

## Eucreas<sup>®</sup>

MR (F)

### Novartis

Filmdragerad tablett 50 mg/850 mg

(Gul, oval, filmdragerad tablett med fasad kant. Ena sidan är präglad med "NVR" och andra sidan med "SEH".)

Perorala diabetesmedel, kombinationer

### Aktiva substanser:

Metformin

Vildagliptin

### ATC-kod:

A10BD08

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Eucreas<sup>®</sup>** filmdragerad tablett 50 mg/1000 mg och 50 mg/850 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Subventioneras endast för patienter som först provat metformin, sulfonureider eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2018-04-23*

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

## Indikationer

Eucreas är indicerat för behandling av diabetes mellitus typ 2:

- Eucreas är indicerat för behandling hos vuxna patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av peroralt metformin i monoterapi eller patienter som redan behandlas med en kombination av vildagliptin och metformin i separata tabletter.
- Eucreas är indicerat i kombination med en sulfonureid (dvs. trippel kombinationsbehandling) som ett tillägg till diet och fysisk aktivitet hos vuxna patienter som inte uppnår adekvat kontroll med metformin och en sulfonureid.
- Eucreas är indicerat i trippel kombinationsbehandling med insulin som ett tillägg till diet och fysisk aktivitet för att förbättra den glykemiska kontrollen hos vuxna patienter där insulin vid stabila doser och metformin ensamt inte ger en tillräckligt god glykemisk kontroll.

## Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i Innehåll.
- Alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidos, diabetisk ketoacidosis)
- Diabetesprekoma
- Svårt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min) (se Varningar och försiktighet).

- Akuta tillstånd som eventuellt kan förändra njurfunktionen, såsom
  - dehydrering,
  - svår infektion,
  - chock,
  - intravaskulär administrering av joderat kontrastmedel (se Varningar och försiktighet).
- Akut eller kronisk sjukdom, som kan orsaka hypoxi i vävnaderna, såsom
  - hjärtsvikt eller svikt i andningsorganen,
  - nyligen genomgången hjärtinfarkt,
  - chock.
- Nedsatt leverfunktion (se Dosering, Varningar och försiktighet och Biverkningar).
- Akut alkoholförgiftning, alkoholism.
- Amning (se Amning).

## Dosering

### Dosering

*Vuxna med normal njurfunktion (GFR  $\geq$  90 ml/min)*

Dosen av antihyperglykemisk behandling med Eucreas bör individanpassas utifrån patientens nuvarande doseringsregim, effektivitet och tolerabilitet och samtidigt inte överstiga den maximala rekommenderade dagliga dosen om 100 mg vildagliptin. Eucreas kan påbörjas antingen vid 50 mg/850 mg eller 50 mg/1 000 mg tablettstyrka två gånger dagligen, en tablett på morgonen och den andra på kvällen.

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

Startdosen av Eucreas bör motsvara vildagliptin 50 mg två gånger dagligen (100 mg total daglig dos) samt den dos metformin som redan används.

- För patienter som byter från samtidig användning av vildagliptin och metformin som separata tabletter:

Eucreas bör initieras på samma dos som redan använts för vildagliptin och metformin.

- För patienter med en otillräckligt kontrollerad diabetes med dubbel kombination med metformin och sulfonureid:

Doserna av Eucreas bör motsvara vildagliptin 50 mg två gånger dagligen (100 mg total daglig dos) och en dos av metformin likt den dos som redan använts. Vid kombinationsbehandling av Eucreas med en sulfonureid så kan en lägre dos av sulfonureiden övervägas för att minska risken för hypoglykemi.

- För patienter med en otillräckligt kontrollerad diabetes med dubbel kombinationsbehandling med insulin och den maximalt tolererbara dosen av metformin:

Dosen av Eucreas bör motsvara vildagliptin 50 mg två gånger dagligen (100 mg total daglig dos) och en dos av metformin lik den dos som redan använts.

Säkerhet och effekt med vildagliptin och metformin i oral trippelkombinationsbehandling med tiazolidindion har inte fastställts.

## **Särskilda patientgrupper**

*Äldre ( $\geq 65$  år)*

Eftersom metformin utsöndras via njurarna, och äldre patienter har tendens till nedsatt njurfunktion, bör njurfunktionen kontrolleras regelbundet hos äldre patienter som tar Eucreas (se Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

### *Nedsatt njurfunktion*

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

Den maximala dygnsdosen av metformin ska helst delas upp i 2-3 dagliga doser. Faktorer som kan öka risken för laktatacidos (se Varningar och försiktighet) ska bedömas innan behandlingsstart med metformin hos patienter med GFR <60 ml/min.

Om ingen lämplig styrka av Eucreas finns tillgänglig ska enskilda monokomponenter användas i stället för den fasta doskombinationen.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Den maximala dygnsdosen är 3 000 mg. Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.	Inga dosjusteringar
45-59		

	Den maximala dygnsdosen är 2 000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	Den maximala dygnsdosen är 50 mg
30-44	Den maximala dygnsdosen är 1 000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	
<30	Metformin är kontraindicerat.	

### *Nedsatt leverfunktion*

Eucreas bör inte ges till patienter med nedsatt leverfunktion, inklusive patienter som inför behandling har alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) högre än 3 gånger övre normalgräns (ULN) (se Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Biverkningar).

### *Pediatrik population*

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

### **Administreringsätt**

Oral användning.

Intag av Eucreas tillsammans med eller strax efter måltid kan minska de gastrointestinala symtom som förknippas med metformin (se även Farmakokinetik).

## **Varningar och försiktighet**

### **Allmänt**

Eucreas ersätter inte insulin hos patienter med behov av insulin och skall inte användas till patienter med typ 1-diabetes.

### **Laktatacidos**

Laktatacidos, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder ofta vid akut försämring av njurfunktionen, hjärt-lungsjukdom eller sepsis. Metformin ackumuleras vid akut försämring av njurfunktionen, vilket ökar risken för laktatacidos.

Vid dehydrering (kraftig diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag) ska metforminbehandlingen tillfälligt avbrytas och kontakt med sjukvården rekommenderas.

Läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och NSAID) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidos är högt alkoholintag, nedsatt leverfunktion, diabetes som inte är under kontroll, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som är förknippade med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktatacidos (se Kontraindikationer och Interaktioner).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidos. Laktatacidos kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramper, asteni och hypotermi, följt av koma.

Vid misstänkta symtom ska patienten sluta ta metformin och omedelbart söka vård. Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet (<7,35), förhöjd laktathalt i plasma (>5 mmol/l), ett ökat anjongap och en ökad laktat-pyruvatkvot.

### *Administrering av joderade kontrastmedel*

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati som leder till ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidos. Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se Dosering och Interaktioner.

### **Njurfunktion**

GFR ska bedömas innan behandling inleds och regelbundet därefter, se Dosering. Metformin är kontraindicerat för patienter med GFR < 30 ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen, se Kontraindikationer.

### **Nedsatt leverfunktion**

Patienter med nedsatt leverfunktion inklusive patienter som inför behandling har ALAT eller ASAT högre än 3 gånger ULN skall inte behandlas med Eucreas (se Dosering, Kontraindikationer och Biverkningar).

*Kontroll av leverenzym:* Sällsynta fall av leverdysfunktion (inklusive hepatit) har rapporterats hos patienter som fått behandling med vildagliptin. I dessa fall var patienterna generellt asymptomatiska utan kvarstående kliniska symptom och resultat av leverfunktionstest normaliserades efter avbrytande av behandlingen. Leverfunktionstest skall utföras före start av



behandling med Eucreas för att få kunskap om patientens utgångsvärden. Leverfunktionen skall kontrolleras under behandling med Eucreas med tre månaders intervall under första året och periodvis därefter. Hos patienter som får förhöjda transaminasnivåer bör leverfunktionen kontrolleras ytterligare en gång, för att bekräfta resultaten, därefter följt av upprepade leverfunktionstester tills värdena åter blir normala. Om förhöjt ASAT- eller ALAT-värde om 3 gånger ULN eller mer kvarstår, rekommenderas utsättande av behandlingen med Eucreas. Patienter som utvecklar gulsot eller får andra tecken på leverdysfunktion skall avbryta behandling med Eucreas.

Efter utsättande av behandling med Eucreas och normalisering av leverfunktionsprover, skall behandling med Eucreas inte återupptas.

### **Hudbesvär**

Hudlesioner med blåsor och sår har rapporterats med vildagliptin på extremiteter hos apor i prekliniska toxikologistudier (se Prekliniska uppgifter). Trots att hudlesioner inte kunde ses i någon ökad grad i kliniska studier var erfarenheten av hudkomplikationer hos diabetespatienter begränsad. Utöver detta så har det efter marknadsföring funnits rapporter av bullösa och exfoliativa hudlesioner. Därför rekommenderas övervakning i samband med rutinvård för att upptäcka hudbesvär såsom blåsor och sår hos diabetespatienten.

### **Akut pankreatit**

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

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

## **Hypoglykemi**

Läkemedel med en sulfonureid är kända för att kunna orsaka hypoglykemi. Risk för hypoglykemi kan föreligga för patienter som får vildagliptin i kombination med en sulfonureid. Därför bör en lägre dos sulfonureid övervägas för att minska på risken för hypoglykemi.

## **Kirurgiska ingrepp**

Metformin måste sättas ut vid kirurgiska ingrepp under narkos, spinalanestesi eller epiduralanestesi. Behandlingen får inte återinsättas förrän minst 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral nutrition, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

## **Administrering av joderat kontrastmedel**

Intravaskulär administrering av joderat kontrastmedel i röntgenologiska undersökningar kan leda till njursvikt. Eftersom metformin är den aktiva substansen i Eucreas skall läkemedlet därför utsättas före eller i direkt samband med testet och inte återinsättas förrän 48 timmar efter testet, och endast efter det att njurfunktionen har kontrollerats igen och konstaterats vara normal (se Interaktioner).

## **Interaktioner**

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

### **Vildagliptin**

Vildagliptin har låg risk för interaktioner med läkemedel som ges samtidigt. Vildagliptin är inte ett cytokrom P (CYP) 450-enzymsubstrat och hämmar eller inducerar inte CYP 450-enzym. Det torde därför inte interagera med aktiva substanser som är substrat eller som hämmar eller inducerar dessa enzymer.

Resultat från kliniska studier som utförts med perorala diabetesmedel såsom pioglitazon, metformin och glyburid i kombination med vildagliptin har inte visat några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner på målgruppen.

Läkemedelsinteraktionsstudier med digoxin (P-glykoprotein-substrat) och warfarin (CYP2C9-substrat) på friska försökspersoner har inte visat några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner vid samtidig administrering med vildagliptin.

Läkemedelsinteraktionsstudier har utförts på friska försökspersoner med amlodipin, ramipril, valsartan och simvastatin. I dessa studier sågs inga kliniskt relevanta interaktioner vad gäller farmakokinetik vid samtidig administrering av vildagliptin. Detta har dock inte fastställts på målgruppen.

### **Kombinationsbehandling med ACE-hämmare**

Det kan finnas en förhöjd risk för angioödem hos patienter som samtidigt behandlas med ACE-hämmare (se Biverkningar).

Liksom andra perorala diabetesmedel kan vildagliptins hypoglykemiska effekt reduceras av vissa aktiva substanser, inklusive tiazider, kortikosteroider, tyroidealäkemedel och sympatomimetika.

## **Metformin**

*Samtidig användning rekommenderas inte*

### *Alkohol*

Alkoholintoxikation är förknippad med ökad risk för laktatacidos, särskilt vid fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion.

### *Joderade kontrastmedel*

Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se Dosering och Varningar och försiktighet.

### *Katjoniska aktiva substanser*

Katjoniska aktiva substanser, som elimineras genom njurtubulär sekretion (t ex cimetidin), kan interagera med metformin genom konkurrens om vanliga njurtubulära transportsystem och därmed fördröja eliminationen av metformin vilket kan öka risken för laktatacidos. I en studie på friska frivilliga har visats att cimetidin, administrerat i dosen 400 mg två gånger dagligen, ökade metformins systemiska exponering (AUC) med 50%. Noggrann monitorering av den glykemiska kontrollen, dosjustering inom rekommendationerna samt förändringar i diabetesbehandlingen

bör därför övervägas när katjoniska läkemedel som elimineras via njurtubulär sekretion ges samtidigt (se Varningar och försiktighet).

### *Kombinationer som kräver försiktighet vid användning*

Vissa läkemedel kan försämra njurfunktionen vilket kan öka risken för laktatacidos, t.ex. NSAID-, inklusive selektiva cyklooxygenas II-hämmare (COX II-hämmare), ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, i synnerhet loopdiuretika. När sådana läkemedel sätts in i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

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

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

## **Graviditet**

Kategori B:3.

Det finns inga adekvata data från användningen av Eucreas i gravida kvinnor. Djurstudier av vildagliptin har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser. Djurstudier av metformin har inte visat reproduktionstoxikologiska effekter. Djurstudier av vildagliptin och metformin har inte visat några teratogena effekter, däremot fetotoxiska effekter vid modertoxiska

doser (se Prekliniska uppgifter). Risken för människa är okänd. Eucreas skall inte användas under graviditet.

## **Amning**

Grupp IVa.

Djurstudier har visat att vildagliptin och metformin utsöndras i mjölk. Det är okänt om vildagliptin utsöndras i bröstmjölk, men metformin utsöndras i bröstmjölk i liten mängd. På grund av både den eventuella risken för neonatal hypoglykemi vid behandling med metformin och avsaknad av humandata med vildagliptin ska Eucreas inte användas (se Kontraindikationer).

## **Fertilitet**

Inga studier på effekten på människans fertilitet har utförts för Eucreas (se Prekliniska uppgifter).

## **Trafik**

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

## **Biverkningar**

Inga terapeutiska kliniska prövningar har utförts med Eucreas. Eucreas har emellertid visat bioekvivalens med samtidigt administrerat vildagliptin och metformin (se Farmakokinetik). De data som presenteras nedan hänför sig till samtidig administrering av vildagliptin och metformin, där vildagliptin har getts som tillägg till metformin. Inga studier har utförts av metformin som ges som tillägg till vildagliptin.

## **Summering av säkerhetsprofilen**

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

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

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

## **Biverkningstabell**

De biverkningar som rapporterats av patienter som fått vildagliptin i dubbelblinda studier som monoterapi och som tilläggsbehandlingar är listade nedan efter organsystem och absolut frekvens. De biverkningar som listas i Tabell 5 baseras på

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

## Tabell 1

**Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått vildagliptin 100 mg dagligen i kombination med metformin, jämfört med placebo + metformin, i dubbelblinda studier (N=208)**

---

### Metabolism och nutrition

Vanliga Hypoglykemi

### Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga Tremor

Vanliga Huvudvärk

Vanliga Yrsel

Mindre vanliga Trötthet

### Magtarmkanalen

Vanliga Illamående

---

### Beskrivning av valda biverkningar

I kontrollerade kliniska studier med kombinationen 100 mg vildagliptin dagligen + metformin var det inga patienter som



avbröt studien på grund av biverkningar i någondera av behandlingsgrupperna, vildagliptin 100 mg dagligen + metformin respektive placebo + metformin.

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

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

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

### *Kombination med en sulfonureid*

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

---

### **Metabolism och nutrition**

Vanliga Hypoglykemi

### **Centrala och perifera nervsystemet**

Vanliga Yrsel, tremor

### **Hud och subkutan vävnad**

Vanliga Hyperhidros

### **Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället**

---

*Beskrivning av valda biverkningar*

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

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

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

*Kombination med insulin*

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

**Metabolism och nutrition**

Vanliga

Minskat blodglukos

**Centrala och perifera nervsystemet**

Vanliga

Huvudvärk, frossa

**Magtarmkanalen**

Vanliga

Illamående, gastroesofageal refluxsjukdom

Mindre vanliga

Diarré, gasbildning

*Beskrivning av valda biverkningar*

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

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

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

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

### *Vildagliptin*

#### Tabell 4

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

---

#### **Infektioner och infestationer**

Mycket sällsynta

Infektion i övre luftvägarna

Mycket sällsynta

Nasofaryngit

#### **Metabolism och nutrition**

Mindre vanliga

Hypoglykemi

---

---

## Blodkärl

Mindre vanliga

Perifert ödem

## Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga

Yrsel

Mindre vanliga

Huvudvärk

## Magtarmkanalen

Mindre vanliga

Förstoppning

## Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga

Ledvärk

---

## Beskrivning av valda biverkningar

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

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

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

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

Tabell 5

Biverkningar för  
metforminkomponenten

---

**Metabolism och nutrition**

---

Mycket sällsynta

Minskad absorption  
av vitamin B<sub>12</sub> samt  
laktatacidos\*

**Centrala och perifera nervsystemet**

Vanliga

Metallsmak i munnen

**Magtarmkanalen**

Mycket vanliga

Illamående,  
kräkningar, diarré,  
buksmärta och  
aptitförlust

**Lever och gallvägar**

Mycket sällsynta

Onormala  
leverfunktionstester  
eller hepatit\*\*

**Hud och subkutan vävnad**

Mycket sällsynta

Hudreaktioner såsom  
erytem, pruritus och  
urtikaria

\*Minskad absorption av vitamin B<sub>12</sub> och minskade serumnivåer har mycket sällsynt observerats hos patienter som fått långtidsbehandling med metformin. Hänsyn bör tas till denna etiologi vid uppkomst av megaloblastisk anemi hos en patient.

---

---

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

---

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

## **Erfarenheter efter att läkemedlet godkänts för försäljning**

### **Tabell 6**

### **Biverkningar som rapporterats efter att läkemedlet godkänts för försäljning**

---

#### **Magtarmkanalen**

Ingen känd frekvens

Pankreatit

#### **Lever och gallvägar**

Ingen känd frekvens

Hepatit (reversibelt vid utsättning av läkemedlet)  
Onormala leverfunktionstester (reversibelt vid utsättning av läkemedlet)

#### **Muskuloskeletala systemet och bindväv**

Ingen känd frekvens

Myalgi

#### **Hud och subkutan vävnad**

Ingen känd frekvens

Urtikaria  
Exfoliativa och bullösa hudlesioner, såsom bullös pemfigoid

### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

Information om överdosering med Eucreas saknas.

*Vildagliptin*: Information om överdosering med vildagliptin är begränsad.

## **Symtom**

Information om sannolika symtom på överdosering med vildagliptin har hämtats från en tolerabilitetsstudie på friska försökspersoner som fått stigande doser av vildagliptin i 10 dagar. Vid 400 mg rapporterades tre fall av muskelsmärta och enstaka fall av lätt och övergående parestesi, feber och ödem samt en tillfällig ökning av lipasnivåerna. Vid 600 mg upplevde en försöksperson ödem i fötter och händer samt ökade nivåer av kreatininkinas (CK), ASAT, C-reaktivt protein (CRP) och myoglobin. Tre andra försökspersoner upplevde ödem i fötterna, med parestesi i två fall. Alla symtom och onormala laboratorievärden avklingade utan behandling efter utsättande av studieläkemedlet.

*Metformin*: En stor överdos av metformin (eller vid samtidig risk för laktatacidos) kan leda till laktatacidos, vilket är en medicinsk akutsituation och måste behandlas på sjukhus.

## **Behandling**

Den effektivaste metoden att avlägsna metformin är hemodialys. Vildagliptin kan emellertid inte avlägsnas med hemodialys, även om den främsta hydrolysmetaboliten (LAY 151) kan det.

Stödåtgärder rekommenderas.

## **Farmakodynamik**

### **Verkningsmekanism**

Eucreas är en kombination av två blodglukossänkande medel med kompletterande verkningsmekanismer för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2 diabetes: vildagliptin, som tillhör klassen öcells förstärkare och metforminhydroklorid, som tillhör klassen biguanider.

Vildagliptin tillhör klassen öcells förstärkare och är en potent och selektiv hämmare av dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4 hämmare).

Metformin verkar främst genom att minska den endogena glukosproduktionen i levern.

### **Farmakodynamisk effekt**

#### *Vildagliptin*

Vildagliptin verkar främst genom att hämma DPP-4, enzym som svarar för nedbrytningen av inkretinhormonerna GLP-1 (glukagonlik peptid-1) och GIP (glukosberoende insulinotropisk polypeptid).

Administrering av vildagliptin leder till en snabb och fullständig hämning av DPP-4-aktiviteten, som leder till ökade endogena



nivåer vid fasta och efter måltid av inkretinhormonerna GLP-1 och GIP.

Genom att öka de endogena nivåerna av dessa inkretinhormoner förstärker vildagliptin betacellernas känslighet för glukos, vilket leder till förbättrad glukosberoende utsöndring av insulin.

Behandling med vildagliptin 50-100 mg dagligen hos patienter med diabetes typ 2 gav en signifikant förbättring av markörer över betacellsfunktionen inklusive HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), förhållandet mellan proinsulin och insulin och mått på betacellernas respons från ofta tagna måltidstoleranstester. Hos icke-diabetiker (med normal glykemisk kontroll) stimulerar inte vildagliptin insulinutsöndringen och minskar inte glukosnivåerna.

Genom att öka de endogena GLP-1-nivåerna förstärker vildagliptin också alfacellernas känslighet för glukos, vilket leder till mer adekvat glukosberoende glukagonutsöndring.

Den förstärkta ökningen av insulin/glukagon-kvoten under hyperglykemi, på grund av ökade inkretinhormonnivåer, leder till nedgång av glukosproduktionen i levern vid fasta och efter måltid, med reducerad glykemi som följd.

Den kända effekten att ökade GLP-1-nivåer ger fördröjning av ventrikeltömningen har inte observerats vid vildagliptinbehandling.

### *Metformin*

Metformin är en biguanid med blodglukossänkande effekter, vilket sänker plasmaglukosvärdet både basalt och efter måltid. Det stimulerar inte insulinutsöndringen och orsakar därför inte hypoglykemi eller viktökning.

Metformin kan verka via tre glukossänkande mekanismer:

- genom minskning av glukosproduktionen i levern, till följd av hämning av glukoneogenes och glukogenolys;
- i en muskel, genom en modest ökning av insulinkänsligheten, vilket förbättrar det perifera upptaget och användningen av glukos;
- genom fördröjning av glukosabsorptionen i tarmen.

Metformin stimulerar den intracellulära glykogensyntesen genom att verka på glykogensyntasen och ökar transportkapaciteten för specifika typer av membranglukostransportörer (GLUT-1 och GLUT-4).

Hos människa har metformin gynnsam effekt på lipidmetabolismen, oberoende av dess glykemiska effekt. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade kliniska studier under medellång eller lång tid: metformin minskar serumnivåerna av total kolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider.

Den prospektiva, randomiserade UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) har fastställt långtidsnyttan av intensiv kontroll av blodglukosvärdet vid diabetes typ 2. En analys av resultaten hos patienter med övervikt, som fått metformin efter misslyckad behandling med endast diet visade följande:

- en signifikant minskad absolut risk för diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 händelser/1 000 patientår) jämfört med endast diet (43,3 händelser/1 000 patientår),  $p=0,0023$  samt jämfört med grupperna som fick kombinationsbehandling med en sulfonureid och insulin i monoterapi (40,1 händelser/1 000 patientår),  $p=0,0034$ ;

- en signifikant minskad absolut risk för diabetesrelaterat dödsfall: metformin 7,5 händelser/1 000 patientår, endast diet 12,7 händelser/1 000 patientår,  $p=0,017$ ;
- en signifikant minskad absolut risk för dödsfall, totalt sett: metformin 13,5 händelser/1 000 patientår jämfört med endast diet 20,6 händelser/1 000 patientår ( $p=0,011$ ), samt jämfört med grupperna som fick kombinationsbehandling med en sulfonureid och insulin i monoterapi 18,9 händelser/1 000 patientår ( $p=0,021$ );
- en signifikant minskad absolut risk för hjärtinfarkt: metformin 11 händelser/1 000 patientår, endast diet 18 händelser/1 000 patientår, ( $p=0,01$ ).

### **Klinisk effekt och säkerhet**

Administrering av vildagliptin som tilläggsbehandling i 6 månader till patienter vars glykemiska kontroll var otillräcklig, trots behandling med metformin i monoterapi, gav ytterligare statistiskt signifikanta, genomsnittliga minskningar i  $HbA_{1c}$ -värdena jämfört med placebo (skillnader mellan grupperna -0,7% till -1,1% för vildagliptin 50 mg respektive 100 mg). Andelen patienter som uppnådde en minskning av  $HbA_{1c}$  om  $\geq 0,7\%$  från utgångsvärdet var statistiskt signifikant högre i båda grupperna som fick vildagliptin + metformin (46% respektive 60%), jämfört med den grupp som fick metformin + placebo (20%).

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

metformin. En genomsnittlig viktökning om +1,9 kg sågs hos patienter som fick pioglitazon som tillägg till metformin, jämfört med +0,3 kg för de som fick vildagliptin som tillägg till metformin.

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

I en 52-veckors studie på patienter som var otillräckligt kontrollerade med metformin (metformin-dosen vid baseline var 1 928 mg/dag) jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med gliclazid (genomsnittlig daglig dos: 229,5 mg). Efter ett år var den genomsnittliga minskningen av HbA<sub>1c</sub> -0,81 % med vildagliptin som tillägg till metformin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> var 8,4 %) och -0,85 % med gliclazid som tillägg till metformin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> var 8,5 %), statistisk non-inferiority uppnåddes (95 % CI; -0,11 - 0,20). Förändringen av kroppsvikten var +0,1 kg med vildagliptin jämfört med en viktuppgång på +1,4 kg med gliclazid.

I en 24-veckors studie utvärderades effekten av en fast doskombination med vildagliptin och metformin (gradvist titrerat till en dos av 50 mg/500 mg två gånger dagligen eller 50 mg/1 000 mg två gånger dagligen) som initial behandling hos tidigare icke läkemedelsbehandlade patienter. Med ett utgångsvärde av HbA<sub>1c</sub> på 8,6 %, gav vildagliptin/metformin 50 mg/1 000 mg två gånger dagligen en minskning av HbA<sub>1c</sub> på -1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,61 %, metformin 1 000 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,36 % och vildagliptin 50 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,09 %. Hos patienter med ett utgångsvärde som var  $\geq 10,0$  % observerades en större minskning av HbA<sub>1c</sub>.

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

En 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie utfördes på 449 patienter för att utvärdera vildagliptins effekt och säkerhet (50 mg två gånger dagligen) i kombination med en stabil dos av basal eller mix- insulin (daglig medeldos 41 IU), och samtidig användning med metformin (N=276) eller utan samtidig metformin (N=173). Vildagliptin i kombination med insulin minskade signifikant HbA<sub>1c</sub> i jämförelse med placebo. Från ett

medelbasvärde av HbA<sub>1c</sub> på 8,8 % var den placebojusterade medelminskningen i den totala populationen -0,72 %. I subgrupperna som behandlats med insulin med samtidig eller utan samtidig användning med metformin så var den placebojusterade medelminskningen av HbA<sub>1c</sub> -0,63 % respektive -0,84 %.

Förekomsten av hypoglykemi i den totala populationen var 8,4 % i vildagliptin och 7,2 % i placebogrupperna. För patienter som fått vildagliptin uppstod ingen viktökning (+0,2 kg) medan för de som fått placebo uppstod en viktnedgång (-0,7 kg).

I en annan 24-veckors studie med patienter med en mer avancerad typ 2 diabetes som var otillräckligt kontrollerade med insulin (kort och medellångverkande, medelinsulindos 80 IU/dag), så var medelminskningen av HbA<sub>1c</sub> när vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) adderades till insulin statistiskt signifikant större än med placebo plus insulin (0,5 % mot 0,2 %). Förekomsten av hypoglykemi var lägre i vildagliptingruppen än i placebogrupperna (22,9 % mot 29,6 %).

### **Kardiovaskulär risk**

En metaanalys av oberoende och prospektivt verifierade hjärt-kärlhändelser från 37 kliniska fas III- och IV-studier som monoterapi och kombinationsterapi med upp till mer än 2 års duration (exponering i medelvärde 50 veckor för vildagliptin och 49 veckor för jämförelseläkemedlen) genomfördes och visade att vildagliptinbehandling inte var associerat med en ökad kardiovaskulär risk mot jämförelseläkemedel. Den sammansatta effektvariabeln av större negativa hjärt-kärlhändelser (major adverse cardiovascular events, MACE) inklusive akut hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död, var likartad för vildagliptin jämfört med kombinerade aktiva jämförelseläkemedel och placebo

[Mantel-Haenszel risk ratio (M-H RR) 0,82 (95 % CI; 0,61-1,11)]. En MACE inträffade hos 83 av 9 599 (0,86 %) vildagliptinbehandlade patienter och hos 85 av 7 102 (1,20 %) jämförelsebehandlade patienter. Bedömning av varje enskild MACE-händelse visade ingen ökad risk (liknande M-H RR). Bekräftade hjärtsviktshändelser (HF) som definieras som en HF som kräver sjukhusvistelse eller på uppkomst av HF, rapporterades hos 41 (0,43 %) vildagliptinbehandlade patienter och hos 32 (0,45 %) jämförelsebehandlade patienter med M-H RR 1,08 (95 % CI; 0,68-1,70).

### **Pediatrik population**

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för vildagliptin i kombination med metformin, för alla grupper av den pediatrika populationen med diabetes mellitus typ 2 (information om pediatrik användning finns i Dosering).

## **Farmakokinetik**

### **Eucreas**

*Absorption:* Bioekvivalens har visats mellan Eucreas vid tre dosstyrkor (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg och 50 mg/1 000 mg), jämfört med en fri kombination av vildagliptin och metforminhydrokloridtabletter i motsvarande doser.

Intag av föda påverkar inte absorptionsgraden och absorptionshastigheten av vildagliptin från Eucreas.

Absorptionsgraden och absorptionshastigheten av metformin från

Eucreas 50 mg/1 000 mg minskade när det gavs tillsammans med föda, vilket avspeglades genom minskat  $C_{\max}$  med 26% och AUC med 7% samt fördröjt  $T_{\max}$  (2,0 till 4,0 timmar).

Följande redovisning avspeglar de farmakokinetiska egenskaperna hos de enskilda aktiva substanserna i Eucreas.

### **Vildagliptin**

*Absorption:* Efter peroral administrering vid fasta absorberas vildagliptin snabbt, och maximala plasmakoncentrationer har observerats efter 1,7 timmar. Intag av föda fördröjer tiden till maximala plasmakoncentrationer något, till 2,5 timmar, men förändrar inte den totala exponeringen (AUC). Administrering av vildagliptin tillsammans med föda resulterade i minskat  $C_{\max}$  (19%) jämförd med dosering vid fasta. Förändringens storlek är dock inte kliniskt signifikant, och vildagliptin kan därför ges med eller utan föda. Den absoluta biotillgängligheten är 85%.

*Distribution:* Vildagliptins plasmaproteinbindning är låg (9,3%) och vildagliptin fördelas jämnt mellan plasma och röda blodkroppar. Vildagliptins genomsnittliga distributionsvolym vid steady state efter intravenös administrering ( $V_{ss}$ ) är 71 liter, vilket tyder på extravaskulär distribution.

*Metabolism:* Metabolism är den främsta eliminationsvägen för vildagliptin hos människa och svarar för 69% av dosen. Den främsta metaboliten (LAY 151) är farmakologiskt inaktiv och är cyanodelens hydrolysisprodukt, svarar för 57% av dosen, följt av amidens hydrolysisprodukt (4% av dosen). DPP-4 bidrar delvis till vildagliptins hydrolysis, baserat på en *in vivo*-studie på råttor med



DPP-4-brist. Vildagliptin metaboliseras inte av CYP 450-enzymerna i någon kvantifierbar utsträckning. Således förväntas inte vildagliptins metaboliska clearance påverkas av samtidig behandling med läkemedel som hämmar och/eller inducerar CYP 450. *In vitro*-studier har visat att vildagliptin inte hämmar/inducerar CYP 450-enzymerna. Vildagliptin torde därför inte påverka metabolisk clearance för läkemedel som ges samtidigt och som metaboliseras av CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 3A4/5.

*Eliminering:* Efter peroral administrering av [ $^{14}\text{C}$ ] vildagliptin utsöndrades cirka 85% av dosen i urin, och 15% av dosen återfanns i feces. Efter peroral administrering utsöndrades 23% av vildagliptindosen via njurarna som oförändrat läkemedel. Efter intravenös administrering på friska försökspersoner är vildagliptins totala plasma- och njurclearance 41 liter/timme respektive 13 liter/timme. Den genomsnittliga elimineringshalveringstiden är cirka 2 timmar efter intravenös administrering. Elimineringshalveringstiden är cirka 3 timmar efter peroral administrering.

*Linjäritet/icke-linjäritet:* Vildagliptins  $C_{\max}$  och området under plasmakoncentrationerna kontra tidskurvorna (AUC), ökade på ett i huvudsak dosproportionerligt sätt över det terapeutiska dosområdet.

#### *Egenskaper hos patienterna*

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

**Ålder:** Hos friska äldre försökspersoner ( $\geq 70$  år) ökade den totala exponeringen för vildagliptin (100 mg en gång dagligen) med 32%, med en ökning av den maximala plasmakoncentrationen om 18 %, jämfört med unga friska försökspersoner (18-40 år). Dessa förändringar anses dock inte kliniskt relevanta. Vildagliptins hämning av DPP-4 påverkas inte av ålder.

**Nedsatt leverfunktion:** Hos patienter med lätt, måttligt och gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng A-C) var det ingen signifikant skillnad (maximalt  $\sim 30\%$ ) i exponeringen för vildagliptin.

**Nedsatt njurfunktion:** Hos försökspersoner med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion ökade den systemiska exponeringen för vildagliptin ( $C_{\max}$  8-66%; AUC 32-134%) och totalt kroppsclearance minskade, jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion.

**Etnisk grupp:** Begränsade data visar att ras inte har någon större påverkan på vildagliptins farmakokinetik.

## **Metformin**

*Absorption:* Efter en peroral dos av metformin uppnås maximal plasmakoncentration ( $C_{\max}$ ) efter cirka 2,5 timmar. Den absoluta biotillgängligheten hos en metformintablett 500 mg är cirka 50-60% hos friska försökspersoner. Efter en peroral dos återfanns 20-30% av den icke-absorberade fraktionen i feces.

Efter peroral administrering är metformins absorption mättnadsbar och ofullständig. Det antas att farmakokinetiken hos metforminabsorptionen är icke-linjär. Vid de vanliga

metformindoserna och doseringstabellerna uppnås steady state plasmakoncentrationer inom 24-48 timmar och är vanligen mindre än 1 µg/ml. I kontrollerade kliniska prövningar översteg inte de maximala plasmanivåerna av metformin ( $C_{max}$ ) 4 µg/ml, inte ens vid maximal dosering.

Intag av föda fördröjer och minskar absorptionsgraden av metformin något. Efter administrering av en dos om 850 mg var den maximala plasmakoncentrationen 40% lägre, AUC minskat med 25% och tiden till maximal plasmakoncentration förlängd med 35 minuter. Den kliniska relevansen för denna nedgång är okänd.

*Distribution:* Plasmaproteinbindningen är försumbar. Metformin tas upp i erythrocyter. Distributionsmedelvärdet ( $V_d$ ) låg mellan 63 och 276 liter.

*Metabolism:* Metformin utsöndras oförändrat i urinen. Inga metaboliter har identifierats hos människa.

*Eliminering:* Metformin elimineras genom renal utsöndring. Metformins renala clearance är >400 ml/min, vilket tyder på att metformin elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en peroral dos är den skenbara terminala elimineringshalveringstiden cirka 6,5 timmar. När njurfunktionen är nedsatt minskar njurclearance proportionellt med kreatininclearance. Således förlängs elimineringshalveringstiden, vilket leder till ökade nivåer av metformin i plasma.

## **Prekliniska uppgifter**

Djurstudier under upp till 13 veckor har utförts med de kombinerade substanserna i Eucreas. Ingen ny toxicitet har

identifierats med denna kombination. Följande data är resultat från studier som utförts individuellt med vildagliptin eller metformin.

## Vildagliptin

Intrakardiella fördröjningar i impulsöverledningen har observerats hos hund med en icke-effekt dosnivå ("no effect level") om 15 mg/kg (7-faldigt högre exponering än hos människa baserat på  $C_{max}$ ).

Ansamling av skummiga alveolära makrofager i lungan sågs hos råtta och mus. Icke-effekt dosnivå på råtta var 25 mg/kg (5-faldigt högre exponering än hos människa baserat på AUC) och på mus 750 mg/kg (142-faldigt högre exponering än hos människa).

Gastrointestinala symtom, särskilt mjuk avföring, slemmig avföring, diarré och, vid högre doser, blod i avföringen sågs hos hund. Icke-effekt dosnivån har inte fastställts.

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

En studie av fertilitet och tidig embryonal utveckling som utförts på råtta har inte visat några tecken på försämring vad gäller fertilitet, reproduktion eller tidig embryonal utveckling på grund av vildagliptin. Embryofoetal toxicitet har utvärderats hos råtta och kanin. Ökad incidens av vågformade revben har observerats hos råtta i samband med reducerad kroppsvikt hos modern med en icke-effekt dosnivå om 75 mg/kg (10-faldigt högre exponering än hos människa). Minskad fostervikt och skeletala variationer, vilket tyder på fördröjning i utvecklingen, sågs hos kanin endast i samband med svår maternell toxicitet, med en icke-effekt dosnivå

om 50 mg/kg (9-faldigt högre exponering än hos människa). En pre- och postnatal utvecklingsstudie har utförts på råtta. Fynd har endast observerats i samband med maternell toxicitet vid  $\geq 150$  mg/kg och inkluderade en tillfällig minskning i kroppsvikten och reducerad motorisk aktivitet i F1-generationen.

En karcinogenicitetsstudie har utförts under 2 år på råtta med perorala doser upp till 900 mg/kg (cirka 200 gånger högre exponering än hos människa med maximalt rekommenderad dos). Ingen ökad tumörförekomst sågs, som kunde hänföras till vildagliptin. En annan karcinogenicitetsstudie har utförts under 2 år på mus med perorala doser upp till 1 000 mg/kg. Ökad förekomst av adenokarcinom i bröst samt hemangiosarkom observerades, med icke-effekt dosnivåer om 500 mg/kg (59-faldigt högre exponering än hos människa) respektive 100 mg/kg (16-faldigt högre exponering än hos människa). Den ökade incidensen av dessa tumörer hos mus anses inte utgöra någon signifikant risk hos människa, baserat på avsaknad av gentoxisk potential hos vildagliptin och dess huvudmetabolit, förekomsten av tumörer endast hos en art och höga systemiska exponeringskvoter när tumörerna observerades.

I en 13-veckors toxikologistudie på cynomolgusapa har hudskador rapporterats vid doser  $\geq 5$  mg/kg/dag. Dessa var konsekvent lokaliserade till extremiteterna (händer, fötter, öron och svans). Vid en dos om 5 mg/kg/dag (ungefär motsvarande AUC-exponeringen hos människa vid en dos om 100 mg) observerades endast blåsor. Dessa var reversibla trots fortsatt behandling och förknippades inte med onormal histopatologi. Flagnande och avskalad hud, skorpor och sår på svansen med motsvarande histopatologiska förändringar observerades vid doser  $\geq 20$  mg/kg/dag (cirka 3

gångar högre AUC-exponering än hos människa vid en dos om 100 mg). Nekrotiska skador på svansen observerades vid  $\geq 80$  mg/kg/dag. Hudskadorna var inte reversibla under en återhämningsperiod om 4 veckor hos apor som behandlats med 160 mg/kg/dag.

## **Metformin**

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

## **Innehåll**

*1 filmdragerad tablett 50 mg/850 mg innehåller: 50 mg vildagliptin och 850 mg metforminhydroklorid (motsvarande 660 mg metformin). Tablettkärna: Hydroxipropylcellulosa, magnesiumstearat. Filmhölje: Hypromellos, titandioxid (E 171), gul järnoxid (E 172), makrogol 4000, talk.*

*1 filmdragerad tablett 50 mg/1000 mg innehåller: 50 mg vildagliptin och 1000 mg metforminhydroklorid (motsvarande 780 mg metformin). Tablettkärna: Hydroxipropylcellulosa, magnesiumstearat. Filmhölje: Hypromellos, titandioxid (E 171), gul järnoxid (E 172), makrogol 4000, talk.*

## **Miljöpåverkan**

### *Metformin*

Miljörisk: Användning av metformin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Metformin bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Metformin har låg potential att bioackumuleras.

## Detaljerad miljöinformation

### Disclaimer:

With the exception of the literature studies and the Novartis Core data sheet, all studies used in this Environmental Assessment are the property of Janssen. Novartis has been authorised by Janssen to use the study reports for the purpose of contributing to the Swedish [www.fass.se](http://www.fass.se) database.

### Detailed background information

### Environmental Risk Classification

#### Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 163568.79 \cdot 100$$
$$\text{PEC} = 24.54 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 163568.79 kg metformin hydrochloride (total sold amount API in Sweden year 2018, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden =  $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

#### Predicted No Effect Concentration (PNEC)

## Ecotoxicological studies

*Green algae (Pseudokirchneriella subspicata)* (OECD201)  
(Springborn Smithers Study No. 13751.6179):

EC50 72 h (growth rate) > 99.0 mg/L

NOEC = 99.0 mg/L

*Crustacean (Daphnia magna):*

Acute toxicity

EC50 48 h (immobilisation) = 64.0 mg/L (EC Test Guideline  
92/69/EEC C.2) (Cleuvers 2003)

EC<sub>50</sub> 48 h (immobilisation) > 110 mg/L (OECD 202) (Springborn  
Smithers Study No. 13751.6180)

Chronic toxicity

NOEC 21 days = 100.0 mg/L (OECD 211) (Smithers Viscient AG  
Study #1149.001.230)

*Fish:*

Acute toxicity (*Danio rerio*, zebrafish)

LC50 96 h (mortality) > 110.0 mg/L; no effect up to the highest  
concentration tested (OECD203) (Springborn Smithers Study  
No.13751.6181)

Chronic toxicity (*Pimephales promelas*, fathead minnow)

NOEC 32 days = 10.3 mg/L; no effect up to the highest  
concentration tested (OECD 210) (Smithers Viscient AG Study #  
1149.001.122)

*Other ecotoxicity data:*

Bacterial respiration inhibition

EC<sub>50</sub> 3 h > 750 mg/L



NOEC = 1.5 mg/L (activated sludge respiration inhibition)  
(OECD209) (Smithers Viscient Study No. 13674.6228)

*Sediment-dwelling organisms (Chironomus riparius, non-biting midge)*

NOEC 28 days  $\geq$  100 mg/kg; no effect up to the highest concentration tested (OECD 218) (Smithers Viscient AG Study # 1149.001.173)

PNEC derivation:

PNEC = 1030  $\mu\text{g/L}$

PNEC ( $\mu\text{g/L}$ ) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used if three chronic toxicity studies from three trophic levels are available. The NOEC for chronic toxicity in fish has been used for this calculation.

### **Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)**

PEC/PNEC = 24.54  $\mu\text{g/L}$  / 1030  $\mu\text{g/L}$  = 0.024, i.e. PEC/PNEC  $\leq$  0.1 which justifies the phrase "Use of metformin has been considered to result in insignificant environmental risk."

## **Degradation**

### **Biotic degradation**

*Ready degradability:*

35.5 % degradation in 28 days, not readily biodegradable (OECD 301B). (Smithers Viscient Study No. 13674.6229)

*Simulation studies:*

DT<sub>50</sub> (total system) = 43.0 - 53.0 days (OECD 308, 101 days).

(Smithers Viscient Study No. 13674.6233)

At each sampling interval, the samples from each test system were separated into water and sediment fractions. The Day 0 and Day 3

sediment samples were extracted once with acetonitrile and once with acetonitrile:purified reagent water (80:20, v:v). The Day 3 samples were extracted two additional times with acetonitrile:purified reagent water:concentrated hydrochloric acid (80:20:0.1, v:v:v) for a total of four extractions. The Day 14 to Day 101 samples were extracted once with acetonitrile and twice with acetonitrile:purified reagent water:concentrated hydrochloric acid (80:20:0.1, v:v:v) for a total of three extractions. Ultimate biodegradation was observed in the aerobic test systems. The cumulative amount of evolved  $^{14}\text{CO}_2$  was 18.0% of applied radioactivity (AR) and 2.2% AR for the two test systems at Day 101. Evidence of primary biodegradation was observed for [ $^{14}\text{C}$ ]metformin hydrochloride in the aerobic water/sediment test samples. Several minor regions of radioactivity were observed in some of the chromatograms for both aquatic sediment systems. In all cases, these peaks represented less than 10% of the applied radioactivity and were not considered further.

*Justification of chosen degradation phrase:*

According to the pass criteria for OECD308 studies, metformin can be classified as 'Metformin is slowly degraded in the environment' ( $\text{DT}_{50}$  for total system  $\leq 120$  days).

## **Bioaccumulation**

*Partitioning coefficient:*

Log P = -2.48 (OECD107) (Smithers Viscient Study No. 13674.6227)

*Justification of chosen bioaccumulation phrase:*

Since  $\log P < 4$ , metformin has low potential for bioaccumulation.

## **Excretion (metabolism)**

Intravenous single-dose studies in normal subjects demonstrate that metformin hydrochloride is excreted unchanged in the urine and does not undergo hepatic metabolism (no metabolites have been identified in humans) nor biliary excretion. Renal clearance is approximately 3.5 times greater than creatinine clearance, which indicates that tubular secretion is the major route of elimination. Following oral administration, approximately 90% of the absorbed drug is eliminated via the renal route within the first 24 hours, with a plasma elimination half-life of approximately 6.2 hours. In blood, the elimination half-life is approximately 17.6 hours, suggesting that the erythrocyte mass may be a compartment of distribution. (Eucreas<sup>®</sup>, Novartis Core data sheet, 2016)

### **PBT/vPvB assessment**

Metformin cannot be considered a potential PBT substance, as it is neither persistent, nor has potential for bioaccumulation or toxicity in aquatic organisms.

### **References**

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. [http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/informa](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa)
- Springborn Smithers Study No. 13751.6179. Final report: 07 January 2011. Metformin Hydrochloride - 72-Hour Acute Toxicity Test with Freshwater Green Alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*, Following OECD Guideline #201 and the Official Journal of the European Communities L220/36, Method C.3

- Cleuvers, M. (2003), Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Tox. Letts.* 2003, 142, pp.185-194.
- Springborn Smithers Study No. 13751.6180. Final report: 11 January 2011. Metformin Hydrochloride - Acute Toxicity to Water Fleas, (*Daphnia magna*) Under Static Conditions, Following OECD Guideline #202 and The Official Journal of the European Communities L142/456, Method C.2
- Smithers Viscient AG Study #1149.001.230. Final report: 14 December 2011. Metformin HCl: Chronic reproduction test with daphnids (*Daphnia magna*) under semi-static conditions
- Springborn Smithers Study No.13751.6181. Final report: 14 January 2011. Metformin Hydrochloride - Acute Toxicity to Zebra Fish (*Brachydanio rerio*) Under Static Conditions, Following OECD Guideline Number 203 and The Official Journal of the European Communities L 142/446, Method C.1
- Smithers Viscient AG Study # 1149.001.122. Final report: 15 December 2011. Metformin HCl: Early Life-Stage Toxicity Test with Fathead Minnow (*Pimephales promelas*) under Flow-through Conditions
- Smithers Viscient Study No. 13674.6228. Final report: 06 March 2012. Metformin Hydrochloride - Activated Sludge Respiration Inhibition Test Following OECD Guideline 209
- Smithers Viscient AG Study # 1149.001.173. <sup>14</sup>C-Metformin HCl: Chronic toxicity test with midge larvae (*Chironomus riparius*) in a water/sediment system. Final report: 14 December 2011.
- Smithers Viscient Study No. 13674.6229. Final report: 03 November 2011. Metformin hydrochloride - Determination of the Biodegradability of a Test Substance Based on OECD Method 301B (CO<sub>2</sub> Evolution Test)

- Smithers Viscient Study No. 13674.6233. Final report: 29 December 2011. [<sup>14</sup>C]Metformin Hydrochloride - Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems Following OECD Guideline 308
- Smithers Viscient Study No.13674.6227. Final report: 3 November 2011. Metformin Hydrochloride - Determining the Partitioning Coefficient (n-Octanol/Water) by the Flask-Shaking Method Following OECD Guideline 107
- Eucreas<sup>®</sup> (vildagliptin metformin fixed combination), Novartis Core data sheet, Version 3.0, 28 November 2016.

## *Vildagliptin*

Miljörisk: Användning av vildagliptin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Vildagliptin är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Vildagliptin har låg potential att bioackumuleras.

## Detaljerad miljöinformation

### Environmental Risk Classification

### Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 0.0022 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 14.6745 kg (total sold amount API in Sweden year 2016, data from QuintilesIMS).

R = 0 % removal rate

P = number of inhabitants in Sweden =  $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

## **Predicted No Effect Concentration (PNEC)**

### **Ecotoxicological studies**

*Algae (Selenastrum capricornutum)* (OECD201) (NOTOX Project 332898):

EC50 72 h (growth rate) > 100.0 mg/L

NOEC 72 h = 100.0 mg/L

*Crustacean (Daphnia magna, waterflea):*

Acute toxicity

EC50 48 h (immobilisation) > 100.0 mg/L (OECD202) (NOTOX Project 332909)

Chronic toxicity

NOEC 21 days (reproduction) = 5.6 mg/L (OECD 211) (NOTOX Project 464546)

*Fish:*

Chronic toxicity (*Pimephales promelas, fathead minnow*)

NOEC 30 days (time of hatching, hatching success, survival, growth, development of larvae) = 10.0 mg/L; no effect up to the highest concentration tested (OECD 210) (NOTOX Project 464557)

*Other ecotoxicity data:*

Bacterial respiration inhibition

EC<sub>50</sub> 3 h > 1000 mg/L (activated sludge respiration inhibition) (OECD209) (NOTOX Project 332911)

Sediment-dwelling organisms (*Chironomus riparius*, non-biting midge)

NOEC 28 days (emergence rate and development rate)  $\geq 620.0$  mg/kg d.w. (no effect up to the highest concentration tested) (OECD 218) (NOTOX Project 502648)

PNEC derivation:

PNEC = 560  $\mu\text{g/L}$

PNEC ( $\mu\text{g/L}$ ) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used if three chronic toxicity studies from three trophic levels are available. The NOEC for *Daphnia* reproduction has been used for this calculation.

### **Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)**

PEC/PNEC =  $0.0022 \mu\text{g/L} / 560.0 \mu\text{g/L} = 0.000004$ , i.e. PEC/PNEC  $\leq 0.1$  which justifies the phrase "Use of vildagliptin has been considered to result in insignificant environmental risk."

## **Degradation**

### **Biotic degradation**

*Ready degradability:*

0 % degradation in 28 days, not readily biodegradable (OECD 301B). (NOTOX Project 332922)

*Simulation studies:*

DT<sub>50</sub> (total system) = 386 - 488 days (OECD 308) (NOTOX Project 499653)

The initial test substance concentration in the water layer of the test systems was 0.14 mg/L.

Volatiles were trapped by polyurethane foam, ethylene glycol monoethyl ether and NaOH traps. The water layer and the

sediment layer were analysed (extraction of sediment with acetonitrile/water/ammonia). Bound residues were determined by combustion. Extracts were analysed by HPLC. A selection of samples was analysed by TLC.

Upon addition of vildagliptin to the water layer, vildagliptin partitioned between the water and sediment. Vildagliptin degraded to 55-65% of applied at the end of the incubation period (99 days). Approximately 27-36% was recovered in the water layer and 28-29% in the sediment. Mineralisation to CO<sub>2</sub> was not significant ( $\leq 3\%$ ) in both test systems and negligible organic volatiles were detected ( $\leq 0.1\%$ ). Bound residues accounted for 7-10% of applied at the end of the incubation period.

*Justification of chosen degradation phrase:*

According to the pass criteria for OECD308 studies, vildagliptin can be classified as 'Vildagliptin is potentially persistent' (DT<sub>50</sub> for total system > 120 days).

## **Bioaccumulation**

*Partitioning coefficient:*

Log P = 0.056 (OECD107). (NOTOX Project 332876)

*Justification of chosen bioaccumulation phrase:*

Since log P < 4, vildagliptin has low potential for bioaccumulation.

## **Excretion (metabolism)**

Following oral administration of [<sup>14</sup>C]-vildagliptin, approximately 85% of the dose is excreted into the urine and 15% of the dose is recovered in the feces. Renal excretion of unchanged vildagliptin accounts for 23% of the dose after oral administration. (GALVUS<sup>®</sup> (vildagliptin) Core Data Sheet)



## References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. [http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/informa](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa)
- NOTOX Project 332898. Fresh water algal growth inhibition test with LAF237 C5. Final report: 20 March 2002.
- NOTOX Project 332909. Acute toxicity study in *Daphnia magna* with LAF237 C5 (static). Final report: 20 March 2002.
- NOTOX Project 464546. *Daphnia magna*, reproduction test with LAF237 DS (semi-static). Final report: 28 August 2006.
- NOTOX Project 464557. Fish early-life stage toxicity test with LAF237 DS (semi-static). Final report: 31 August 2006.
- NOTOX Project 332911. Activated sludge respiration inhibition test with LAF237 C5 (contact time: 3 hours). Final report: 05 November 2001.
- NOTOX Project 502648. Sediment-water Chironomid toxicity test using sediment spiked with vildagliptin. Final report: 14 August 2014.
- NOTOX Project 332922. Determination of 'ready' biodegradability: carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) evolution test (modified Sturm test). Final report: 23 November 2001.
- NOTOX Project 499653. Aerobic degradation of LAF237 DS in two water/sediment systems. Final report: 22 April 2014.
- NOTOX Project 332876. Determination of the partition coefficient (n-octanol/water) of LAF237 C5. Final report: 28 November 2001.
- GALVUS<sup>®</sup> (vildagliptin) Core Data Sheet Version 3.0. 28 November 2016.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt.

## Förpackningsinformation

*Filmdragerad tablett 50 mg/1000 mg Mörkgul, oval, filmdragerad tablett med fasad kant. Ena sidan är präglad med "NVR" och andra sidan med "FLO".*

60 tablett(er) blister, 411:41, (F)

3 x 60 tablett(er) blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

*Filmdragerad tablett 50 mg/850 mg Gul, oval, filmdragerad tablett med fasad kant. Ena sidan är präglad med "NVR" och andra sidan med "SEH".*

60 tablett(er) blister, 411:41, (F)

3 x 60 tablett(er) blister, 1141:73, (F)