoze in nevroloških zapletov, ki lahko povzročijo poslabšanje bolezni.

Če se po zaužitju metformina pojavijo znaki in simptomi, ki so značilni za sindrom MELAS ali MIDD, je treba zdravljenje z metforminom takoj prekiniti in opraviti takojšnjo diagnostično oceno.

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje laktacidoze. Metformin je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga lahko ponovno uvede najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Delovanje ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja, nato pa v rednih presledkih (glejte poglavje 4.2). Metformin je kontraindiciran pri bolnikih z $GFR < 30$ ml/min in ga je treba začasno ukiniti, če se pojavijo stanja, ki spremenijo delovanje ledvic (glejte poglavje 4.3).

Pri sočasni uporabi zdravil, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, povzročijo pomembne hemodinamske spremembe ali zavirajo transport v ledvicah in povečajo sistemsko izpostavljenost metforminu, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Okvara jeter

Zdravilo Vimetso se ne sme uporabljati pri bolnikih z okvaro jeter, vključno z bolniki, ki imajo pred zdravljenjem vrednosti ALT ali AST nad 3-kratno ZMN (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.8).

Spremljanje jetrnih testov

Pri zdravljenju z vildagliptinom so poročali o redkih primerih motenega delovanja jeter (vključno s hepatitisom). V teh primerih bolniki večinoma niso imeli niti simptomov niti kliničnih posledic, izvidi jetrnih testov pa so se ponovno normalizirali po prekinitvi zdravljenja. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Vimetso je treba opraviti pregled jetrnih testov za določitev bolnikovih izhodiščnih vrednosti. Delovanje jeter je treba v prvem letu zdravljenja z zdravilom Vimetso spremljati vsake 3 mesece in občasno tudi kasneje. Bolnikom, pri katerih pride do zvišanja vrednosti aminotransferaz, je treba za potrditev opraviti še drugo preiskavo delovanja jeter, nato pa jih je treba spremljati s pogostimi pregledi jetrnih testov, dokler se nenormalni izvid(i) ne normalizira(jo). Če zvišanje AST ali ALT na ali nad 3-kratno ZMN vztraja, je priporočena prekinitve zdravljenja z zdravilom Vimetso. Bolniki, pri katerih pride do ikterusa ali drugih znakov, ki nakazujejo moteno delovanje jeter, morajo prekiniti zdravljenje z zdravilom Vimetso.

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Vimetso in normalizaciji vrednosti jetrnih testov se zdravljenje z zdravilom Vimetso ne sme ponovno uvesti.

1.3.1	Vildagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Kožne spremembe

V nekliničnih toksikoloških študijah z vildagliptinom so poročali o kožnih spremembah, med drugim o mehurčastem izpuščaju in razjedah na okončinah opic (glejte poglavje 5.3). V kliničnih preskušanjih niso opažali zvišane incidence kožnih sprememb, vendar je pri bolnikih s kožnimi obolenji kot zapletom sladkorne bolezni obseg izkušenj omejen. Poleg tega so v obdobju trženja zdravila poročali o mehurčastih in eksfoliacijskih kožnih spremembah. Zato je v okviru rutinske oskrbe sladkornih bolnikov priporočeno opazovanje kože glede kožnih sprememb, kot so mehurčast izpuščaj ali razjede na koži.

Akutni pankreatitis

Uporabo vildagliptina povezujejo s tveganjem za razvoj akutnega pankreatitisa. Bolnike je treba obvestiti o značilnem simptomu akutnega pankreatitisa. Če obstaja sum na pankreatitis, je treba prenehati z jemanjem vildagliptina, če pa je diagnoza akutnega pankreatitisa potrjena, bolnik ne sme ponovno začeti z jemanjem vildagliptina. Pri bolnikih z anamnezo akutnega pankreatitisa je potrebna previdnost.

Hipoglikemija

Znano je, da sulfonilsečnine povzročajo hipoglikemijo. Pri bolnikih, ki prejemajo vildagliptin v kombinaciji s sulfonilsečnino, je lahko tveganje za hipoglikemijo povečano, zato je treba razmisliti o nižjem odmerku sulfonilsečnine, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo.

Kirurški poseg

Uporabo metformina je treba v času kirurškega posega pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo prekiniti. Zdravljenje se lahko ponovno uvede najmanj 48 ur po kirurškem posegu ali začetku peroralnega prehranjevanja, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja zdravila Vimetso z drugimi zdravili niso opravili. Naslednje trditve odražajo podatke, ki so na voljo za obe posamezni učinkovini.

Vildagliptin

Vildagliptin ima le majhno možnost medsebojnega delovanja z drugimi sočasno uporabljenimi zdravili. Ker vildagliptin ni niti substrat encimov citokroma P (CYP) 450 niti ne zavira ali inducira encimov CYP 450, ni verjetno, da bi prišlo do interakcij z učinkovinami, ki so substrati, zaviralci ali induktorji teh encimov.

Rezultati kliničnih preskušanj s peroralnimi antidiabetiki pioglitazonom, metforminom in gliburidom v kombinaciji z vildagliptinom niso pokazali nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij pri ciljni populaciji.

Študije medsebojnega delovanja z digoksinom (substratom P-glikoproteina) in z varfarinom (substratom CYP2C9) na zdravih prostovoljcih niso pokazale nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij pri sočasni uporabi vildagliptina.

Na zdravih prostovoljcih so izvajali klinične študije medsebojnega delovanja z amlodipinom, ramiprilom, valsartanom in s simvastatinom. V teh študijah niso opažali nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij pri sočasni uporabi vildagliptina. Vendar pa le-teh niso ugotavljali pri ciljni populaciji.

Kombinacija z zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE)

PI_Text089902_2	- Updated:	Page 5 of 18
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Vildagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce ACE, je lahko prisotno povečano tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.8).

Kot velja za druga peroralna antidiabetična zdravila, lahko določene učinkovine, med drugim tiazidi, kortikosteroidi, ščitnični hormoni in simpatikomimetiki, zmanjšajo hipoglikemični učinek vildagliptina.

Metformin

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Alkohol

Zastrupitev z alkoholom je povezana s povečanim tveganjem za laktacidozo, zlasti ob postenju, podhranjenosti ali okvari jeter.

Jodirana kontrastna sredstva

Metformin je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga lahko ponovno uvede najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Kombinacije, pri katerih so potrebni previdnostni ukrepi

Nekatera zdravila lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kar lahko poveča tveganje za laktacidozo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze (COX) II, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II in diuretiki, zlasti diuretiki Henlejeve zanke. Ob uvedbi ali uporabi teh zdravil v kombinaciji z metforminom je potrebno skrbno spremljanje delovanja ledvic.

Glukokortikoidi, beta-2 agonisti in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično aktivnost. Bolnik mora biti o tem poučen, koncentracijo glukoze v krvi pa je treba meriti pogosteje, še posebno na začetku zdravljenja. Če je potrebno, je mogoče prilagoditi odmerke zdravila Vimetso v času sočasne uporabe drugega zdravila in ob njegovi ukinitvi.

Zaviralci ACE lahko znižujejo koncentracije glukoze v krvi. Kadar je to potrebno, je treba med zdravljenjem z drugim zdravilom ali ob njegovi ukinitvi prilagajati odmerjanje antihiperglikemičnega zdravila.

Sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na običajne ledvične tubulne transportne sisteme za izločanje metformina skozi ledvice, (npr. uporaba prenašalca organskih kationov 2 [OCT2 - organic cation transporter 2] ali izlivnega proteina za več zdravil in toksinov [MATE - multidrug and toxin extrusion protein 1], kot so ranolazin, vandetanib, dolutegravir in cimetidin) lahko poveča sistemsko izpostavljenost metforminu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Vimetso pri nosečnicah. Za vildagliptin so študije na živalih pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja pri velikih odmerkih. Za metformin študije na živalih niso pokazale škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja. Študije na živalih, ki so jih izvajali z vildagliptinom in metforminom, niso pokazale teratogenosti, pokazali pa so se toksični učinki za plod pri odmerkih, ki so bili toksični za mater (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Vimetso ne smete uporabljati pri nosečnicah.

Dojenje

Študije na živalih kažejo na izločanje metformina in vildagliptina v mleko. Ni znano, ali se vildagliptin izloča v materino mleko, se pa v materino mleko v majhnih količinah izloča metformin. Tako zaradi potencialnega tveganja, da bi pri novorojenčku zaradi metformina prišlo do hipoglikemije,

1.3.1	Vildagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

kot tudi zaradi pomanjkanja podatkov o vildagliptinu pri ljudeh, se zdravilo Vimetso med dojenjem ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Študij o vplivu zdravila Vimetso na plodnost pri ljudeh niso izvajali (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Bolniki, pri katerih prihaja do neželenega učinka v obliki omotičnosti, naj se izogibajo vožnji ali upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Podatke o varnosti so pridobili pri skupno 6197 bolnikih, ki so prejeli kombinacijo vildagliptin/metformin v randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanjih. Od teh bolnikov jih je 3698 prejelo kombinacijo vildagliptin/metformin, 2499 pa kombinacijo placebo/metformin.

Terapevtskih kliničnih preskušanj s kombinacijo vildagliptin/metformin niso izvajali. Dokazali pa so bioekvivalenco kombinacije vildagliptin/metformin s sočasno uporabljanima vildagliptinom in metforminom (glejte poglavje 5.2).

Neželeni učinki so bili večinoma blagi in prehodne narave, zdravljenja zaradi njih ni bilo treba prekinjati. Povezave med neželenimi učinki in starostjo, etnično pripadnostjo, trajanjem zdravljenja ali velikostjo dnevnega odmerka niso ugotovili. Uporabo vildagliptina povezujejo s tveganjem za razvoj pankreatitisa. Poročali so o primerih laktacidoze po uporabi metformina, zlasti pri bolnikih z že prej prisotno okvaro ledvic (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so v dvojno slepih študijah prejeli vildagliptin v monoterapiji ali kot dodatno terapijo, so navedeni po organskih sistemih in po absolutni pogostnosti. Pogostnosti so definirane kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin in metformin (kot monokomponente ali kot fiksno kombinacijo) ali v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni v kliničnih preskušanjih in v okviru izkušenj v obdobju trženja zdravila

Organski sistem – neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	
okužba zgornjih dihal	Pogosti
nazofaringitis	Pogosti
Presnovne in prehranske motnje	
hipoglikemija	Občasni
izguba apetita	Občasni
zmanjšanje absorpcije vitamina B ₁₂ in laktacidoza	zelo redki*
Bolezni živčevja	
omotičnost	Pogosti
glavobol	Pogosti
tremor	Pogosti
kovinski okus	Občasni

1.3.1	Vildagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolezni prebavil	
bruhanje	Pogosti
diareja	Pogosti
navzea	Pogosti
gastroezofagealna refluksna bolezen	Pogosti
flatulenca	Pogosti
obstipacija	Pogosti
bolečine v trebuhu vključno z zgornjim delom trebuha	Pogosti
pankreatitis	Občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
hepatitis	občasni
Bolezni kože in podkožja	
hiperhidroza	pogosti
srbenje	pogosti
izpuščaj	pogosti
dermatitis	pogosti
eritem	občasni
urtikarija	občasni
eksfoliativne in bulozne kožne spremembe, vključno z buloznim pemfigoidom	pogostnost neznana [†]
kožni vasculitis	pogostnost neznana [†]
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
artralgija	pogosti
mialgija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
astenija	pogosti
utrujenost	občasni
mrazenje	občasni
periferni edemi	občasni
Preiskave	
nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije	občasni
* Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli metformin v monoterapiji, niso pa jih opazili pri bolnikih, ki so prejeli fiksno kombinacijo vildagliptina in metformina. Za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za metformin. † na osnovi izkušenj v obdobju trženja zdravila	

Opis izbranih neželenih učinkov

Vildagliptin

Okvara jeter

Pri zdravljenju z vildagliptinom so poročali o redkih primerih motenega delovanja jeter (vključno s hepatitisom). V teh primerih bolniki večinoma niso imeli niti simptomov niti kliničnih posledic, izvidi jetrnih testov pa so se ponovno normalizirali po prekinitvi zdravljenja. V podatkih iz kontroliranih preskušanj z monoterapijo in iz tistih z dodanim zdravilom, ki so trajala do 24 tednov, so bile incidence zvišanj ALT ali AST na ali nad 3-kratnik zgornje meje normalnosti (zvišanje opredeljeno kot prisotno na vsaj dveh zaporednih izvidih ali na zadnjem obisku v času zdravljenja) 0,2 % za vildagliptin 50 mg enkrat dnevno, 0,3 % za vildagliptin 50 mg dvakrat dnevno in 0,2 % za vsa primerjalna zdravila. Ta zvišanja vrednosti aminotransferaz so bila večinoma asimptomatska, neprogresivne narave in niso bila povezana s holestazo ali z ikterusom.

Angioedem

Poročali so o redkih primerih angioedema, do katerega je prišlo ob jemanju vildagliptina enako pogosto kot pri kontrolnih bolnikih. O večjem deležu primerov so poročali ob jemanju vildagliptina v

1.3.1	Vildagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

kombinaciji z zaviralcem angiotenzinske konvertaze (zaviralcem ACE). Neželeni učinki so bili večinoma blagi in so izzveneli kljub nadaljevanju zdravljenja z vildagliptinom.

Hipoglikemija

Pojavljanje hipoglikemije je bilo občasno pri bolnikih, ki so uporabljali vildagliptin v monoterapiji (0,4 %) v primerjalnih kontroliranih študijah monoterapije z aktivnim primerjalnim zdravilom ali s placebom (0,2 %). Pri tem niso poročali o nobenem primeru hude ali resne hipoglikemije. Pri uporabi vildagliptina kot dodatka metforminu je do hipoglikemije prišlo pri 1 % bolnikov, ki so prejemali vildagliptin, in pri 0,4 % bolnikov, ki so prejemali placebo. Pri dodajanju pioglitazona je do hipoglikemije prišlo pri 0,6 % bolnikov, ki so prejemali vildagliptin, in pri 1,9 % bolnikov, ki so prejemali placebo. Pri dodajanju sulfonilsečnine je do hipoglikemije prišlo pri 1,2 % bolnikov, ki so prejemali vildagliptin, in pri 0,6 % bolnikov, ki so prejemali placebo. Pri dodajanju sulfonilsečnine in metformina je do hipoglikemije prišlo pri 5,1 % bolnikov, ki so prejemali vildagliptin, in pri 1,9 % bolnikov, ki so prejemali placebo. Pri bolnikih, ki so prejemali vildagliptin v kombinaciji z insulinom, je bila incidenca hipoglikemije 14 % v skupini z vildagliptinom in 16 % v skupini s placebom.

Metformin

Zmanjšanje absorpcije vitamina B₁₂

Pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili z metforminom, so zelo redko opažali zmanjšanje absorpcije vitamina B₁₂ in znižanje njegove koncentracije v serumu. Priporočljivo je, da se pri bolniku z megaloblastno anemijo pomisli na možnost take etiologije.

Jetrna funkcija

Poročali so o posameznih primerih nenormalnih vrednosti testov jetrne funkcije ali hepatitisa, ki so izzveneli po ukinitvi metformina.

Bolezni prebavil

Do gastrointestinalnih neželenih učinkov pride najpogosteje na začetku zdravljenja in v večini primerov spontano izzvenijo. Za preprečevanje teh učinkov je priporočeno jemanje metformina v 2 odmerkih dnevno in sicer med obrokom ali takoj po njem. Tudi počasno zviševanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno prenosljivost zdravila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o primerih prevelikega odmerjanja zdravila Vimetso ni.

Vildagliptin

Podatki o prevelikem odmerjanju vildagliptina so omejeni.

Simptomi

PI_Text089902_2	- Updated:	Page 9 of 18
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Vildagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Podatki o verjetnih simptomih prevelikega odmerjanja vildagliptina temeljijo na študiji prenašanja naraščajočih odmerkov, izvedeni na zdravih osebah, ki so prejemale vildagliptin 10 dni. Pri 400 mg je v treh primerih prišlo do bolečin v mišicah in v posameznih primerih do blage in prehodne parestezije, zvišane telesne temperature, edemov in prehodnega zvišanja koncentracije lipaz. Pri 600 mg je pri eni osebi prišlo do otekanja rok in stopal ter zvišanja koncentracij kreatin-kinaze (CK), aspartat aminotransferaze (AST), C-reaktivnega proteina (CRP) in mioglobina. Pri treh drugih osebah je prišlo do otekanja stopal, v dveh primerih s parestezijo. Vsi simptomi in nenormalni laboratorijski izvidi so izzveneli brez zdravljenja po prekinitvi jemanja preiskovanega zdravila.

Metformin

Zaradi znatno prevelikega odmerjanja metformina (ali sočasnega tveganja za laktacidozo) lahko pride do laktacidoze, ki je urgentno stanje in zahteva bolnišnično zdravljenje.

Obravnav

Hemodializa je najučinkovitejši način odstranjevanja metformina. Vendar pa vildagliptina ni mogoče odstraniti s hemodializo, je pa mogoče s hemodializo odstraniti njegov glavni presnovek (LAY 151). Priporočeno je podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov, oznaka ATC: A10BD08.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Vimetso je kombinacija dveh antihiperglikemičnih učinkovin s komplementarnim mehanizmom delovanja za izboljšanje urejenosti glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: vildagliptina iz skupine spodbujevalcev Langerhansovih otočkov in metforminijevega klorida iz skupine bigvanidov.

Vildagliptin iz skupine spodbujevalcev Langerhansovih otočkov je močan in selektiven zaviralec dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4). Metformin deluje predvsem tako, da zmanjšuje endogeno tvorbo glukoze v jetrih.

Farmakodinamični učinki

Vildagliptin

Vildagliptin deluje predvsem z zaviranjem DPP-4, encima, ki je odgovoren za razgradnjo hormonov inkretinov GLP-1 (glukagonu podoben peptid 1) in GIP (od glukoze odvisni insulinotropni polipeptid).

Uporaba vildagliptina povzroči hitro in popolno zaviranje delovanja DPP-4, kar povzroča zvišanje endogenih koncentracij hormonov inkretinov GLP-1 in GIP na tešče in po obroku.

Z zviševanjem endogenih koncentracij hormonov inkretinov vildagliptin okrepi občutljivost celic beta za glukozo, kar izboljša od glukoze odvisno izločanje insulina. Zdravljenje z vildagliptinom v odmerkih 50-100 mg dnevno je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 pomembno izboljšalo vrednosti kazalcev delovanja beta celic, vključno z modelom ocene homeostaze HOMA-β, razmerjem med proinsulinom in insulinom ter merjenjem odzivnosti beta celic po obroku s pogostim vzorčenjem. Pri osebah brez sladkorne bolezni (z normalnimi koncentracijami glukoze v krvi) vildagliptin ne spodbuja izločanja insulina in ne znižuje koncentracije glukoze.

Z zviševanjem endogenih koncentracij GLP-1 vildagliptin okrepi tudi občutljivost celic alfa za glukozo, kar povzroči ustreznejše izločanje glukagona glede na koncentracijo glukoze.

PI_Text089902_2	- Updated:	Page 10 of 18
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Vildagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri hiperglikemiji zaradi zvišanih koncentracij hormonov inkretinov pride do dodatnega zvišanja razmerja insulin/glukagon, kar povzroči zmanjšanje tvorbe glukoze v jetrih na tešče in po obroku, to pa zniža koncentracije glukoze v krvi.

Pri zdravljenju z vildagliptinom niso opažali počasnejšega praznjenja želodca, kar je sicer znan učinek pri zvišanih koncentracijah GLP-1.

Metformin

Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnimi učinki in znižuje tako bazalno kot postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi. Metformin ne spodbuja sekrecije insulina in zato ne povzroča hipoglikemije ali povečanja telesne mase.

Metformin lahko deluje na zniževanje glukoze v krvi na tri načine:

- zmanjšuje tvorbo glukoze v jetrih, tako da zavira glukoneogenezo in glikogenolizo;
- v mišicah nekoliko poveča občutljivost za insulin, izboljša periferni privzem in koriščenje glukoze;
- upočasni absorpcijo glukoze v črevesju.

Metformin z delovanjem na glikogen-sintazo spodbuja znotrajcelično tvorbo glikogena, poleg tega pa povečuje transportno zmožnost specifičnih vrst membranskih glukoznih prenašalcev (GLUT-1 in GLUT-4).

Metformin ima pri ljudeh neodvisno od delovanja na koncentracijo glukoze v krvi ugoden vpliv na presnovo lipidov, kar se je pokazalo pri uporabi terapevtskih odmerkov v srednje dolgih in dolgotrajnih kontroliranih kliničnih študijah. Metformin znižuje koncentracije skupnega holesterola, LDL holesterola in trigliceridov v serumu.

V prospektivni randomizirani študiji UKPDS (UK Prospective Diabetes Study – Britanska prospektivna študija sladkorne bolezni) so ugotovili dolgoročno koristnost intenzivnega uravnavanja koncentracije glukoze pri sladkorni bolezni tipa 2. Za bolnike s prekomerno telesno maso, ki so bili zdravljeni z metforminom po neuspešnem zdravljenju samo z dieto, je analiza rezultatov pokazala:

- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za katerikoli zaplet sladkorne bolezni v skupini z metforminom (29,8 dogodkov/1.000 bolnikov-let) v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih samo z dieto (43,3 dogodkov/1.000 bolnikov-let), $p = 0,0023$, in v primerjavi z združeno skupino bolnikov, zdravljenih samo s sulfonilsečnino, in bolnikov, zdravljenih samo z insulinom (40,1 dogodek/1.000 bolnikov-let), $p = 0,0034$;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin 7,5 dogodkov /1.000 bolnikov-let, samo dieta: 12,7 dogodkov/1.000 bolnikov-let, $p = 0,017$;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za splošno umrljivost: skupina z metforminom 13,5 dogodkov/1.000 bolnikov-let v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih samo z dieto, 20,6 dogodkov /1.000 bolnikov-let ($p = 0,011$) in v primerjavi z združeno skupino bolnikov, zdravljenih samo s sulfonilsečnino, in bolnikov, zdravljenih samo z insulinom, 18,9 dogodkov/1.000 bolnikov-let ($p = 0,021$);
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 dogodkov/1.000 bolnikov-let, samo dieta 18 dogodkov/1.000 bolnikov-let ($p = 0,01$).

Klinična učinkovitost in varnost

Vildagliptin, ki so ga dodajali bolnikom, pri katerih glikemija ni bila zadovoljivo urejena kljub zdravljenju z metforminom v monoterapiji, je po 6-mesečnem zdravljenju povzročil dodatno statistično značilno povprečno znižanje HbA1c v primerjavi s placebom (razlika med skupinama -0,7 % za odmerek 50 mg vildagliptina in -1,1 % za odmerek 100 mg vildagliptina). Delež bolnikov, pri katerih je prišlo do znižanja HbA1c za $\geq 0,7$ % od izhodiščne vrednosti, je bil v obeh skupinah s

1.3.1	Vildagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

kombinacijo vildagliptina in metformina statistično značilno večji (46 % oziroma 60 %) v primerjavi s skupino, ki je prejela metformin in placebo (20 %).

V 24-tedenskem preskušanju so primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat dnevno) s pioglitazonom (30 mg enkrat dnevno) pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo ob zdravljenju z metforminom (s povprečnim dnevnim odmerkom 2020 mg). Pri dodajanju vildagliptina metforminu je prišlo do povprečnega znižanja vrednosti HbA1c za 0,9 % od izhodiščne vrednosti 8,4 %, pri dodajanju pioglitazona metforminu pa do znižanja za 1,0 %. Pri bolnikih, ki so poleg metformina prejeli pioglitazon, je prišlo do povprečnega povečanja telesne mase za 1,9 kg v primerjavi z povečanjem za 0,3 kg pri bolnikih, ki so poleg metformina prejeli vildagliptin.

V preskušanju, ki je trajalo 2 leti, so pri primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat na dan) z glimepiridom (do 6 mg/dan, s povprečnim odmerkom 4,6 mg po 2 letih) pri bolnikih, ki so prejeli metformin (v povprečnem dnevnem odmerku 1894 mg). Po 1 letu je pri dodajanju vildagliptina metforminu prišlo do povprečnega znižanja vrednosti HbA1c za 0,4 %, pri dodajanju glimepirida metforminu pa za 0,5 % od povprečne izhodiščne vrednosti HbA1c 7,3 %.. Pri uporabi vildagliptina je prišlo do zmanjšanja telesne mase za 0,2 kg, pri uporabi glimepirida pa do povečanja za 1,6 kg. V skupini z vildagliptinom je bila incidenca hipoglikemije bistveno nižja (1,7 %) kot v skupini z glimepiridom (16,2 %). Po določenem času v študiji (po 2 letih) je bila v obeh skupinah vrednost HbA1c podobna izhodiščni, medtem ko je telesna masa ostala spremenjena, obdržale pa so se tudi spremembe glede hipoglikemij.

V preskušanju, ki je trajalo 52 tednov, so primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat na dan) z gliklazidom (v povprečnem dnevnem odmerku 229,5 mg) pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo ob zdravljenju z metforminom (z izhodiščnim odmerkom metformina 1928 mg/dan). Po 1 letu je pri dodajanju vildagliptina metforminu prišlo do povprečnega znižanja vrednosti HbA1c za 0,81 % (povprečna izhodiščna vrednost HbA1c je bila 8,4 %), pri dodajanju gliklazida metforminu pa za 0,85 % (povprečna izhodiščna vrednost HbA1c je bila 8,5 %); pri tem so s statistično značilnostjo potrdili ne-inferiornost (95% IZ -0,11 – 0,20). Pri uporabi vildagliptina je prišlo do povečanja telesne mase za 0,1 kg v primerjavi s povečanjem telesne mase za 1,4 kg pri uporabi gliklazida.

V preskušanju, ki je trajalo 24 tednov, so pri bolnikih, ki prej še niso prejeli nobenih zdravil za sladkorno bolezen, ocenjevali učinkovitost začetnega zdravljenja s fiksno kombinacijo vildagliptina in metformina (odmerek so postopno titrirali do 50 mg/500 mg dvakrat na dan ali do 50 mg/1000 mg dvakrat na dan). Odmerek kombinacije vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg dvakrat na dan je znižal vrednost HbA1c za 1,82 %, odmerek kombinacije vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg dvakrat na dan za 1,61 %, metformin 1000 mg dvakrat na dan za 1,36 % in vildagliptin 50 mg dvakrat na dan za 1,09 % od povprečne izhodiščne vrednosti HbA1c 8,6 %. Pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo HbA1c $\geq 10,0\%$ so opazali večje znižanje vrednosti HbA1c.

V 24-tedenskem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim preskušanju so pri 318 bolnikih ocenjevali učinkovitost in varnost vildagliptina (v odmerku 50 mg dvakrat na dan) v kombinaciji z metforminom (v odmerku ≥ 1500 mg na dan) in glimepiridom (v odmerku ≥ 4 mg na dan). Vildagliptin je v kombinaciji z metforminom in glimepiridom statistično značilno znižal vrednost HbA1c v primerjavi s placebom. Povprečno znižanje vrednosti HbA1c od povprečne izhodiščne vrednosti 8,8 % je z upoštevanjem vrednosti pri uporabi placeba znašalo 0,76 %.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 so izvedli petletno multicentrično randomizirano dvojno slepo študijo (VERIFY) za oceno učinka zgodnjega zdravljenja s kombinacijo vildagliptina in metformina (N = 998) v primerjavi s standardno oskrbo z začetnim zdravljenjem z metforminom v monoterapiji in kasnejšo uvedbo kombinacije z vildagliptinom (skupina z zaporednim zdravljenjem) (N = 1.003) pri bolnikih z novo odkrito sladkorno boleznijo tipa 2. Režim zdravljenja s kombinacijo vildagliptina 50 mg dvakrat na dan skupaj z metforminom je v petletnem poteku študije omogočil statistično značilno in klinično pomembno relativno zmanjšanje tveganja za "čas do potrjenega neuspeha začetnega

1.3.1	Vildagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zdravljenja" (vrednost HbA1c $\geq 7\%$) v primerjavi z uporabo metformina v monoterapiji pri zdravljenju bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, ki prej še niso prejeli nobenih zdravil za sladkorno bolezen (razmerje ogroženosti, HR: 0,51 [0,45; 0,58], 95-odstotni interval zaupanja; $p < 0,001$). Incidenca neuspeha začetnega zdravljenja (vrednost HbA1c $\geq 7\%$) je bila v skupini z zdravljenjem s kombinacijo 43,6 % (pri 429 bolnikih), v skupini z zaporednim zdravljenjem pa 62,1 % (pri 614 bolnikih).

V 24-tedenskem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim preskušanju so pri 449 bolnikih ocenjevali učinkovitost in varnost vildagliptina (v odmerku 50 mg dvakrat na dan) v kombinaciji s stabilnim odmerkom bazalnega ali dvofaznega insulina (v povprečnem dnevnem odmerku 41 enot) in s sočasno uporabo metformina (N = 276) ali brez sočasne uporabe metformina (N = 173). Vildagliptin je v kombinaciji z insulinom statistično značilno znižal vrednost HbA1c v primerjavi s placebom. V celotni populaciji je povprečno znižanje vrednosti HbA1c od povprečne izhodiščne vrednosti 8,8 % z upoštevanjem vrednosti pri uporabi placeba znašalo 0,72 %. V podskupini bolnikov, ki so prejeli insulin in sočasno metformin, je povprečno znižanje vrednosti HbA1c z upoštevanjem vrednosti pri uporabi placeba znašalo 0,63 %, v skupini brez sočasne uporabe metformina pa 0,84 %. V celotni populaciji je bila pogostnost hipoglikemije v skupini z vildagliptinom 8,4 %, v skupini s placebom pa 7,2 %. Pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin, ni prišlo dopovečanja telesne mase (+ 0,2 kg), pri tistih, ki so prejeli placebo, pa je prišlo do zmanjšanja telesne mase (- 0,7 kg).

V drugi 24-tedenski študiji pri bolnikih z napredovalo sladkorno boleznijo tipa 2, ki ni bila ustrezno urejena z insulinom (kratkodelujočim in dolgodelujočim, s povprečnim odmerkom insulina 80 i.e. na dan), je bilo povprečno znižanje vrednosti HbA1c pri dodatku vildagliptina (v odmerku 50 mg dvakrat na dan) statistično značilno večje kot pri uporabi placeba poleg insulina (0,5 % v primerjavi z 0,2 %). Pogostnost hipoglikemij je bila manjša v skupini z vildagliptinom kot v skupini s placebom (22,9 % v primerjavi z 29,6 %).

Kardiovaskularno tveganje

Izvedli so metaanalizo podatkov o dogodkih, ki so jih neodvisno in prospektivno ocenili kot kardiovaskularne v 37 kliničnih študijah faze III in IV z monoterapijo in s kombinacijo zdravil, ki so trajale do več kot 2 leti (s povprečnim trajanjem izpostavljenosti vildagliptinu 50 tednov, primerjalnim zdravilom pa 49 tednov). Rezultati te metaanalize so pokazali, da zdravljenje z vildagliptinom ni povezano z večjim kardiovaskularnim tveganjem kot zdravljenje s primerjalnimi zdravili. Rezultati pri sestavljenem cilju opazovanja, ki je obsegal dogodke, ocenjene kot pomembne neželene kardiovaskularne dogodke (MACE – *major adverse cardiovascular events*), ki vključujejo akutni miokardni infarkt, možgansko kap ali kardiovaskularno smrt, so bili pri uporabi vildagliptina podobni kot pri uporabi aktivnih primerjalnih zdravil oziroma placeba [razmerje tveganj po Mantel-Haenszelovi metodi (M-H RR) 0,82 (95-odstotni interval zaupanja 0,61–1,11)]. Do pomembnega neželenega kardiovaskularnega dogodka je prišlo pri 83 od 9.599 (0,86 %) bolnikov, ki so prejeli vildagliptin, in pri 85 od 7.102 (1,20 %) bolnikov, ki so prejeli katero od primerjalnih zdravil. Pri ocenjevanju posameznih kategorij pomembnih neželenih kardiovaskularnih dogodkov pri nobeni niso odkrili povečanja tveganja (razmerje M-H RR je bilo podobno). O potrjenih dogodkih v povezavi s srčnim popuščanjem, ki so bili opredeljeni kot srčno popuščanje, zaradi katerega mora biti bolnik sprejet v bolnišnico, ali pojav srčnega popuščanja na novo, so poročali pri 41 (0,43 %) bolnikih, ki so prejeli vildagliptin, in pri 32 (0,45 %) bolnikih, ki so prejeli katero od primerjalnih zdravil, z razmerjem M-H RR 1,08 (95-odstotni interval zaupanja 0,68–1,70).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z vildagliptinom v kombinaciji z metforminom za vse podskupine pediatrične populacije s sladkorno boleznijo tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

PI_Text089902_2	- Updated:	Page 13 of 18
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Vildagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Vildagliptin/metformin

Absorpcija

Za kombinacijo vildagliptin/metformin so dokazali bioekvivalenco treh jakosti (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg in 50 mg/1000 mg) s kombinacijo ločenih tablet vildagliptina in metforminijevega klorida v skladnih odmerkih.

Hrana ne vpliva na obseg in hitrost absorpcije vildagliptina iz tablet, ki vsebujejo kombinacijo vildagliptin/metformin. Hitrost in obseg absorpcije metformina iz tablet, ki vsebujejo kombinacijo vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg, pa sta bili pri jemanju s hrano zmanjšani, kar se je odražalo na znižanju C_{max} za 26 %, zmanjšanju AUC za 7 % in na podaljšanem T_{max} (2,0 do 4,0 ure).

Naslednje trditve opisujejo farmakokinetične lastnosti posameznih učinkovin zdravila Vimetso.

Vildagliptin

Absorpcija

Po peroralni aplikaciji na tešče se vildagliptin hitro absorbira in doseže najvišje koncentracije v plazmi po 1,7 ure. Hrana nekoliko podaljša čas do najvišje plazemske koncentracije na 2,5 ure, ne spremeni pa celotne izpostavljenosti zdravilu (AUC). Zaradi uživanja vildagliptina skupaj s hrano se je znižala C_{max} (19 %) v primerjavi z odmerjanjem na tešče. Vendar pa velikost te spremembe ni klinično pomembna, zato se lahko vildagliptin uživa s hrano ali brez nje. Absolutna biološka uporabnost je 85 %.

Porazdelitev

Vildagliptin se v majhni meri veže na proteine v plazmi (9,3 %) in se enakomerno porazdeli med plazmo in eritrocite. Povprečen volumen porazdelitve vildagliptina v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenski aplikaciji (V_{ss}) je 71 litrov, kar kaže na ekstravaskularno porazdelitev.

Biotransformacija

Glavna pot izločanja vildagliptina pri človeku je njegova presnova, ki odstrani 69 % odmerka. Glavni presnovek (LAY 151) nima farmakološkega učinka in nastane s hidrolizo ciano skupine ter predstavlja 57 % odmerka, sledi pa mu produkt hidrolize amida (4 % odmerka). Glede na izsledke *in vivo* študije na podganah s pomanjkanjem DPP-4 kaže, da DPP-4 deloma sodeluje pri hidrolizi vildagliptina. Vildagliptin se ne presnavlja z encimi CYP 450 v zaznavni meri. Glede na to ni pričakovati, da bi na presnovni očistek vildagliptina vplivala sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci in/ali induktorji encimov CYP 450. *In vitro* študije so pokazale, da vildagliptin ne zavira/inducira encimov CYP 450. Zato ni verjetno, da bi vildagliptin vplival na presnovni očistek sočasno uporabljenih zdravil, ki se presnavljajo z encimi CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ali CYP 3A4/5.

Izločanje

Po peroralni aplikaciji s ^{14}C označenega vildagliptina se je približno 85 % odmerka izločilo z urinom, 15 % odmerka pa so našli v blatu. Po peroralni aplikaciji je izločanje nespremenjenega vildagliptina preko ledvic predstavljalo 23 % odmerka. Po intravenski aplikaciji zdravim osebam je znašal celotni plazemski očistek vildagliptina 41 l/h, ledvični očistek pa 13 l/h. Po intravenski aplikaciji je povprečni razpolovni čas izločanja približno 2 uri. Po peroralni aplikaciji je razpolovni čas izločanja približno 3 ure.

Linearnost/nelinearnost

C_{max} vildagliptina in površina pod krivuljo časovne porazdelitve koncentracij v plazmi (AUC) sta se v okviru terapevtskih odmerkov povečevali približno sorazmerno z velikostjo odmerka.

1.3.1	Vildagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Značilnosti pri bolnikih

Spol

Med zdravimi moškimi in ženskami v širokem razponu starosti in indeksa telesne mase (ITM) niso opazili klinično pomembnih razlik glede farmakokinetičnih lastnosti vildagliptina.

Spol ne vpliva na zaviranje DPP-4 z vildagliptinom.

Starost

V primerjavi z zdravimi mladimi osebami (18–40 let) je bila pri zdravih starejših osebah (≥ 70 let) pri odmerjanju 100 mg enkrat dnevno skupna izpostavljenost vildagliptinu večja za 32 % z 18-odstotnim zvišanjem najvišje koncentracije v plazmi. Vendar te spremembe ne veljajo za klinično pomembne. Starost ne vpliva na inhibicijo DPP-4 z vildagliptinom.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter (razredi A do C po Child-Pughovi lestvici) ni prišlo do klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti vildagliptinu (največ ~30 %).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic je bila izpostavljenost vildagliptinu večja ($C_{\max}$ 8–66 %; AUC 32–134 %), celotni telesni očistek pa je bil manjši v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic.

Etnična pripadnost

Podatki omejenega obsega nakazujejo, da rasna pripadnost nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko vildagliptina.

Metformin

Absorpcija

Po peroralni aplikaciji metformin doseže najvišjo koncentracijo v plazmi po približno 2,5 ure ($C_{\max}$). Pri zdravih odraslih je absolutna biološka uporabnost 500-miligramske tablete metformina približno 50–60 %. Po peroralnem odmerjanju je neabsorbirani delež v blatu znašal 20–30 %.

Po peroralni aplikaciji je absorpcija metformina nepopolna in poteka do zasičenja. Domnevajo, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna. Pri običajnih odmerkih in shemah odmerjanja se plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja dosežejo v 24–48 urah, večinoma pa so nižje od 1 $\mu\text{g/ml}$. V kontroliranih kliničnih preskušanjih najvišje koncentracije metformina v plazmi ($C_{\max}$) niso presegale 4 $\mu\text{g/ml}$ niti pri najvišjih odmerkih.

Hrana nekoliko upočasni absorpcijo metformina in zmanjša njen obseg. Po aplikaciji odmerka 850 mg je bila najvišja koncentracija v plazmi 40 % nižja, AUC manjša za 25 %, čas do najvišje koncentracije v plazmi pa daljši za 35 minut. Klinični pomen tega vpliva ni znan.

Porazdelitev

Obseg vezave na plazemske proteine je zanemarljiv. Metformin se porazdeli v eritrocite. Povprečni volumen porazdelitve (V_d) je bil v okviru 63–276 litrov.

Biotransformacija

Metformin se izloča z urinom v nespremenjeni obliki. Presnovkov pri ljudeh niso ugotovili.

Izločanje

Metformin se izloča preko ledvic. Ledvični očistek metformina je $> 400 \text{ ml/min}$, kar nakazuje, da se metformin izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je navidezni končni razpolovni čas izločanja približno 6,5 ur. Če je delovanje ledvic moteno, se ledvični očistek

1.3.1	Vildagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zmanjša sorazmerno z zmanjšanjem očistka kreatinina, zato je razpolovni čas izločanja podaljšan, to pa povzroča zvišane koncentracije metformina v plazmi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na živalih so opravili do 13 tednov trajajoče študije s kombinacijo učinkovin v zdravilu Vimetso. Pri tem niso ugotovili nobenega novega toksičnega vpliva, povezanega s kombinacijo učinkovin. Naslednji podatki so izsledki študij, ki so jih izvajali ločeno z vildagliptinom ali metforminom.

Vildagliptin

Pri psih so opazali upočasnjeno prevajanje impulzov v srcu, pri tem je bil odmerek brez učinka 15 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 7-krat večja od izpostavljenosti pri človeku glede na C_{max}).

Pri miših in podganah so opazali kopičenje penastih alveolarnih makrofagov v pljuči. Pri podganah je bil odmerek brez učinka 25 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 5-krat večja od izpostavljenosti pri človeku glede na AUC), pri miših pa 750 mg/kg (izpostavljenost, ki je 142-krat večja od izpostavljenosti pri človeku).

Pri psih so opazali gastrointestinalne simptome, zlasti mehko blato, sluzavo blato, drisko in pri višjih odmerkih kri v blatu. Odmerka brez učinka niso ugotovili.

V običajnih testih genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo* vildagliptin ni bil mutagen.

V študijah plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka pri podganah ni bilo nobenih znakov slabše plodnosti, motene sposobnosti razmnoževanja ali motenj zgodnjega razvoja zarodka zaradi vildagliptina. Toksičnost za zarodek in plod so ocenjevali pri podganah in kuncih. Pri podganah so opazili zvišano incidenco valovite deformacije reber v povezavi s parametri zmanjšane telesne mase mater, pri tem je bil odmerek brez učinka 75 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 10-krat večja od izpostavljenosti pri človeku). Pri kuncih so samo v primerih hude toksičnosti za mater zabeležili zmanjšano telesno maso zarodkov in skeletne različice, ki nakazujejo zaostanke v razvoju, pri tem je bil odmerek brez učinka 50 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 9-krat večja od izpostavljenosti pri človeku). Pri podganah so opravili študijo razvoja pred rojstvom in po njem. Učinke so opazili samo v povezavi s toksičnostjo za mater pri odmerkih ≥ 150 mg/kg, vključevali pa so prehodno zmanjšanje telesne mase in zmanjšano motorično aktivnost v F1 generaciji.

Dvoletno študijo karcinogenosti so opravili na podganah s peroralnimi odmerki do 900 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je približno 200-krat večja od izpostavljenosti pri človeku pri največjih priporočenih odmerkih). Pri tem niso opazili zvišanih incidenc tumorjev, ki bi jih lahko pripisali vildagliptinu. Drugo dvoletno študijo karcinogenosti so opravili na miših s peroralnimi odmerki do 1.000 mg/kg. Opazili so višjo incidenco adenokarcinomov dojke, pri čemer je bil odmerek brez učinka 500 mg/kg (izpostavljenost, ki je 59-krat večja od izpostavljenosti pri človeku), in hemangiosarkomov, pri čemer je bil odmerek brez učinka 100 mg/kg (izpostavljenost, ki je 16-krat večja od izpostavljenosti pri človeku). Ocenjeno je, da zvišana incidenca teh tumorjev pri miših ne predstavlja pomembnega tveganja za ljudi glede na to, da vildagliptin in njegov glavni presnovek nista genotoksična, da je do tumorjev prišlo le pri eni živalski vrsti in glede na visoka razmerja med izpostavljenostmi, pri katerih so tumorje opazili.

V 13-tedenski toksikološki študiji na opicah (vrste javanski makak) so zabeležili kožne spremembe pri odmerkih ≥ 5 mg/kg/dan. Te spremembe so dosledno opazili na udih (rokah, stopalih, uhljih in repu). Pri odmerku 5 mg/kg/dan (kar približno ustreza izpostavljenosti AUC pri človeku pri odmerku 100 mg) so opazili samo mehurčke. Ti so bili reverzibilni kljub nadaljevanju zdravljenja in jih niso spremljale histopatološke nepravilnosti. Pri odmerku ≥ 20 mg/kg/dan (kar približno ustreza 3-kratni izpostavljenosti AUC pri človeku pri odmerku 100 mg) so opazili luskavost in luščenje kože, kraste in ranice na repu z ustreznimi histopatološkimi spremembami. Pri odmerku ≥ 80 mg/kg/dan so opazili

1.3.1	Vildagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

nekrotične lezije na repu. Pri opicah, ki so prejemale 160 mg/kg/dan, kožne lezije niso bile reverzibilne v 4-tedenskem obdobju okrevanja.

Metformin

Predklinični podatki o metforminu na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hidroksipropilceluloza (E463)

manitol (E421)

natrijev stearilfumarat (E470a)

magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

hipromeloza (E464)

titanov dioksid (E171)

smukec (E553b)

propilenglikol (E1520)

rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): pakiranja po 10, 30, 60, 120 in 180 filmsko obloženih tablet in skupna pakiranja po 120 (2 pakiranj po 60) in 180 (3 pakiranja po 60) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

PI_Text089902_2	- Updated:	Page 17 of 18
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Vildagliptin/Metformin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/21/02839/001-014

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. 8. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 3. 2025