KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
DİYATİX PLUS 50 mg/850 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin maddeler:

Her bir film kaplı tablet, 50 mg Vildagliptin ve 850 mg Metformin hidroklorüre eşdeğer 894,74 mg Metformin hidroklorür %95 DC içerir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet
Açık sarı renkli, kenarları oval şekilde kesilmiş, oblong film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
DİYATİX PLUS, Tip 2 diyabeti olan yetişkinlerde aşağıda listelenen durumlarda glisemik kontrolü iyileştirmek amacıyla diyet ve egzersize ek olarak endikedir:

- Tek başına metformin hidroklorür ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda.
- Ayrı tabletler halinde vildagliptin ve metformin hidroklorür kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda.
- İnsülin de dahil olmak üzere diyabet tedavisine yönelik diğer tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde, bu ürünlerle yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda (farklı kombinasyonlarla ilgili mevcut veriler için bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Renal fonksiyonu normal olan erişkinler (GFR≥ 90 ml/dk)
Hastanın güncel metformin dozuna dayanarak, DİYATİX PLUS 50 mg/850 mg veya 50 mg/1000 mg günde iki tablet, sabah bir ve akşam bir tablet şeklinde kullanımı başlatılabilir.

Maksimum günlük doz 100 mg vildagliptinin üzerindeki dozların kullanılması önerilmez.

- Tolere edilebilen maksimum dozda metformin monoterapisine rağmen glisemik kontrolün yetersiz olduğu hastalarda: DİYATİX PLUS dozu, halihazırda alınmakta olan metformin dozuna ilave olarak, günde iki kez 50 mg vildagliptin (toplam günlük doz 100 mg) şeklinde verilmelidir.

Ayrı tabletler halinde vildagliptin ve metformin alan hastalarda, her bileşeni aynı dozda içeren DİYATİX PLUS tabletlerine geçilebilir.

-Metformin ve sülfonilüre ile ikili kombinasyon ile yeterli düzeyde kontrol edilemeyen hastalarda: DİYATİX PLUS dozu, günde iki kez 50 mg vildagliptin (toplam günlük doz 100 mg) ve halihazırda alınmakta olan metformin dozuna benzer bir doz verilmelidir. DİYATİX PLUS bir sülfonilüre ile kombinasyon halinde kullanıldığında, hipoglisemi riskini azaltmak amacıyla daha düşük bir sülfonilüre dozu düşünülebilir.

-İnsülin ve tolere edilebilen maksimum metformin dozu ile ikili kombinasyon tedavisi ile yeterli düzeyde kontrol edilemeyen hastalarda: DİYATİX PLUS dozu, günde iki kez 50 mg vildagliptin (toplam günlük doz 100 mg) ve halihazırda alınmakta olan metformin dozuna benzer bir doz verilmelidir.

Uygulama şekli:
Oral kullanım içindir.

DİYATİX PLUS'ı yemeklerle birlikte veya yemeklerden hemen sonra almak metformine bağlı gastrointestinal semptomları azaltabilir (bkz. Bölüm 5.2).

Eğer bir DİYATİX PLUS dozu atlanırsa, hasta hatırlar hatırlamaz bu doz alınmalıdır. Aynı gün içerisinde çift doz alınmamalıdır.

Genel hedef popülasyon:
18 yaş ve üzeri erişkinler

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Metformin içeren ürünler ile tedavi başlatılmadan önce ve ardından en az yılda bir kez GFR değerlendirilmelidir. Renal bozukluğun daha fazla ilerlemesi riski olan hastalarda ve yaşlılarda renal fonksiyon her 3-6 ayda bir gibi; daha sık aralıklarla değerlendirilmelidir.

Metforminin maksimum günlük dozu tercihen günlük 2-3 doza bölünmelidir. GFR değeri <60 ml/dk olan hastalarda metforminin başlanması planlandığında hastada laktik asidoz riskini artırabilecek faktörlerin (bkz. Bölüm 4.4) olup olmadığı incelenmelidir.

DİYATİX PLUS ile beklenen dozaj gücü elde edilemiyorsa, sabit dozlu kombinasyon yerine ayrı ayrı monobileşenler kullanılmalıdır.

GFR ml/dk	Metformin	Vildagliptin
60-89	Maksimum günlük doz 3000 mg'dır. Renal fonksiyonun azalması durumunda uygun şekilde doz azaltımı düşünülebilir.	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
45-59	Maksimum günlük doz 2000 mg'dır. Başlangıç dozu maksimum dozun en fazla yarısıdır.	Maksimum günlük doz 50 mg'dır.
30-44	Maksimum günlük doz 1000 mg'dır. Başlangıç dozu maksimum dozun en fazla yarısıdır.	
<30	Metformin kontrendikedir.	

Karaciğer yetmezliği:
Tedavi öncesi alanin aminotransferaz (ALT) veya aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri normalin üst sınırının (NÜS) > 3 katı olan karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda DİYATİX PLUS kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.8).

Pediyatrik popülasyon:
Güvenlilik ve etkililik verileri bulunmadığından vildagliptin/metformin hidroklorürün çocuklarda ve ergenlerde (<18 yaş) kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:
Metformin böbrekler yoluyla atıldığından ve 65 yaş ve üstü yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonu azalma eğilimi gösterdiğinden, DİYATİX PLUS kullanan yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonu düzenli olarak takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

−Etkin maddeler veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1)

−Herhangi bir tipte akut metabolik asidoz varlığı (laktik asidoz, diyabetik ketoasidoz gibi)

−Diyabetik pre-koma

− Şiddetli böbrek yetmezliği (GFR<30 ml/dk) (bkz. Bölüm 4.4)

−Böbrek fonksiyonunu değiştirme potansiyeli bulunan akut durumlar, örneğin:

- dehidratasyon,
- şiddetli enfeksiyon,
- şok,
- damar içine iyotlu kontrast madde verilmesi (bkz. Bölüm 4.4).

−Doku hipoksisine neden olabilecek akut veya kronik hastalık, örneğin:

- kardiyak veya respiratuar yetmezlik,
- yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktüsü,
- şok,

−Karaciğer yetmezliği (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 4.8)

−Akut alkol intoksikasyonu, alkolizm

−Emzirme (bkz. Bölüm 4.6)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel:

Vildagliptin/metformin hidroklorür, insülin kullanması gereken hastalarda insülinin yerini alacak bir ilaç değildir ve tip 1 diyabetli hastalarda kullanılmamalıdır.

Laktik asidoz:
Çok nadir görülen ancak ciddi bir metabolik komplikasyon olan laktik asidoz sıklıkla renal fonksiyonda akut kötüleşme veya kardiyorespiratuar hastalık veya sepsiste ortaya çıkmaktadır. Renal fonksiyondaki akut kötüleşme sırasında metformin birikimi meydana gelir ve bu durum laktik asidoz riskini artırır.

Dehidratasyon durumunda (şiddetli diyare veya kusma, ateş veya azalmış sıvı alımı), metformin geçici olarak bırakılmalıdır ve hekime danışılması önerilir.

Metformin ile tedavi edilen hastalarda renal fonksiyonu ciddi şekilde bozabilme ihtimali olan ilaçlar (antihipertansifler, diüretikler ve non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAII) gibi) başlanırken dikkat edilmelidir. Laktik asidoz için diğer risk faktörleri, aşırı alkol alımı, hepatik yetersizlik, kontrol altında olmayan diyabet, ketoz, uzun süreli açlık ve hipoksi ile ilişkili tüm rahatsızlıkların yanı sıra laktik asidoza neden olabilecek tıbbi ürünlerin eşzamanlı kullanımıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Hastalar ve/veya bakıcıları laktik asidoz riski konusunda bilgilendirilmelidir. Laktik asidoz, asidotik dispne, karın ağrısı, kas krampları, asteni ve hipotermiyi takiben komanın gelişmesiyle karakterizedir. Şüpheli semptomlar gözlemlenmesi durumunda, hasta metformin kullanmayı bırakmalı ve acil tıbbi yardım almalıdır. Tanısal laboratuar bulguları; azalmış kan pH'sı (<7,35), artmış plazma laktat düzeyleri (>5 mmol/l) ve artmış anyon açığı ve laktat/piruvat oranıdır.

İyot içeren kontrast ajanlarının uygulanması:
İyot içeren kontrast ajanlarının intravasküler yolla uygulanması kontrast ile indüklenen nefropatiye yol açabilir ve bu durum metformin birikimi ve artmış laktik asidoz riski ile sonuçlanabilir. Bu nedenle görüntüleme prosedüründen önce veya prosedür zamanında metformin bırakılmalı ve renal fonksiyon yeniden değerlendirilerek stabil bulunması koşuluyla en az 48 saat sonrasına kadar yeniden başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

Renal fonksiyon:
GFR tedaviye başlanmadan önce ve sonrasında düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Metformin, GFR değeri <30 ml/dk olan hastalarda kontrendike olup, renal fonksiyonu değiştiren koşulların varlığında geçici olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Renal fonksiyonu etkileyebilen, ciddi hemodinamik değişikliğe yol açabilecek ya da metforminin renal transportunu inhibe eden ve sistemik maruziyetini arttıran tıbbi ürünlerin eşzamanlı kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Karaciğer yetmezliği:
Tedavi öncesi ALT veya AST düzeyleri > 3 x normalin üst sınırı (NÜS) olan karaciğer yetmezliği olan hastalar vildagliptin/metformin hidroklorür ile tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.8).

Karaciğer enzimlerinin takibi:
Vildagliptin ile nadir hepatik disfonksiyon (hepatit de dahil olmak üzere) vakaları bildirilmiştir. Bu vakalarda, hastalar genel olarak asemptomatik seyretmiştir ve klinik sekel kalmamış ve karaciğer fonksiyon testleri (KFT) tedavi sonlandırıldıktan sonra normal düzeylere dönmüştür. Hastanın başlangıç değerlerinin bilinmesi amacıyla karaciğer fonksiyon testleri (KFT) vildagliptin/metformin hidroklorür ile tedaviye başlanmadan önce yapılmalıdır. Vildagliptin/metformin hidroklorür ile tedavi sırasında karaciğer fonksiyonu ilk yıl üç ayda bir ve sonrasında periyodik olarak izlenmelidir. Transaminaz düzeyleri yükselen hastalarda, bu bulgunun doğrulanması için ikinci bir karaciğer fonksiyon değerlendirmesi yapılmalı ve daha sonra bu hastalar, anormallik(ler) normale dönünceye kadar sık sık karaciğer fonksiyon testleri (KFT) yapılarak izlenmelidir. AST veya ALT düzeylerinde 3 x NÜS veya daha yüksek bir artış devam ettiği takdirde, vildagliptin/metformin hidroklorür tedavisinin kesilmesi önerilmektedir. Sarılık veya karaciğer fonksiyon bozukluğuna işaret eden diğer belirtilerin görüldüğü hastalarda vildagliptin/metformin hidroklorür tedavisi sonlandırılmalıdır.

Vildagliptin/metformin hidroklorür tedavisinin sonlandırılması ve karaciğer fonksiyon testleri (KFT)'nin normalizasyonundan sonra vildagliptin/metformin hidroklorür tedavisi yeniden başlatılmamalıdır.

Deri hastalıkları:
Klinik dışı toksikoloji çalışmalarında maymunların ekstremitelerinde vildagliptin kullanımı ile kabarcık ve ülserasyon gibi deri lezyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Her ne kadar klinik çalışmalarda deri lezyonlarının insidansında bir artış gözlenmemişse de, diyabetik deri komplikasyonları olan hastalardaki deneyim sınırlıdır. Bu nedenle, diyabetik hastanın rutin bakımıyla uyumlu olarak, kabarcık veya ülserasyon gibi deri hastalıklarının takibi önerilmektedir.

Akut Pankreatit:
Vildagliptin kullanımı, akut pankreatit gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. Hastalar, akut pankreatitin karakteristik semptomları (inatçı, ciddi karın ağrısı) hakkında bilgilendirilmelidir.

Eğer pankreatitten şüpheleniliyorsa, vildagliptin ve diğer potansiyel şüpheli ilaçlarla tedavi sonlandırılmalıdır; akut pankreatit doğrulanırsa, vildagliptine yeniden başlanmamalıdır. Akut pankreatit öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Hipoglisemi:
Sülfonilürelerin hipoglisemiye neden oldukları bilinmektedir. Bir sülfonilüre ile kombinasyon halinde vildagliptin alan hastalar hipoglisemi riski altında olabilir. Bu nedenle, hipoglisemi riskini azaltmak amacıyla daha düşük bir sülfonilüre dozu düşünülebilir.

Artralji:
DPP-4 inhibitörleri alan hastalarda, şiddetli ve sakatlığa yol açabilen artraljiye dair pazarlama sonrası vakalar raporlanmıştır. Tedavi başlangıcından itibaren, semptomların başlama zamanı bir gün ile yıllar arasında değişmiştir. İlaç bırakıldığında semptomların da ortadan kalktığı ve hastalara aynı ilaç veya farklı bir DPP-4 inhibitörü yeniden verildiğinde semptomların tekrar meydana geldiği görülmüştür. DPP-4 inhibitörleri, şiddetli eklem ağrısının olası nedeni olarak düşünülmeli ve uygunsa ilaç bırakılmalıdır.

Büllöz pemfigoid:
Pazarlama sonrası dönemde; DPP-4 inhibitörleri alan hastalarda, hastaneye başvuru gerektiren büllöz pemfigoid vakaları raporlanmıştır. Birçok vakada, ilaç bırakıldığında ve sistemik/topikal immünsupresif tedavi uygulandığında hastaların düzeldiği görülmüştür. Vildagliptin/metformin hidroklorür kullanırken ciltte oluşabilecek kabarcık ve erozyonların bildirilmesi hastalara anlatılmalıdır. Eğer büllöz pemfigoid riskinden şüphe edilirse vildagliptin/metformin hidroklorür derhal bırakılmalı ve uygun tanı ve tedavi için hasta bir dermatoloğa yönlendirilmelidir.

Cerrahi:
Genel, spinal veya epidural anestezi altında gerçekleştirilecek ameliyatlar sırasında metformin bırakılmalıdır. Tedavi; ameliyatın en az 48 saat sonrasına veya oral beslenme yeniden başlatılana kadar ve renal fonksiyon yeniden değerlendirilip, stabil bulunana kadar yeniden başlatılmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Vildagliptin/metformin hidroklorür ile yapılmış resmi etkileşim çalışması yoktur. Aşağıdaki bölümler her etkin maddeye ilişkin mevcut bilgileri yansıtmaktadır.

Vildagliptin

Vildagliptinin birlikte uygulanan tıbbi ürünlerle etkileşim potansiyeli düşüktür. Vildagliptin bir sitokrom P (CYP) 450 enzim substratı olmadığından ve CYP 450 enzimlerini inhibe etmediğinden veya indüklemediğinden, bu enzimlerin substratı, inhibitörü veya indükleyicisi olan etkin maddelerle etkileşmesi olası değildir.

Vildagliptin ile kombinasyon şeklinde oral antidiyabetik pioglitazon, metformin ve gliburid ile yapılan klinik çalışmaların sonuçları hedef popülasyonda klinik olarak anlamlı hiçbir farmakokinetik etkileşim göstermemiştir.

Sağlıklı olgularda digoksin (P-glikoprotein substratı) ve varfarin (CYP2C9 substratı) ile ilaç-ilaç etkileşimi çalışmalarında vildagliptin ile birlikte uygulama sonrasında klinik olarak anlamlı hiçbir farmakokinetik etkileşim gösterilmemiştir.

Sağlıklı olgularda ilaç-ilaç etkileşimi çalışmaları amlodipin, ramipril, valsartan ve simvastatin ile yapılmıştır. Bu çalışmalarda vildagliptin ile birlikte uygulamadan sonra klinik olarak anlamlı hiçbir farmakokinetik etkileşim görülmemiştir. Ancak bu hedef popülasyonda doğrulanmamıştır.

ADE inhibitörleriyle kombinasyon:
Vildagliptin/metformin hidroklorür ile birlikte ADE inhibitörleri kullanan hastalarda, anjiyoödem riskinde artış görülebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Diğer oral antidiyabetik tıbbi ürünlerde olduğu gibi, vildagliptinin hipoglisemik etkisi de tiyazidler, kortikosteroidler, tiroid ürünleri ve sempatomimetikler gibi belirli etkin maddelerle azaltılabilir.

Metformin

Önerilmeyen kombinasyonlar

Alkol:
Alkol zehirlenmesi, özellikle de açlık, malnütrisyon veya hepatik bozukluk durumlarında artmış laktik asidoz riskiyle ilişkilendirilmektedir.

İyot içeren kontrast ajanları:
Metformin, görüntüleme prosedüründen önce veya prosedür zamanında bırakılmalı ve renal fonksiyonunun yeniden değerlendirilerek stabil bulunması koşuluyla en az 48 saat sonrasına kadar yeniden başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

Kullanımında dikkatli olunması gereken kombinasyonlar:
Seçici siklo-oksijenaz (COX) II inhibitörleri de dahil olmak üzere NSAİİ'lar, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptörü antagonistleri ve diüretikler, özellikle de kıvrım diüretikler gibi bazı ilaçlar renal fonksiyonu olumsuz etkileyebilmektedir ve bu durum laktik asidoz riskini artırabilmaktadir. Bu tip ürünler başlandığında veya metformin ile kombine halde kullanıldığında renal fonksiyonun yakın takibi şarttır.

Glukokortikoidler, beta-2-agonistler ve diüretiklerin intrensik hiperglisemik aktivitesi vardır. Hasta bilgilendirilmeli ve özellikle tedavinin başlangıcında daha sık kan glukoz takibi yapılmalıdır. Gerektiğinde eşlik eden tedavi sırasında veya kesildiğinde vildagliptin/metformin hidroklorür dozunun düzenlenmesi gerekebilir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri kan glukoz düzeylerini düşürebilir. Gerektiğinde, diğer tıbbi ürünle tedavi sırasında ve kesildiğinde antihiperglisemik tıbbi ürünün dozajı düzenlenmelidir.

Metforminin renal eliminasyonunda rol alan ortak renal tübüler transport sistemlerini (örn., organik katyonik taşıyıcı-2 [OCT] / çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyonu [MATE] inhibitörleri; örn., ranolazin, vandetanib, dolutegravir ve simetidin) etkileyen tıbbi ürünlerin eşzamanlı kullanımı, metformine sistemik maruziyeti arttırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Vildagliptin/metformin hidroklorür kullanımının insanda gebelik dönemine yönelik etkileri henüz bilinmediğinden; doğurganlık dönemindeki kadınların, gebelik açısından tedbirli ve dikkatli olması gerekmektedir.

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda vildagliptin/metformin hidroklorür kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur.

Hayvanlarda yapılan vildagliptin çalışmaları yüksek dozlarda üreme toksisitesi göstermiştir. Hayvanlarda yapılan metformin çalışmalarında ise üreme toksisitesi saptanmamıştır. Hayvanlarda yapılan vildagliptin ve metformin çalışmalarında herhangi bir teratojenite bulgusuna rastlanmamıştır, fakat maternotoksik dozlarda fetotoksik etkiler gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal/fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3).

İnsanlar üzerindeki kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmadığından, vildagliptin/metformin hidroklorür gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, hem vildagliptinin hem de metforminin sütle atıldığını göstermektedir. Vildagliptinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemekle birlikte metformin düşük miktarlarda insan sütüne geçmektedir. Metformine bağlı olası yenidoğan hipoglisemisi riski ve vildagliptin ile insan veri eksikliği nedeniyle vildagliptin/metformin hidroklorür emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite
Vildagliptin/metformin hidroklorürün insan üreme yeteneği üzerine etkileri hakkında çalışma yapılmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, istenmeyen etki olarak sersemlik hisseden hastalar araç veya makine kullanmaktan kaçınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler
Güvenlilik profilinin özeti
Randomize plasebo kontrollü çalışmalarda vildagliptin/metformine maruz kalan toplam 6.197 hastadan güvenlilik verileri elde edilmiştir. Bu hastaların 3.698'i vildagliptin/metformin ve 2.499'u plasebo/metformin almıştır.

Vildagliptin/metformin hidroklorür ile yapılmış terapötik klinik çalışma yoktur. Ancak DİYATİX PLUS'ın birlikte uygulanan vildagliptin ve metformine biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Advers reaksiyonların çoğunluğu tedavinin kesilmesini gerektirmeyen hafif ve geçici reaksiyonlar olmuştur. Advers reaksiyonlar ile yaş, etnik köken, maruziyet süresi ve günlük doz arasında bir ilişki saptanmamıştır. Vildagliptin kullanımı pankreatit gelişme riski ile ilişkilidir. Özellikle altta yatan böbrek yetmezliği olan hastalarda metformin kullanımını takiben laktik asidoz bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi
Çift kör klinik çalışmalarda monoterapi ve ek tedaviler olarak vildagliptin alan hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfına ve mutlak sıklığına göre sunulmaktadır. Her sıklık gruplandırması içinde advers ilaç reaksiyonları, azalan ciddilik derecesine göre sunulmaktadır. Ayrıca, her bir advers ilaç reaksiyonuna karşılık gelen sıklık kategorisi, aşağıdaki sisteme dayanmaktadır: çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Tablo 1 Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde vildagliptin ve metformin (tek bileşenli veya sabit doz kombinasyonu olarak) veya diğer anti-diyabetik tedavilerle kombinasyon halinde alan hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı - advers reaksiyon	**Sıklık**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Üst solunum yolu enfeksiyonu	Yaygın
Nazofarenjit	Yaygın
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Hipoglisemi	Yaygın olmayan
İştah kaybı	Yaygın olmayan
B12 vitamini emiliminde azalma ve laktik asidoz	Çok seyrek*
Sinir sistemi hastalıkları	
Sersemlik hali	Yaygın
Baş ağrısı	Yaygın
Titreme	Yaygın
Metalik tat	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar	
Kusma	Yaygın
İshal	Yaygın
Mide bulantısı	Yaygın
Gastroözofageal reflü hastalığı	Yaygın
Gaz	Yaygın
Kabızlık	Yaygın
Üst karın dahil karın ağrısı	Yaygın
Pankreatit	Yaygın olmayan
Hepatobiliyer hastalıklar	
Hepatit	Yaygın olmayan
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Hiperhidroz	Yaygın
Kaşıntı	Yaygın
Döküntü	Yaygın
Dermatit	Yaygın
Eritem	Yaygın olmayan
Ürtiker	Yaygın olmayan
Büllöz pemfigoid dahil eksfolyatif ve büllöz cilt lezyonları	Bilinmiyor†
Kutanöz vaskülit	Bilinmiyor*
Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları	
Artalji	Yaygın
Miyalji	Yaygın olmayan
Genel hastalıklar ve uygulama yerine ilişkin durumlar	
Asteni	Yaygın
Bitkinlik	Yaygın olmayan
Ürperme	Yaygın olmayan
Periferik ödem	Yaygın olmayan
Tetkikler	
Anormal karaciğer fonksiyon testleri	Yaygın olmayan

* Monoterapi olarak metformin alan hastalarda bildirilen ve vildalgiptin+metformin sabit doz kombinasyonu alan hastalarda gözlenmeyen advers reaksiyonlar. Ek bilgi için metformin kısa ürün bilgilerine bakınız.

† Pazarlama sonrası deneyime dayalı.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Vildagliptin:

Karaciğer yetmezliği
Vildagliptin ile seyrek sıklıkla karaciğer fonksiyon bozukluğu (hepatit dahil) vakaları bildirilmiştir. Bu vakalarda hastalar genellikle klinik sekel olmaksızın asemptomatik olmuş ve tedavi kesildikten sonra karaciğer fonksiyonu normale dönmüştür. Süresi 24 haftaya kadar olan kontrollü monoterapi ve ek tedavi çalışmalarından elde edilen verilerde, ≥ 3x NÜS ALT veya AST yükselmelerinin (en az 2 ardışık ölçümde veya tedavi sırasındaki son ziyarette mevcut olarak sınıflandırılır) insidansı günde bir kez 50 mg vildagliptin, günde iki kez 50 mg vildagliptin ve tüm karşılaştırıcılar için sırasıyla %0,2, %0,3 ve %0,2 bulunmuştur. Transaminazlardaki bu yükselmeler genellikle asemptomatik olmuş, progresif yapıda olmadığı görülmüş ve kolestaz veya sarılık ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir.

Anjiyoödem
Vildagliptin ile kontrollere benzer oranda seyrek anjiyoödem vakaları bildirilmiştir. Vakaların daha büyük bir oranı, bir ACE inhibitörü ile kombinasyon halinde vildagliptin uygulandığında rapor edilmiştir. Olayların çoğu hafif şiddette olmuş ve devam eden vildagliptin tedavisi ile düzelmiştir.

Hipoglisemi
Aktif bir karşılaştırıcı veya plasebo (%0,2) ile karşılaştırmalı kontrollü monoterapi çalışmalarında vildagliptin (%0,4) monoterapi olarak kullanıldığında hipoglisemi yaygın olmayan sıklıkla görülmüştür. Ağır veya ciddi hipoglisemi olayı bildirilmemiştir. Metformine ek olarak kullanıldığında, vildagliptin ile tedavi edilen hastaların %1'inde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,4'ünde hipoglisemi meydana gelmiştir. Pioglitazon eklendiğinde, vildagliptin ile tedavi edilen hastaların %0,6'sında ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %1,9'unda hipoglisemi ortaya çıkmıştır. Sülfonilüre eklendiğinde, vildagliptin ile tedavi edilen hastaların %1,2'sinde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,6'sında hipoglisemi meydana gelmiştir. Sülfonilüre ve metformin eklendiğinde, vildagliptin ile tedavi edilen hastaların %5,1'inde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %1,9'unda hipoglisemi görülmüştür. İnsülin ile kombinasyon halinde vildagliptin alan hastalarda hipoglisemi insidansı vildagliptin için %14 ve plasebo için %16 olmuştur.

Metformin:

B12 vitamini emiliminin azalması
Uzun süre metformin ile tedavi edilen hastalarda, serum seviyelerinde azalma ile vitamin B12 emiliminde azalma çok seyrek sıklıkla gözlenmiştir. Bir hasta megaloblastik anemi ile başvurursa, bu etiyolojinin dikkate alınması önerilir.

Karaciğer fonksiyonu
İzole karaciğer fonksiyon testi anormallikleri veya metforminin kesilmesiyle düzelen hepatit vakaları bildirilmiştir.

Gastrointestinal bozukluklar
Gastrointestinal advers reaksiyonlar en sık tedavinin başlangıcında meydana gelir ve çoğu vakada kendiliğinden düzelir. Bunları önlemek için metforminin yemek sırasında veya sonrasında günde 2 doz olarak alınması önerilir. Dozda yavaş bir artış, gastrointestinal tolere edilebilirliği de iyileştirebilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.
(www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Vildagliptin/metformin hidroklorür için doz aşımına ilişkin veri yoktur.

Vildagliptin:

Vildagliptin ile doz aşımına ilişkin veriler sınırlıdır.

Semptomlar:
Vildagliptin ile doz aşımının olası semptomları hakkındaki bilgi 10 gün süreyle vildagliptin verilen sağlıklı deneklerde yapılan bir artan doz tolere edilebilirlik çalışmasından elde edilmiştir. 400 mg dozunda üç olguda kas ağrısı ve birer olguda hafif ve geçici parestezi, ateş, ödem ve lipaz düzeylerinde geçici bir artış görülmüştür. 600 mg dozunda bir olguda ellerde ve ayaklarda ödem, kreatin fosfokinaz (CPK), AST, C-reaktif protein (CRP) ve miyoglobin düzeylerinde artış görülmüştür. Farklı üç olguda ise ayaklarda ödem ve bunlardan ikisinde parestezi de görülmüştür. Çalışmadaki tıbbi ürünün kesilmesinin ardından tüm semptomlar ve laboratuvar anormallikleri tedavi gerektirmeksizin iyileşmiştir.

Metformin:

Büyük bir metformin doz aşımı (veya eşlik eden laktik asidoz riski), tıbbi bir acil durum olan ve hastanede tedavi edilmesi gereken laktik asidoza neden olabilir.

Tedavi:
Metformini uzaklaştırmanın en etkin yolu hemodiyalizdir. Fakat vildagliptin hemodiyaliz ile uzaklaştırılamamasına rağmen majör hidroliz metaboliti (LAY 151) uzaklaştırılabilir. Destekleyici tedavi önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler
Farmakoterapötik grup: Kan şekeri düşürücü oral ilaç kombinasyonları

ATC kodu: A10BD08

Etki mekanizması:
Vildagliptin/metformin hidroklorür, tip 2 diyabetli hastalarda glisemik kontrolün artırılmasında yardımcı etki mekanizmalarına sahip iki antihiperglisemik ajanın kombinasyonudur: adacık uyarıcı sınıfın bir üyesi olan vildagliptin ve biguanid sınıfının bir üyesi olan metformin hidroklorür.

Adacık uyarıcı sınıfın bir üyesi olan vildagliptin, dipeptidil-peptidaz-4 (DPP-4)'ün güçlü ve seçici bir inhibitörüdür. Metformin temelde endojen hepatik glukoz üretimini azaltarak etki eder.

Farmakodinamik etkiler:

Vildagliptin:

Vildagliptin temelde inkretin hormonları GLP-1 (glukagon benzeri peptid-1) ve GIP'in (glukoza bağımlı insülinotropik polipeptid) yıkımından sorumlu enzim olan DPP-4'ü inhibe ederek etki eder.

Vildagliptin uygulaması, DPP-4 aktivitesinde hızlı ve tam bir inhibisyona neden olarak açlık ve tokluk endojen GLP-1 ve GIP inkretin hormonlarının düzeylerinde artışa yol açar.

Vildagliptin bu inkretin hormonlarının endojen düzeylerini artırarak beta hücrelerinin glukoza duyarlılığını artırır ve sonuçta glukoza bağımlı insülin salınımının yükselmesini sağlar. Tip 2 diyabetli hastalarda vildagliptin 50-100 mg/gün ile tedavi, HOMA-β (Homeostaz Model Değerlendirmesi-β), proinsülin/insülin oranı ve sık yapılan öğün tolerans testinden alınan beta hücresi duyarlılığı ölçümleri gibi beta hücre fonksiyonu belirteçlerinde anlamlı ölçüde iyileşme sağlamıştır. Diyabetik olmayan (normal glisemik) kişilerde, vildagliptin insülin salınımını uyarmaz veya glukoz düzeylerini düşürmez.

Vildagliptin aynı zamanda endojen GLP-1 düzeylerini yükselterek alfa hücrelerinin de glukoza karşı duyarlılığını artırır; bu da kan glukoz düzeyine daha uygun glukagon salınımına neden olur.

Hiperglisemi sırasında inkretin hormonu düzeylerindeki artışa bağlı olarak insülin/glukagon oranındaki artışın fazla oluşu, açlık ve tokluk hepatik glukoz üretiminde azalmaya ve dolayısıyla gliseminin azalmasına yol açar.

Artan GLP-1 düzeylerinin mide boşalmasını geciktirdiği bilinmektedir; diğer yandan bu etki vildagliptin tedavisinde gözlenmemektedir.

Metformin:

Metformin, antihiperglisemik etkileri olan, bazal ve tokluk plazma glukoz düzeylerini düşüren bir biguaniddir. İnsülin salınımını uyarmaz ve dolayısıyla hipoglisemiye veya kilo alımında artışa neden olmaz.

Metformin glukoz düşürücü etkilerini üç mekanizma aracılığıyla açığa çıkarır:

- glukoneogenez ve glikojenolizin inhibisyonu yoluyla hepatik glukoz üretiminde azalma;
- kasta insülin duyarlılığını hafifçe artırmak suretiyle periferik glukoz alımı ve kullanımını artırma;
- bağırsaktan glukoz emilimini geciktirme.

Metformin, glikojen sentaz üzerine etki ederek hücre içi glikojen sentezini uyarır ve spesifik tip membran glikoz taşıyıcılarının (GLUT-1 ve GLUT-4) taşıma kapasitelerini artırır

İnsanlarda, metforminin glisemi üzerindeki etkisinden bağımsız olarak, lipid metabolizması üzerinde olumlu etkileri vardır. Bu, kontrollü, orta dönem veya uzun dönem klinik çalışmalarda terapötik dozlarda gösterilmiştir: metformin toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliseritlerin serum düzeylerini düşürür.

İleriye dönük randomize UKPDS (UK İleriye Dönük Diyabet Çalışması) çalışması, uzun dönem yoğun kan glukozu kontrolünün tip 2 diyabetteki yararını göstermiştir. Tek başına diyetin yetersiz olmasının ardından metformin ile tedavi edilen fazla kilolu hastalarda yapılan bu sonuçların analizi şunları göstermiştir:

- metformin grubunda tüm diyabete bağlı komplikasyonların mutlak riskinde anlamlı bir azalma (29,8 olay/1.000 hasta yılı) karşısında tek başına diyet (43,3 olay/1.000 hasta yılı), p=0,0023, ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi grupları (40,1 olay/1.000 hasta yılı), p=0,0034;
- diyabete bağlı mortalite mutlak riskinde anlamlı bir azalma: metformin 7,5 olay/1.000 hasta yılı, tek başına diyet 12,7 olay/1.000 hasta yılı, p=0,0017;
- genel mortalite mutlak riskinde anlamlı bir azalma: metformin 13,5 olay/1.000 hasta yılı karşısında tek başına diyet 20,6 olay/1.000 hasta yılı (p=0,011), ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi grupları 18,9 olay/1.000 hasta yılı (p=0,021);
- miyokard infarktüsü mutlak riskinde anlamlı bir azalma: metformin 11 olay/1.000 hasta yılı, tek başına diyet 18 olay/1.000 hasta yılı (p=0,01).

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Metformin monoterapisi ile tedaviye rağmen glisemik kontrolü iyi olmayan hastalarda tedaviye eklenen vildagliptin, plasebo ile kıyaslandığında, 6 aylık tedavinin ardından ortalama HbA_{1c}'de istatistiksel olarak anlamlı ek düşüşlere yol açmıştır (gruplar arası farklar vildagliptin 50 ve 100 mg için sırasıyla %-0,7 ila %-1,1). HbA_{1c}'de başlangıca göre ≥ %0,7'lik bir düşüş sağlanan hastaların oranı metformin artı plasebo grubu (%20) ile kıyaslandığında, vildagliptin artı metformin gruplarında (sırasıyla %46 ve %60) istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksekti.

24 haftalık bir çalışmada, metformin (ortalama günlük doz: 2020 mg) ile yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda vildagliptin (günde iki kere 50 mg) pioglitazon (günde bir kere 30 mg) ile karşılaştırılmıştır. %8,4 olan başlangıç HbA_{1c} değerine göre ortalama azalmalar, metformine eklenmiş vildagliptin ile -%0,9 ve metformine eklenmiş pioglitazon ile -%1 olmuştur. Metformine ilave pioglitazon alan hastalarda ortalama ağırlık artışı +1,9 kg olurken, metformine ilave vildagliptin alan hastalarda bu değer +0,3 kg olmuştur.

2 yıl süren bir klinik çalışmada, metformin (ortalama günlük doz: 1894 mg) ile tedavi edilmiş hastalarda, vildagliptin (günde iki kere 50 mg) glimepirid (6 mg/kg'a kadar – 2. yılda ortalama doz: 4,6 mg) ile karşılaştırılmıştır. 1 yıl sonra, %7,3 olan ortalama başlangıç HbA_{1c} değerine göre ortalama azalmalar, metformine ilave vildagliptin ile -%0,4 ve metformine ilave glimepirid ile -%0,5 olmuştur. Vildagliptin ile vücut ağırlığı değişimi -0,2 kg iken, glimepirid ile +1,6 kg'dır. Hipoglisemi insidansı, glimepirid (%16,2) grubuna göre vildagliptin grubunda (%1,7) anlamlı oranda daha düşük olmuştur. Çalışma sonlanım noktasında (2 yıl), HbA_{1c} düzeyleri her iki tedavi grubunda da başlangıç değerlerine benzer olmuş ve vücut ağırlığı değişiklikleri ve hipoglisemi farklılıkları sürdürülmüştür.

52 haftalık bir çalışmada, metformin (başlangıçta metformin dozu 1928 mg/gün) ile yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda vildagliptin (günde iki kere 50 mg) gliklazid (ortalama günlük doz: 229,5 mg) ile karşılaştırılmıştır. 1 yıl sonra, HbA_{1c}'deki ortalama azalmalar, metformine ilave vildagliptin ile (ortalama başlangıç HbA_{1c} değeri %8,4) -%0,81 ve metformine ilave gliklazid ile (ortalama başlangıç HbA_{1c} değeri %8,5) -%0,85 olmuştur; istatistiksel olarak eşit-etkililik elde edilmiştir. (%95 CI -0,11 – 0,2). Vildagliptin ile vücut ağırlığı değişimi +0,1 kg'ken, gliklazid ile vücut ağırlığı değişimi +1,4 kg'dır.

24 haftalık bir çalışmada daha önce tedavi uygulanmamış hastalarda başlangıç tedavisi olarak vildagliptin ve metformin sabit doz kombinasyonunun (günde iki kez 50 mg/500 mg ya da günde iki kez 50 mg/1000 mg dozuna kademeli olarak titre edilen) kullanımı değerlendirilmiştir. Ortalama HbA_{1c} azalmaları her iki tedavinin monoterapisine kıyasla vildagliptin artı metformin kombinasyon tedavisi ile anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ortalama %8,6 olan başlangıç HbA_{1c} değerine göre, günde iki kez 50 mg/1000 mg vildagliptin/metformin ile -%1,82, günde iki kez 50 mg/500 mg vildagliptin/metformin ile 50 mg/500 mg -%1,61, günde iki kez 1000 mg metformin ile -%1,36 ve günde iki kez 50 mg vildagliptin ile -%1,09 oranında azalmıştır. Başlangıç HbA_{1c} değeri ≥%10 olan hastalarda daha fazla HbA_{1c} azalması gözlenmiştir.

Metformin (≥1500 mg/gün) ve glimepirid (≥4 mg/gün) ile kombinasyon halindeki vildagliptinin (günde iki kez 50 mg) etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek amacıyla 318 hasta ile 24 hafta süreli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Metformin ve glimepirid ile kombinasyon halindeki vildagliptin, plasebo ile karşılaştırıldığında, HbA_{1c} değerini anlamlı düzeyde düşürmüştür. Ortalama başlangıç HbA_{1c} değerinde (%8,8) plaseboya göre düzeltilen ortalama düşüş -%0,76 olmuştur.

Tip 2 diyabet tanısı yeni konmuş hastalarda, standart tedavi olarak başlangıçta metformin monoterapisi ve bunu takiben vildagliptinle kombinasyon tedavisi yaklaşımının karşısında (sıralı tedavi grubu) (N = 1003) vildagliptin ve metforminle erken kombinasyon tedavisi yaklaşımının (N = 998) etkisini değerlendirmek amacıyla yeni tanı tip 2 diyabet hastalarının katılımıyla beş yıllık, çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışma (VERIFY) yürütülmüştür. Günde iki kere vildagliptin 50 mg artı metformin kombinasyon rejimi, 5 yıllık çalışma süresi boyunca daha önce tedavi uygulanmamış tip 2 diyabet hastalarında metformin monoterapisi karşısında "ilk doğrulanmış tedavi başarısızlığına kadar geçen süre" (HbA1c değeri ≥%7) için riskte istatistiksel ve klinik olarak anlamlı rölatif bir azalmaya yol açmıştır (HR [%95 CI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p<0,001). İlk tedavi başarısızlığının (HbA1c değeri ≥%7) insidansı, kombinasyon tedavi grubunda 429 hasta (%43,6) ve sıralı tedavi grubunda 614 hasta (%62,1) olarak belirlenmiştir.

Eşzamanlı metforminin kullanıldığı (N=276) ya da kullanılmadığı (N=173), stabil dozda bazal ya da premiks insülin (ortalama günlük doz: 41 ünite) ile kombinasyon halindeki vildagliptinin (günde iki kez 50 mg) etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirme amacıyla 449 hasta ile 24 hafta süreli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, insülin ile kombinasyon halindeki vildagliptin, HbA_{1c} değerini anlamlı düzeyde düşürmüştür. Popülasyonunun tamamında başlangıçta %8,8 olan HbA_{1c} değerinden, plaseboya göre düzeltilen ortalama düşüşün -%0,72 olduğu görülmüştür. Eşzamanlı metformin ile birlikte ya da metforminsiz insülin ile tedavi edilen alt gruplarda plaseboya göre düzeltilen ortalama HbA_{1c} düşüşü sırasıyla -%0,63 ve -%0,84 olmuştur. Popülasyonun genelinde hipoglisemi insidansı vildagliptin ve plasebo gruplarında sırasıyla %8,4 ve %7,2 olarak bulunmuştur. Vildagliptin alan hastalarda kilo artışı olmazken (+0,2 kg) plasebo alanlarda kilo düşüşü gözlenmiştir.(-0,7 kg).

İnsülin (kısa ve uzun etkili, ortalama insülin dozu 80 IU/gün) ile kontrol edilemeyen daha fazla ilerlemiş tip 2 diyabet hastaları ile yürütülen başka bir 24 haftalık çalışmada, insüline vildagliptin (günde iki kez 50 mg) eklendiğinde HbA_{1c} değerindeki ortalama düşüş, plasebo artı insülin ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha büyük olmuştur (%0,5 karşısında %0,2). Hipoglisemi insidansı plasebo grubuna göre vildagliptin grubunda daha düşük bulunmuştur (%22,9 karşısında %29,6.)

Kardiyovasküler risk:
> 2 yıl sürelere sahip (ortalama maruziyet vildagliptin için 50 hafta ve karşılaştırıcılar için 49 hafta) 37 faz III ve IV monoterapi ve kombinasyon tedavisi klinik çalışmalarından bildirilen bağımsız ve prospektif olarak karara bağlanmış kardiyovasküler olayların bir meta analizi yapılmış ve vildagliptin tedavisinin karşılaştırıcılara kıyasla kardiyovasküler riskte bir artış ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Akut miyokard enfarktüsü, inme veya kardiyovasküler ölüm dahil, karara bağlanmış majör advers kardiyovasküler olaylardan (MACE) oluşan birleşik sonlanım noktası, kombine aktif ve plasebo karşılaştırıcılara kıyasla vildagliptin için benzer olmuştur [Mantel-Haenszel risk oranı (M-H RR) 0,82 (%95 GA 0,61-1,11)]. Vildagliptin ile tedavi edilen 9.599 (%0,86) hastanın 83'ünde ve karşılaştırıcı ile tedavi edilen 7.102 (%1,2) hastanın 85'inde bir MACE meydana gelmiştir. Her bir MACE bileşeninin değerlendirilmesi risk artışı göstermemiştir (benzer M-H RR). M-H RR 1,08 (%95 CI 0,68-1,7) değerine sahip olup karşılaştırıcı ile tedavi edilen 32 (%0,45) hastada ve vildagliptin ile tedavi edilen 41 (%0,43) hastada hastaneye yatmayı gerektiren veya yeni başlangıçlı KY olarak tanımlanan doğrulanmış kalp yetmezliği (KY) olayları rapor edilmiştir.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Vildagliptin/Metformin hidroklorür:

Emilim:
Vildagliptin/metformin hidroklorür (50 mg/850 mg ve 50 mg/1000 mg) karşısında vildagliptin ve metformin hidroklorür tabletlerin ilgili dozlarında serbest kombinasyonlarının biyoeşdeğerliği gösterilmiştir.

Vildagliptin/metformin hidroklorür tabletlerde vildagliptinin emilim oranı ve hızı besinlerden etkilenmez. Vildagliptin/metformin hidroklorür 50 mg/1000 mg film kaplı tabletin metformin hidroklorür bileşeninin emilim oranı ve hızı besinlerle birlikte alındığında azalmıştır ve bu azalma Cmax'taki %26, EAA'daki %7'lik düşüş ve Tmax'daki (2 ila 4 sa) gecikme ile ortaya konmuştur.

Aşağıdaki bilgiler vildagliptin/metformin hidroklorürün her bir etkin maddesinin farmakokinetik özelliklerini yansıtmaktadır.

Vildagliptin:

Emilim:
Aç karnına oral olarak alınan vildagliptin hızla emilerek doruk plazma konsantrasyonuna 1,7 saatte ulaşır. Besinlerle birlikte alınması doruk plazma konsantrasyon düzeyine ulaşmasını geciktirerek 2,5 saate çıkarır; diğer yandan toplam maruziyet değeri EAA (eğri altı alan) değişmez. Vildagliptinin besinlerle birlikte uygulanması, Cmax değerini açlık durumundaki dozuna kıyasla düşürmüştür (%19). Ancak, değişimin büyüklüğü klinik olarak anlamlı olmadığından vildagliptin besinlerle birlikte ya da tek başına verilebilir. Mutlak biyoyararlanım %85'tir.

Dağılım:
Vildagliptinin plazma proteinlerine bağlanması düşüktür (%9,3) ve vildagliptin plazma ve eritrositler arasında eşit olarak dağılır. İntravenöz uygulamanın ardından kararlı durumda vildagliptinin ortalama dağılım hacmi (Vss) 71 litredir ve bu durum ekstravasküler dağılımı düşündürür.

Biyotransformasyon:
Metabolizma insanlarda vildagliptinin majör eliminasyon yoludur ve dozun %69'unu kapsar. Majör metabolit (LAY 151) farmakolojik olarak inaktiftir ve siyano parçasının hidroliz ürünüdür, dozun %57'sini kapsar ve ardından amid hidroliz ürünü gelir (dozun %4'ü). DPP-4 eksikliği olan sıçanlarda yapılan bir *in vivo* çalışmaya göre DPP-4 vildagliptinin hidrolizine kısmen katkıda bulunur. Vildagliptin CYP 450 enzimleri tarafından neredeyse hiç metabolize edilmez ve buna uygun olarak vildagliptinin metabolik klerensinin CYP 450 inhibitörleri ve/veya indükleyicileri olan ilaçlardan etkilenmesi beklenmez. *İn vitro* çalışmalar vildagliptin'in CYP 450 enzimlerini inhibe etmediğini/indüklemediğini göstermiştir. Bu nedenle vildagliptinin CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 veya CYP 3A4/5 tarafından metabolize edilen ilaçların metabolik klerensini etkilemesi muhtemel değildir.

Eliminasyon:
[^{14}C] vildagliptinin oral yoldan uygulanmasını takiben, dozun yaklaşık %85'i idrara atılır ve dozun %15'i dışkıda bulunur. Oral uygulamadan sonra dozun %23'ü değişikliğe uğramamış vildagliptin olarak böbrekler yoluyla dışarı atılır. Sağlıklı olgularda intravenöz uygulamanın ardından, vildagliptinin total plazma ve renal klerensleri sırasıyla 41 ve 13 l/sa'tir. İntravenöz uygulama sonrası ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir. Oral uygulamadan sonra eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 3 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Vildagliptinin pik plazma konsantrasyonları ve plazma konsantrasyonları-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) değerleri, terapötik doz aralığında yaklaşık olarak dozla hemen hemen orantılı olarak yükselmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:
Hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, normal sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında vildagliptine sistemik maruziyet artmış (Cmaks %8-66; EAA %32-134) ve toplam vücut klerensi azalmıştır.

Karaciğer yetmezliği:
Hafif, orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A-C) olan vakalarda vildagliptine maruziyette klinik olarak anlamlı değişiklik olmamıştır (maksimum ~%30).

Pediyatrik hastalar:
Bu hastalara ait farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Yaşlılar:
Sağlıklı yaşlı gönüllülerde (≥70 yaş) vildagliptinin genel maruziyeti (günde bir defa 100 mg) %32 oranında artmış ve genç sağlıklı olgularla (18-40 yaş) kıyaslandığında doruk plazma konsantrasyonunda %18 artış olmuştur. Fakat bu değişiklikler de klinik olarak anlamlı değildir. Vildagliptin tarafından DPP-4 inhibisyonu yaştan etkilenmemiştir.

Cinsiyet:
Geniş bir yaş ve vücut kitle endeksi (BMI) aralığında olan sağlıklı kadın ve erkek gönüllüler arasında, vildagliptinin farmakokinetik özellikleri açısından klinik olarak anlamlı hiçbir fark gözlenmemiştir. DPP-4'ün vildagliptin tarafından inhibisyonu cinsiyetten etkilenmez.

Irk:
Eldeki sınırlı verilere göre, ırksal farklılıklar vildagliptinin farmakokinetik özellikleri üzerinde önemli bir etki yapmamaktadır.

Metformin:

Emilim:
Metforminin oral bir dozunun ardından maksimum plazma konsantrasyonuna (Cmax) yaklaşık 2,5 sa sonra ulaşılır. 500 mg'lık bir metformin tabletin mutlak biyoyararlanımı sağlıklı olgularda yaklaşık %50-60'tır. Oral bir dozun ardından emilmemiş dışkıda bulunan bölüm %20-30'dur.

Oral uygulamanın ardından metformin emilimi doyurulabilir ve tamamlanmamıştır.

Yemeklerle birlikte alım metformin emilimini biraz geciktirir ve emilim oranını azaltır. 850 mg'lık bir dozun uygulanmasının ardından plazma doruk konsantrasyonu %40 daha düşük olmuş, EAA %25 düşmüş ve doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı 35 dakika uzamıştır. Bu düşüşün klinik önemi bilinmemektedir.

Dağılım:
Plazma proteinlerine bağlanması ihmal edilebilir düzeydedir. Metformin eritrositler içinde bölünür. Ortalama dağılım hacmi (Vd) 63-276 litre arasında değişir.

Biyotransformasyon:
Metformin idrara değişmemiş olarak atılır. İnsanlarda saptanmış metabolit yoktur.

Eliminasyon:
Metformin böbrek yoluyla elimine edilir. Metforminin renal klerensi >400 ml/dk'dır ki bu da metforminin glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon yoluyla elimine edildiğini gösterir. Oral bir dozun ardından görünürdeki terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 6,5 saattir. Böbrek fonksiyonu bozulduğunda, renal klerens kreatininle orantılı olarak düşer ve böylelikle eliminasyon yarılanma ömrü uzayarak plazmada metformin düzeylerinin artmasına yol açar.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Metformin emiliminin farmakokinetiklerinin doğrusal olmadığı varsayılmaktadır. Her zamanki metformin dozlarında ve doz programlarında kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 24-48 sa içerisinde ulaşılır ve bunlar genellikle 1 µg/ml'nin altındadır. Kontrollü klinik çalışmalarda maksimum metformin plazma düzeyleri (Cmax) maksimum dozlarda bile 4 µg/ml'yi geçmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Vildagliptin/metformin hidroklorürde yer alan kombinasyon maddeleriyle 13 haftalık hayvan çalışmaları yürütülmüştür. Kombinasyona bağlı yeni bir toksisite saptanmamıştır. Aşağıda vildagliptin veya metformin ile ayrı ayrı yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular yer almaktadır.

Vildagliptin:

Köpeklerde, herhangi bir etkinin görülmediği 15 mg/kg'lık dozda (Cmaks temel alındığında insandaki maruziyetin 7 katı) intrakardiyak impuls iletim gecikmeleri gözlenmiştir.

Sıçanlarda ve farelerde akciğerde köpüksü alveolar makrofajların birikimi gözlenmiştir. Sıçanlarda herhangi bir etkinin gözlenmediği doz 25 mg/kg (EAA'ya göre insanlardaki maruziyetin 5 katı) ve farelerde 750 mg/kg (insanlardaki maruziyetin 142 katı) olarak belirlenmiştir.

Köpeklerde özellikle yumuşak dışkı, mukoid dışkı, ishal ve yüksek dozlarda kanlı dışkı olmak üzere gastrointestinal semptomlar gözlenmiştir. Herhangi bir etkinin görülmediği düzey saptanmamıştır.

Konvansiyonel *in vitro* ve *in vivo* genotoksisite testlerinde vildagliptin mutajenik bulunmamıştır.

Sıçanlarda yapılan fertilite ve erken embriyonik gelişim çalışmasında vildagliptine bağlı olarak fertilite, üreme performansı veya erken embriyonik gelişimde bozulma kanıtlanmamıştır. Sıçanlarda ve tavşanlarda embriyofetal toksisite değerlendirilmiştir. Sıçanlarda maternal vücut ağırlığı parametrelerinde azalışa bağlı olarak dalgalı kaburga (wavy ribs)'ların insidansında artış herhangi bir etkinin gözlenmediği 75 mg/kg doz (insan maruziyetinin 10-katı) ile saptanmıştır. Tavşanlarda gelişimde gecikme göstergesi olan fetal ağırlıktaki azalma ve iskelet varyasyonları yalnızca şiddetli maternal toksisite varlığında herhangi bir etkinin gözlenmediği 50 mg/kg doz (insan maruziyetinin 9 katı) ile saptanmıştır. Sıçanlarda bir pre- ve postnatal gelişim çalışması yapılmıştır. ≥150 mg/kg dozlarda yalnızca maternal toksisite ile ilişkili bulgular gözlenmiştir ve vücut ağırlığında geçici bir artış ve F1 neslinde motor aktivitede azalmayı da içermektedir.

Sıçanlarda 2 yıl süren bir karsinojenisite çalışması yapılmıştır; bu çalışmada sıçanlara 900 mg/kg'a (önerilen en yüksek doz, insanlardaki maruziyetin yaklaşık 200 katı) kadar çıkabilen oral dozlar uygulanmıştır.Tümör insidansında vildagliptin ile ilişkilendirilebilen hiçbir artış gözlenmemiştir. 2 yıl süren bir başka karsinojenisite çalışması da fareler üzerinde gerçekleştirilmiştir; bu çalışmada farelere 1000 mg/kg'a kadar çıkabilen oral dozlar uygulanmıştır. Herhangi bir etkinin gözlenmediği 500 mg/kg (insanlardaki maruziyetin 59 katı) ve 100 mg/kg (insanlardaki maruz kalımın 16 katı) dozlarında, sırasıyla meme adenokarsinom insidansı ve hemanjiyosarkom insidansı yükselmiştir. Vildagliptin ve temel metabolitinin genotoksisite özelliğinin olmaması, tümörlerin yalnızca tek bir türde görülmesi ve tümörlerin yüksek sistemik maruziyet oranlarında görülmesi nedeniyle farelerde bu tümörlerin insidansında görülen artışın insanlar için anlamlı bir risk teşkil etmediği düşünülür.

Sinomolgus maymunlarında yapılan 13 haftalık bir toksikoloji çalışmasında ≥5 mg/kg/gün dozlar cilt lezyonlarına yol açmıştır. Bu lezyonlar sürekli olarak ekstremitelerde (eller, ayaklar, kulaklar ve kuyruk) gözlenmiştir. 5 mg/kg/gün dozunda (100 mg dozunda insan EAA maruziyet düzeyine yaklaşık olarak eşdeğer) yalnızca kabarcıklar gözlenmiştir. Bu lezyonlar, tedavinin devam etmesine rağmen ortadan kalkmış ve histopatolojik anormalliklerle ilişkili olmadıkları saptanmıştır. ≥ 20 mg/kg/gün dozlarında (100 mg dozunda insan EAA maruziyet düzeyinin yaklaşık 3 katına eşdeğer) histopatolojik değişiklikler ile uyumlu cilt pullanmaları, cilt soyulmaları, kabuklanma ve kuyrukta yaralar gözlenmiştir. ≥ 80 mg/kg/gün dozlarında kuyrukta nekrotik lezyonlar gözlenmiştir. 160 mg/kg/gün doz ile tedavi edilen maymunlarda 4 haftalık bir iyileşme döneminde cilt lezyonları geri dönüşlü olmamıştır.

Metformin:

Konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına göre metforminin klinik dışı verilerinin hiçbiri insanlarda özel bir risk oluşturmadığını göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Kopovidon S-630 Ultra
Aquarius Genesis PKP314281 Yellow:
Kopovidon S-630
Hidroksipropil selüloz
Polidekstroz
Talk
Polietilenglikol 3350
Orta zincirli trigliseridler
Titanyum dioksit (E171)
Sarı demir oksit (E172)
Kırmızı demir oksit (E172)
Siyah demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değil.

6.3. Raf Ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Al/Al folyo blister. Ambalaj büyüklüğü: 60 Film kaplı tablet

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş.
34394 Şişli - İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2024/362

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 24.09.2024
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ