

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GALVUS MET® 50 / 1000 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin maddeler:

Vildagliptin	50 mg
Metformin hidroklorür	1000 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Bir yüzünde "NVR" ve diğer yüzünde "FLO" yazısı bulunan, koyu sarı, kenarları oval şekilde kesilmiş film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

GALVUS MET, Tip 2 diyabet (T2DM) tedavisinde endikedir:

GALVUS MET, diyabeti metformin hidroklorür veya vildagliptin ile tek başına yeterli düzeyde kontrol edilemeyen hastalarda ya da ayrı tabletler halindeki vildagliptin ve metformin hidroklorür kombinasyonu ile önceden tedavi edilmiş olan hastalarda glisemik kontrolü iyileştirmek amacıyla diyet ve egzersize ek olarak endikedir.

GALVUS MET, metformin ve bir sülfonilüre ile yeterli düzeyde kontrol edilememiş hastalarda diyet ve egzersize ek olarak bir sülfonilüre (SU) ile (üçlü kombinasyon tedavisi) kombinasyon halinde endikedir.

GALVUS MET, stabil insülin dozu ve metforminin tek başına yeterli glisemik kontrolü sağlayamadığı hastalarda glisemik kontrolü iyileştirmek amacıyla diyet ve egzersize ek olarak insüline ilave şekilde endikedir .

GALVUS MET, ayrıca diyabeti tek başına diyet ve egzersiz ile yeterli düzeyde kontrol edilemeyen T2DM hastalarında başlangıç tedavisi olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Renal fonksiyonu normal olan erişkinler (GFR \geq 90 ml/dk)

Hastanın güncel metformin dozuna dayanarak, GALVUS MET 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: GALVUS MET 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 GALVUS MET tabletlerine geçilebilir.

-Metformin ve sülfonilüre ile ikili kombinasyon ile yeterli düzeyde kontrol edilemeyen hastalarda: GALVUS MET dozu, günde iki kez 50 mg vildagliptin (toplam günlük doz 100 mg) ve halihazırda alınmakta olan metformin dozuna benzer bir doz verilmelidir. GALVUS MET 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: GALVUS MET 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.

GALVUS MET'i yemeklerle birlikte veya yemeklerden hemen sonra almak metformine bağlı gastrointestinal semptomları azaltabilir (bkz Bölüm 5.2).

Eğer bir GALVUS MET 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 artıracak faktörlerin (bkz. bölüm 4.4) olup olmadığı incelenmelidir.

GALVUS MET 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 (ULN) > 2.5 katı olan karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda GALVUS MET kullanılmamalıdır (bkz bölüm 4.3, 4.4 ve 4.8).

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililik verileri bulunmadığından GALVUS MET'in 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, GALVUS MET 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

GALVUS MET, 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 NSAID'ler 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 kullanımınıdır (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 laboratuvar 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 sonrasında kadar yeniden başlatılmamalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.5).

Renal fonksiyon

GFR tedaviye başlanmadan önce ve sonrasında ise 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).

Karaciğer yetmezliği

Tedavi öncesi ALT veya AST düzeyleri > 2.5 x normalin üst sınırı (ULN) olan karaciğer yetmezliği olan hastalar GALVUS MET 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) GALVUS MET ile tedaviye başlanmadan önce yapılmalıdır. GALVUS MET 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 normalin üst sınırı (ULN) veya daha yüksek bir artış devam ettiği takdirde, GALVUS MET tedavisinin kesilmesi önerilmektedir. Sarılık veya karaciğer fonksiyon bozukluğuna işaret eden diğer belirtilerin görüldüğü hastalarda GALVUS MET tedavisi sonlandırılmalıdır.

GALVUS MET tedavisinin sonlandırılması ve karaciğer fonksiyon testleri (KFT)'nin normalizasyonundan sonra GALVUS MET tedavisi yeniden başlatılmamalıdır.

Kalp yetmezliği

New York Kalp Derneği (NYHA) fonksiyonel sınıfı I-III olan hastalar ile gerçekleştirilen bir vildagliptin klinik çalışmasında, vildagliptin ile tedavinin, plasebo ile karşılaştırıldığında, sol ventriküler fonksiyonda değişiklik ya da mevcut konjestif kalp yetmezliğinde (KKY) kötüleşme ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Vildagliptin ile tedavi edilen NYHA fonksiyonel sınıf III hastalarda deneyim halen sınırlıdır ve bulgular, kesin sonuçlara varılmasını engellemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

NYHA fonksiyonel sınıf IV düzeyindeki hastalarda vildagliptin kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle bu hastalarda vildagliptin kullanımı önerilmemektedir.

Metformin kalp yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir, bu nedenle GALVUS MET bu hasta popülasyonunda kontrendikedir. (bkz Bölüm 4.3).

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.

Pankreatit:

Pazarlama sonrası deneyimde akut pankreatite dair spontan yan etkiler rapor edilmiştir. Hastalar akut pankreatitin karakteristik semptomları hakkında bilgilendirilmelidir: İnatçı, ciddi karın ağrısı

Vildagliptin tedavisi sonlandırıldıktan sonra pankreatitin rezolüsyonu gözlemlenmiştir.

Eğer pankreatitten şüpheleniliyorsa, vildagliptin ve diğer potansiyel şüpheli ilaçlarla tedavi sonlandırılmalıdır.

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. GALVUS MET kullanırken ciltte oluşabilecek kabarcık ve erozyonların bildirilmesi hastalara anlatılmalıdır. Eğer büllöz pemfigoid riskinden şüphe edilirse GALVUS MET derhal bırakılmalı ve uygun tanı ve tedavi için hasta bir dermatoloğa yönlendirilmelidir.

Cerrahi

Genel, spinal veya epidural anestezi altında gerçekleştirilecek ameliyatlarda metformin bırakılmalıdır. Tedavi; ameliyatın en az 48 saat sonrasında 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

GALVUS MET 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 indüklediğinden, 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:

GALVUS MET 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 sonrasında kadar yeniden başlatılmamalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.5).

Katyonik etkin maddeler

Renal tübül sekresyon yoluyla elimine edilen katyonik etkin maddeler (örn. simetidin), ortak renal tübül transport sistemleri için rekabet yoluyla metformin ile etkileşebilir ve dolayısıyla metformin eliminasyonunda gecikmeye yol açarak laktik asidoz riskini artırabilir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışma günde iki defa 400 mg şeklinde uygulanan simetidin'in

metformin'in sistemik maruziyetini (EAA) %50 artırdığını göstermiştir. Bu nedenle, renal tübüler sekresyon yoluyla elimine edilen katyonik tıbbi ürünler ile birlikte uygulandıklarında glisemik kontrolün yakın takibi, önerilen pozoloji dahilinde doz düzenlemesi yapılması ve diyabetik tedavide değişiklikler yapılması düşünülmelidir (bkz Bölüm 4.4).

Kullanımında dikkatli olunması gereken kombinasyonlar

Seçici siklo-oksijenaz (COX) II inhibitörleri de dahil olmak üzere NSAİİ'ler, 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 artırabilmektedir. 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 GALVUS MET 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.

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)

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). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

GALVUS MET gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda GALVUS MET 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).

İnsanlar üzerindeki kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmadığından, GALVUS MET 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 GALVUS MET emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Sıçanlarda, insan dozunun 200 katına varan dozlar kullanılarak yapılan fertilité çalışmaları, fertilitenin veya embriyonun erken dönemdeki gelişmesinin Vildagliptin'e bağlı olarak bozulduğunu gösteren hiçbir kanıt vermemiştir. GALVUS MET'in insan üreme yeteneği üzerine etkileri hakkında çalışma yapılmamıştır.

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 hissedilen hastalar araç veya makine kullanmaktan kaçınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

GALVUS MET ile yapılmış terapötik klinik çalışma yoktur. Ancak GALVUS MET'in birlikte uygulanan vildagliptin ve metformine biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir (bkz Bölüm 5.2). Burada sunulan veriler, vildagliptinin metformine eklenmiş olduğu vildagliptin ve metforminin birlikte uygulanmasına ilişkindir. Metforminin vildagliptine eklendiği çalışma yoktur.

Burada sunulan veriler, serbest ya da sabit doz kombinasyonu olarak vildagliptin ve metformin uygulamasına ilişkindir.

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 ile nadir hepatik disfonksiyon (hepatit de dahil olmak üzere) olguları bildirilmiştir. Bu vakalarda, hastalar genel olarak asemptomatik seyretmiştir, klinik sekel kalmamış ve karaciğer fonksiyon testleri tedavi sonlandırıldıktan sonra normal düzeylere dönmüştür. Kontrollü monoterapi ve 24 haftaya kadar sürebilen ilave tedavi çalışmalarından elde edilen verilerde, ALT veya AST ≥ 3 x normalin üst sınırı (ULN) yükselmelerinin (en az 2 ardışık ölçümde veya son tedavi vizitinde mevcut, şeklinde sınıflandırılmıştır) görülme insidansı, günde bir defa 50 mg vildagliptin, günde iki defa 50 mg vildagliptin ve tüm karşılaştırma ilaçları için sırasıyla %0.2, %0.3 ve %0.2 olarak bulunmuştur. Transaminazlardaki bu yükselmeler genellikle asemptomatiktir, progresif değildir ve kolestaz veya sarılıkla bağlantısızdır.

Vildagliptin ile kontrollere benzer bir oranda, nadir anjiyoödem vakaları bildirilmiştir. Vakaların büyük çoğunluğu vildagliptin bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE inhibitörü) ile kombinasyon olarak uygulandığında bildirilmiştir. Olayların büyük çoğunluğu hafif şiddette olmuş ve devam eden vildagliptin tedavisi sırasında ortadan kalkmıştır.

Çift kör çalışmalarda metformine ek tedavi olarak ve monoterapi olarak vildagliptin uygulanan hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar, MedDRA sistem organ sınıfına ve mutlak sıklık değerine göre aşağıda listelenmiştir.

Her sistem organ sınıfı içinde advers ilaç reaksiyonları sıklıklarına göre sıralanmakta olup en sık reaksiyonlar ilk olarak belirtilmektedir. 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 (CIOMS III): çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Çift kör çalışmalarda metformin artı plasebo'ya kıyaslanan metformine ek tedavi olarak günde 100 mg vildagliptin verilen hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar (N=208)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipoglisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Titreme, baş ağrısı, sersemlik

Yaygın olmayan: Yorgunluk

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Günde 100 mg vildagliptin ve metformin kombinasyonu ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, günde 100 mg vildagliptin ve metformin kombinasyonu grubunda ya da plasebo ve metformin kombinasyonu grubunda advers reaksiyon nedeniyle çalışmadan ayrılan hiçbir hasta olmamıştır.

Klinik çalışmalarda hipoglisemi insidansı, metformin ile kombinasyon şeklinde günde 100 mg vildagliptin alan hastalarda yaygın (%1), plasebo + metformin alan hastalarda ise yaygın olmayan (%0.4) şeklinde bildirilmiştir. Vildagliptin kollarında şiddetli hipoglisemik olay bildirilmemiştir.

Klinik çalışmalarda metformin tedavisine vildagliptin 100 mg/gün eklendiğinde, vücut ağırlığında başlangıca göre değişiklik olmamıştır (vildagliptin ve plasebo için sırasıyla +0.2 kg ve -1.0).

2 yıldan daha uzun süren klinik çalışmalarda, vildagliptin metformin tedavisine eklendiğinde ilave güvenlik sinyalleri ya da öngörülme riskler gözlenmemiştir.

Vildagliptin metforminle başlangıç kombinasyon tedavisi olarak incelendiğinde ilave güvenlik sinyalleri ya da öngörülme riskler gözlenmemiştir.

Metformin ve SU ile kombinasyon:

Vildagliptin + metformin + glimepirid tedavi grubunda advers reaksiyonlar nedeniyle çalışmadan ayrılan hasta olmamışken; bu oran plasebo + metformin + glimepirid tedavi grubunda %0.6 olmuştur.

Hipoglisemi insidansı her iki tedavi grubunda yaygın bulunmuştur (vildagliptin + metformin + glimepirid için %5.1 karşısında plasebo + metformin + glimepirid grubu için %1.9). Vildagliptin grubunda bir şiddetli hipoglisemik olay bildirilmiştir.

Çalışmanın sonunda, ortalama vücut ağırlığı üzerindeki etkinin nötr olduğu görülmüştür (vildagliptin grubunda +0.6 kg ve plasebo grubunda -0.1 kg).

Metformin ve bir sülfonilüre ile kombinasyon halinde günde iki kez vildagliptin 50 mg alan hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar (N=157)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipoglisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik, titreme

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Hiperhidroz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni

İnsülin ile kombinasyon

Eşzamanlı metforminli veya metforminsiz insülin ile kombinasyon olarak günde iki kez 50 mg vildagliptinin kullanıldığı kontrollü klinik çalışmalarda, advers olaylar nedeniyle çalışmalardan ayrılmaların genel insidansı, vildagliptin tedavi grubunda %0.3 iken plasebo grubunda çalışmadan ayrılan hasta olmamıştır.

Hipoglisemi insidansı iki tedavi grubunda da benzer bulunmuştur (vildagliptin grubunda %14.0 iken, plasebo grubunda %16.4). Vildagliptin grubunda 2 hasta, plasebo grubunda ise 6 hasta şiddetli hipoglisemik olay bildirmiştir.

Çalışmanın sonunda, ortalama vücut ağırlığı üzerindeki etkinin nötr olduğu belirlenmiştir. (başlangıca göre değişiklik vildagliptin grubunda + 0.6 kg iken, plasebo grubunda herhangi bir değişiklik olmamıştır).

Çift kör çalışmalarda insülin ile kombinasyon halinde (metformin ile ya da metforminsiz) günde 100 mg vildagliptin alan hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar (N=371)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Kan şekerinde düşüş

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, üşüme hissi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, gastroözofageal reflü hastalığı

Yaygın olmayan: Diyare, flatulans

Sabit kombinasyonun etkin maddelerine ilişkin ek bilgiler:

Vildagliptin:

Çift kör çalışmalarda monoterapi şeklinde günde 100 mg vildagliptin verilen hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar (N=1855)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok seyrek: Üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipoglisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Periferik ödem

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Konstipasyon

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji

Kontrollü monoterapi çalışmalarında advers reaksiyonlar nedeniyle çalışmadan ayrılmalarn genel insidansı günlük 100 mg dozlarında vildagliptin ile tedavi edilen hastalarda (%0.3) plasebo (%0.6) veya komparatörlerle (%0.5) tedavi edilenlere kıyasla daha yüksek olmamıştır.

Karşılaştırmalı kontrollü monoterapi çalışmalarında hipoglisemi sık görülmemiş ve günlük 100 mg vildagliptin ile tedavi edilen hastalarda %0.4 oranında (1,855'de 7) görülürken, aktif karşılaştırma ilacı veya plasebo ile tedavi edilen gruplardaki hastalarda %0.2 (1,082'de 2) oranında görülmüş ve ciddi veya şiddetli olay bildirimini olmamıştır.

Klinik çalışmalarda vildagliptin 100 mg/gün monoterapi olarak verildiğinde vücut ağırlığında başlangıca göre değişiklik olmamıştır (vildagliptin ve plasebo için sırasıyla -0.3 kg ve -1.3 kg).

2 yıldan daha uzun süren klinik çalışmalarda, vildagliptin monoterapisi ile güvenlik sinyalleri ya da öngörülme riskler gözlenmemiştir.

Metformin:

Metformin bileşeni için bilinen advers reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: B₁₂ vitamini emiliminde azalma ve laktik asidoz (Uzun dönem metformin ile tedavi gören hastalarda çok nadir olarak genellikle klinik önemi olmayan B12 vitamininin emiliminde ve serum düzeylerinde bir düşüş gözlenmiştir. Bir hasta megaloblastik anemi ile geldiğinde bu tür bir etiyolojinin değerlendirilmesi önerilir.)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Metalik tad

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ve iştah kaybı

Hepatobiliyer hastalıklar

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon testi anormallikleri veya hepatit (Metforminin kesilmesi ile iyileşen izole karaciğer fonksiyon testi anormalliği veya hepatit vakaları bildirilmiştir.)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Eritem, prurit, ürtiker gibi cilt reaksiyonları

*Uzun dönem metformin ile tedavi gören hastalarda çok nadir olarak genellikle klinik önemi olmayan B12 vitamininin emiliminde ve serum düzeylerinde bir düşüş gözlenmiştir. Bir hasta megaloblastik anemi ile geldiğinde bu tür bir etiyolojinin değerlendirilmesi önerilir.

**Metforminin kesilmesi ile iyileşen izole karaciğer fonksiyon testi anormalliği veya hepatit vakaları bildirilmiştir.

Gastrointestinal istenmeyen etkiler en sık tedavinin başlangıcında görülür ve çoğu olguda kendiliğinden düzelir. Bunları önlemek için metforminin yemekte veya yemekten sonra günlük 2 doz şeklinde alınması önerilir. Dozda yavaş bir artış yapılması da gastrointestinal tolere edilebilirliği artırabilir.

Spontan raporlardan ve literatür olgularından bildirilen advers ilaç reaksiyonları

Pazarlama sonrası deneyim (sıklığı bilinmeyen):

Aşağıdaki istenmeyen etkiler GALVUS MET ile pazarlama sonrası deneyimden spontan vaka raporları ve literatür olguları yoluyla toplanmıştır. Bu etkiler belirli olmayan büyüklükteki bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edildiğinden, sıklıklarını tahmin etmek mümkün olamamaktadır. Bu nedenle, “sıklığı bilinmeyen” şeklinde kategorize edilmiştir.

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatit (İlacın kesilmesi ile geri dönen), anormal karaciğer fonksiyon testleri (İlacın kesilmesi ile geri dönen)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Ürtiker, kabarcıklar ya da ekfoliyatif cilt lezyonu, büllöz pemfigoid (Bkz. Bölüm 4.4)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Miyalji

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

GALVUS MET için doz aşımına ilişkin veri yoktur.

Vildagliptin:

Vildagliptin ile doz aşımına ilişkin veriler sınırlıdır.

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 uzaklaştırılmamasına rağmen majör hidroliz metaboliti (LAY 151) uzaklaştırılabilir. Destekleyici tedavi önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oral kan şekeri düşürücü ilaç kombinasyonları

ATC kodu: A10BD08

Etki mekanizması: GALVUS MET, 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 glukoz duyarlılığını artırır ve sonuçta glukoz 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 glukoz 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.

Tip 2 diyabetli ve konjestif kalp yetmezlikli (NYHA sınıf I-III) hastalarda, 52 haftalık çok merkezli, randomize, çift kör gerçekleştirilen çalışmada; günde iki kez 50 mg vildagliptinin (N=128) plasebo (N=126) ile karşılaştırmada sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Vildagliptinin sol ventriküler fonksiyonda değişiklik ya da mevcut KKY'de kötüleşme ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Kardiyovasküler olayların genel olarak dengeli olduğu hükmüne varılmıştır. Vildagliptin ile tedavi edilen NYHA sınıf III kalp yetmezlikli hastalarda kardiyak olaylar plasebo ile karşılaştırıldığında hafif oranda fazla

olmuştur. Bununla birlikte, başlangıçta plasebo lehine olan KV riskteki dengesizlikler ve düşük olay sayısı kesin sonuçlara varılmasını engellemektedir. Plasebo ile karşılaştırıldığında vildagliptin HbA_{1c}'yi, ortalama %7.8'lik başlangıç değerinden anlamlı oranda düşürmüştür (%0.6 fark). Genel popülasyonda hipoglisemi insidansı vildagliptin ve plasebo gruplarında sırasıyla %4.7 ve %5.6 olmuştur.

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=0.017;
- 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 güvenilirlik:

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 düşüslere yol açmıştır (gruplar arası farklar vildagliptin 50 ve 100 mg için sırasıyla %-0.7 ila %-1.1). HbA_{1c} 'de başlangıca göre \geq %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 -%1.0 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 – 0.20). 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 \geq %10.0 olan hastalarda daha fazla HbA_{1c} azalması gözlenmiştir.

Metformin (\geq 1500 mg/gün) ve glimepirid (\geq 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.

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:

En uzununu iki yılın üzerinde süren 25 adet faz III klinik çalışmadan, bağımsız ve prospektif olarak kararlaştırılmış kardiyovasküler olayların bir meta analizi gerçekleştirilmiştir. Bu meta analizde, vildagliptin ile tedavi edilen tip 2 diyabetli 8956 hasta yer almıştır ve analiz vildagliptin tedavisinin kardiyovasküler riskte artış ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Kararlaştırılan kardiyovasküler (KSV) olayların [akut koroner sendrom (AKS), inme veya KSV ölüm] birleşik sonlanım noktası kombine aktif ve plasebo komparatörleri ile karşılaştırıldığında vildagliptin için benzerdir. [Mantel–Haenszel risk oranı 0.84 (%95 güven aralığı 0.63-1.12)] vildagliptinin kardiyovasküler güvenliliğini desteklemektedir. Toplamda vildagliptin grubunda 8956 hastanın 99'u, karşılaştırma grubunda ise 6061 hastanın 91'i bir olay bildirmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

GALVUS MET, tip 2 diyabetli hastalarda glisemik kontrolün artırılmasında yardımcı etki mekanizmalarına sahip iki antihiperglisemik ajanın kombinasyonudur: adacık uyarıcı bir sınıf olan DPP-4(dipeptidil-peptidaz-4) inhibitör sınıfının bir üyesi olan vildagliptin ve biguanid sınıfının bir üyesi olan metformin hidroklorür.

Emilim:

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

GALVUS MET tabletlerde vildagliptinin emilim oranı ve hızı besinlerden etkilenmez. GALVUS MET 50 mg/1000 mg film kaplı tabletin metformin hidroklorür bileşeninin emilim oranı ve hızı besinlerle birlikte alındığında azalmıştır ve bu azalma C_{max}'taki %26, EAA'daki %7'lik düşüş ve T_{max}'daki (2.0 ila 4.0 sa) gecikme ile ortaya konmuştur.

Aşağıdaki bilgiler GALVUS MET'in 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, C_{max} 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 ekstrasvasküler 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. *In vitro* çalışmalar vildagliptin'in CYP 450 enzimlerini inhibe etmediğini/indüklediğini 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:

[¹⁴C] 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:

Vildagliptin, %85 mutlak oral biyoyararlanım ile hızla emilir.

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 ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, normal sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında vildagliptinin EAA değeri ortalama olarak sırasıyla 1.4, 1.7 ve 2 kat artmıştır. Sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda metabolit LAY151'in EAA değeri sırasıyla 1.6, 3.2 ve 7.3 kat ve BQS867'nin EAA değeri sırasıyla 1.4, 2.7 ve 7.3 kat artmıştır. Son dönem böbrek yetmezliği (ESRD) bulunan hastalardaki sınırlı veriler vildagliptin maruziyetinin, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar ile benzer olduğuna işaret etmektedir. ESRD hastalarında LAY151 konsantrasyonları, şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalara kıyasla yaklaşık 2-3 kat daha yüksek bulunmuştur.

Vildagliptin hemodiyaliz ile sınırlı miktarda uzaklaştırılmıştır (dozdan 4 saat sonra başlatılan 3-4 saatlik hemodiyaliz seansında %3) .

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.

İrk:

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

Metformin:

Emilim:

Metforminin oral bir dozunun ardından maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{max}) 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 (V_d) 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 $1 \mu\text{g/ml}$ 'nin altındadır. Kontrollü klinik çalışmalarda maksimum metformin plazma düzeyleri (C_{max}) maksimum dozlarda bile $4 \mu\text{g/ml}$ 'yi geçmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

GALVUS MET'te 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 insandaki maruziyetin 5 katı) ve farelerde 750 mg/kg (insandaki 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 fertilité ve erken embriyonik gelişim çalışmasında vildagliptine bağlı olarak fertilité, 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 karsinogenesis çalışması yapılmıştır; bu çalışmada sıçanlara 900 mg/kg'a (önerilen en yüksek doz, insandaki maruziyetin yaklaşık 200 katı) kadar çıkabilen oral dozlar uygulanmıştır. Tümör insidansında vildagliptin ile ilişkilendirilebilen hiçbir artış gözlenmemiştir. 2 yıl süren bir başka karsinogenesis çalışması da fareler üzerinde gerçekleştirilmiştir; bu çalışmada farelere 1000 mg/kg'a kadar çıkabilen oral dozlar uygulanmıştır. Herhangi bir etkinin gözlenmediği 500 mg/kg (insandaki maruziyetin 59 katı) ve 100 mg/kg (insandaki 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 güvenilirlik 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

Hidroksipropilselüloz

Magnezyum stearat

Hipromelloz

Titanyum dioksit (E 171)

Demir oksit, sarı (E 172)

Makrogol 4000

Talk

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

Alu/Alu blister. Ambalaj büyüklüğü: 60,120 ve 180 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

130/69

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.01.2011

Ruhsat yenileme tarihi: 02.01.2017

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

.././....