



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel.: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu, Web: www.ogyei.gov.hu

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Vildagliptin/Metformin Aramis
50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg filmtabletta

(vildagliptin/metformin-hidroklorid)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Aramis Pharma Kft.

Kelt: 2020. március 12.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	10
I. Bevezetés	11
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	12
II.2 Hatóanyagok	
II.2.1 Vildagliptin	12
II.2.2 Metformin-hidroklorid	13
II.3 Gyógyszerkészítmény	14
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....	15
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	16
III.2 Farmakológia	16
III.3 Farmakokinetika	16
III.4 Toxikológia.....	16
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	17
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	17
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés.....	18
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok.....	18
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálatok	19
IV.3 Farmakodinámia	21
IV.4 Klinikai hatásosság.....	22
IV.5 Klinikai biztonságosság.....	22
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása.....	22
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	22
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	23
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése.....	23
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	25
V.2 Osztályozás	25
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	25
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYIL- VÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Vildagliptin/Metformin Aramis 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg filmtabletta gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Aramis Pharma Kft.

A készítmény hatóanyagai a vildagliptin és a metformin-hidroklorid. Filmtablettaként 50 mg vildagliptint és 850 mg metformin-hidrokloridot (ami 660 mg metforminnak felel meg), illetve 50 mg vildagliptin és 1000 mg metformin-hidroklorid (ami 780 mg metforminnak felel meg) tartalmaz.

Egyéb összetevők: hidroxipropilcellulóz, mikrokristályos cellulóz (PH-102), magnézium-sztearát, hipromellóz 2910, titán-dioxid (E 171), kopovidon (K-érték: 25,2-30,8), polidextróz, makrogol 3350, sárga vas-oxid (E 172), közepes lánc hosszúságú trigliceridek.

A Vildagliptin/Metformin Aramis 50 mg/850 mg filmtabletta sárga, ovális, mindkét oldalán domború, bemetszéssel ellátott filmtabletta, egyik oldalán „A 8” jelöléssel. A Vildagliptin/Metformin Aramis 50 mg/1000 mg filmtabletta barnássárga, ovális, mindkét oldalán domború, bemetszéssel ellátott filmtabletta, egyik oldalán „A 1” jelöléssel.

A filmtablettákon lévő bemetszés csak a szétörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

A filmtabletták Alumínium/Alumínium (OPA/Al/PVC//Al) buboréksomagolásban, dobozban kerülnek forgalomba.

A Vildagliptin/Metformin Aramis Filmtabletták (a továbbiakban: Vildagliptin/Metformin Aramis) hatóanyagai az „orális antidiabetikumoknak” (szájon át alkalmazandó cukorbetegség-elleni gyógyszereknek) nevezett gyógyszerek csoportjába tartoznak.

A Vildagliptin/Metformin Aramis a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő felnőtt betegek kezelésére szolgál. A cukorbetegségnek ezt a fajtáját „nem inzulinfüggő cukorbetegségnek” is nevezik.

A 2-es típusú cukorbetegség akkor alakul ki, ha a szervezet nem termel elég inzulint, vagy ha a szervezet által termelt inzulin nem úgy hat, ahogy kellene. Akkor is kialakulhat, ha a szervezet túl sok glukagont termel.

Mind az inzulint, mind a glukagont a hasnyálmirigy termeli. Az inzulin a vércukorszintet segíti csökkenteni, főként étkezéseket követően. A glukagon a cukor termelődését serkenti a májban, ami a vércukorszint emelkedését eredményezi.

Hogyan hat a Vildagliptin/Metformin Aramis? Mindkét hatóanyag, a vildagliptin és a metformin is segít a vércukorszintet beállítani. A vildagliptin hatóanyag úgy hat, hogy a hasnyálmirigyet több inzulin és kevesebb glukagon termelésére ösztönzi. A metformin hatóanyag úgy hat, hogy segíti a szervezet jobb inzulin-kihasználását. Ez a gyógyszer bizonyítottan csökkenti a vércukorszintet, ami segíthet a cukorbetegség szövődményeinek megelőzésében.

Tudnivalók a Vildagliptin/Metformin Aramis szedése előtt

Ne szedje a Vildagliptin/Metformin Aramis-t

- aki allergiás a vildagliptinre, a metforminra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére. Aki azt gondolja, hogy ezek bármelyikére allergiás lehet, a Vildagliptin/Metformin Aramis szedése előtt beszéljen kezelőorvosával;
- akinek nem beállított cukorbetegsége (diabétesze) van, amely például súlyos magas vércukorszinttel (hiperglikémiával), hányingerrel, hányással, hasmenéssel, gyors súlyvesztéssel, tejsavas acidózissal (laktátacidózissal) (lásd „A tejsavas acidózis (laktátacidózis) kockázata” című részt) vagy ketoacidózissal jár. A ketoacidózis lényege, hogy a ketontesteknek nevezett anyagok felszaporodnak a vérben, ami diabéteszes prekómához (a kómát megelőző állapothoz) vezethet. Ennek tünetei közé tartozik a hasi fájdalom, a gyors és mély légzés, az aluszékonyság, vagy a szokatlan, gyümölcsös szagú lehelet;
- akinek nemrégiben szívrohama volt, vagy ha szívelégtelensége vagy súlyos vérkeringési zavara, netán nehézlégzése van, ami szívbetegség jele lehet;
- akinek a veseműködése súlyosan csökkent;
- akinek súlyos fertőzése van vagy szervezete nagyon sok vizet veszített (súlyos dehidráció);
- aki röntgenvizsgálathoz kontrasztanyagot fog kapni (a röntgenvizsgálat különleges fajtája, amikor injekcióban festékanyagot adnak be, lásd az ezzel kapcsolatos információt a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részben);
- akinek májbetegsége van;
- aki túl sok alkoholt iszik (akár minden nap, akár csak alkalmanként);
- aki szoptat (lásd még „Terhesség és szoptatás”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A tejsavas acidózis (laktátacidózis) kockázata

A Vildagliptin/Metformin Aramis egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, az úgynevezett tejsavas acidózist (laktátacidózist) okozhat, különösen, ha a beteg veséi nem működnek megfelelően. A tejsavas acidózis (laktátacidózis) kialakulásának esélye szintén fokozódik nem beállított cukorbetegség (diabétesz), súlyos fertőzés, tartós éhezés vagy alkoholfogyasztás, testfolyadékhiány (dehidratáció; további tájékoztatást lásd alább), májproblémák és minden olyan betegség esetén, amelyben a test egy részének oxigénellátása csökken (mint például súlyos akut szívbetegségben). Akire az előzőek közül bármelyik vonatkozik, további utasításért forduljon kezelőorvosához.

Rövid ideig hagyja abba a Vildagliptin/Metformin Aramis szedését, akinek olyan betegsége van, amely jelentős testfolyadékhiánnyal (dehidratációval) járhat, például súlyos hányás, hasmenés, láz vagy hőhatás, vagy ha a szokásosnál kevesebb folyadékot fogyaszt. További utasításért forduljon kezelőorvosához.

Hagyja abba a Vildagliptin/Metformin Aramis szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, aki a tejsavas acidózis (laktátacidózis) tünetei közül néhányat tapasztal, mivel az állapot kómához vezethet. A tejsavas acidózis (laktátacidózis) tünetei:

- hányás;
- hasi fájdalom;
- izomgörcsök;
- súlyos fáradtságérzéssel járó általános rosszullét;
- légzési nehézség;
- csökkent testhőmérséklet és lassú szívverés.

A tejsavas acidózis (laktátacidózis) sürgősségi állapot, amely kórházi kezelést igényel.

A Vildagliptin/Metformin Aramis nem helyettesíti az inzulint. Ezért az 1-es típusú cukorbetegség kezelésére a beteg nem kaphat Vildagliptin/Metformin Aramis-t.

A Vildagliptin/Metformin Aramis szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, akinek hasnyálmirigy betegsége van, vagy valaha volt.

A Vildagliptin/Metformin Aramis szedése előtt beszéljen kezelőorvosával aki egy szulfonilureának nevezett, cukorbetegség-elleni gyógyszert szed. Az alacsony vércukorszint elkerülése érdekében lehet, hogy kezelőorvosa csökkenteni akarja a szulfonilurea adagját, ha azt Vildagliptin/Metformin Aramis-szal együtt szedik (hipoglikémia).

Aki Ön korábban vildagliptint szedett, de a szedését májbetegség miatt abba kellett hagyni, az nem szedheti ezt a gyógyszert.

A cukorbetegséghez társuló bőrelváltozások gyakori szövődményei a cukorbetegségnek. Ajánlatos betartania az orvos vagy a nővér által adott bőr- és lábápolási tanácsokat. Ajánlatos az is, hogy a beteg a Vildagliptin/Metformin Aramis szedése alatt különös figyelmet fordítson az újonnan kialakuló hólyagokra vagy fekélyekre. Amennyiben ilyenek keletkeznek, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Akinek nagyobb műtétre van szüksége, a beavatkozás idejére és azt követően egy bizonyos időre fel kell függesztenie a Vildagliptin/Metformin Aramis szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Vildagliptin/Metformin Aramis szedését.

A Vildagliptin/Metformin Aramis-kezelés megkezdése előtt egy, a máj működését értékelő vizsgálatot végeznek, melyet a kezelés első évében háromhavonta, majd azt követően rendszeresen fognak végezni. Erre azért van szükség, hogy a májenzimek szintjének emelkedését mielőbb kimutathassák.

A Vildagliptin/Metformin Aramis-kezelés során a kezelőorvos legalább évente egyszer ellenőrzi a beteg veseműködését. Gyakoribb ellenőrzésekre lehet szükség idős vagy romló veseműködésű betegeknél.

A kezelőorvos rendszeresen ellenőrizni fogja a beteg vércukorszintjét és a vizeletében lévő cukrot.

Gyermekek és serdülők

A Vildagliptin/Metformin Aramis alkalmazása nem javasolt gyermekek és 18 éves kor alattiak (serdülők) számára.

Egyéb gyógyszerek és a Vildagliptin/Metformin Aramis

Akinél kontrasztanyagos röntgenvizsgálatra vagy más képalkotó vizsgálatra van szükség, amelynek során vérkeringésébe jódtartalmú kontrasztanyagot juttatnak, annak a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére fel kell függesztenie a Vildagliptin/Metformin Aramis szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Vildagliptin/Metformin Aramis szedését.

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről. Gyakoribb vércukorszint- és veseműködés-ellenőrzésekre lehet szükség, illetve lehet, hogy a kezelőorvos módosítja a Vildagliptin/Metformin Aramis adagját. Különösen fontos az alábbiak megemlítése:

- úgynevezett glükokortikoidok, amelyeket rendszerint gyulladás kezelésére alkalmaznak;
- úgynevezett béta-2 agonisták, amelyeket rendszerint légzőszervi megbetegedések kezelésére alkalmaznak;
- egyéb, a cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- vizeletürítést fokozó gyógyszerek (diuretikumok [vízhajtók]);
- fájdalom- és gyulladáscsökkentő gyógyszerek (nem-szteroid gyulladáscsökkentők és COX-2-gátlók, például ibuprofén és celecoxib);
- egyes vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók);
- a pajzsmirigyre ható bizonyos gyógyszerek;
- az idegrendszerre ható bizonyos gyógyszerek.

A Vildagliptin/Metformin Aramis egyidejű bevétele alkohollal

Kerülni kell a túlzott alkoholfogyasztást a Vildagliptin/Metformin Aramis szedése idején, mivel az alkohol megnövelheti a tejsavas acidózis (laktatacidózis) előfordulásának kockázatát (lásd a “Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt).

Terhesség és szoptatás

Aki terhes, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa ismerteti a Vildagliptin/Metformin Aramis terhesség alatt történő szedésével járó lehetséges kockázatokat.

Ne alkalmazza a Vildagliptin/Metformin Aramis-t, aki terhes vagy szoptat (lásd még „Ne szedje a Vildagliptin/Metformin Aramis-t”).

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Aki szédülést érez a Vildagliptin/Metformin Aramis szedése közben, ne vezessen gépjárművet, ne használjon szerszámot és ne kezeljen semmilyen gépet.

Hogyan kell szedni a Vildagliptin/Metformin Aramis-t?

A Vildagliptin/Metformin Aramis adagja a beteg állapotától függ. A kezelőorvos határozza meg, hogy pontosan mekkora Vildagliptin/Metformin Aramis adagot kell bevenni. A gyógyszer mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően kell szedni.

A készítmény ajánlott adagja egy 50 mg/850 mg-os vagy egy 50 mg/1000 mg-os filmtabletta naponta kétszer.

Ha a beteg veseműködése csökkent, előfordulhat, hogy kezelőorvosa alacsonyabb adagot ír fel. Abban az esetben is alacsonyabb adagot írhat fel a kezelőorvosa, ha a beteg egy szulfonilureának nevezett, cukorbetegség-elleni gyógyszert szed.

A kezelőorvos rendelheti ezt a gyógyszert önmagában vagy bizonyos egyéb, vércukorszintet csökkentő gyógyszerekkel együtt.

Mikor és hogyan kell bevenni a Vildagliptin/Metformin Aramis-t?

A tablettákat egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni.

Egy tablettát reggel és a másikat este, étkezés közben vagy közvetlenül azt követően kell bevenni. A tablettát közvetlenül étkezés után történő bevétele csökkenti a gyomorpanaszok kockázatát.

A beteg tartson be minden, a kezelőorvosától kapott, az étrendjére vonatkozó tanácsot. Különösképpen akkor, ha cukorbetegeknek szóló fogyókúra étrendet tart, és azt tartsa akkor is, ha Vildagliptin/Metformin Aramis-t szed.

Mit tegyen, aki az előírtánál több Vildagliptin/Metformin Aramis-t vett be?

Aki az előírtánál több Vildagliptin/Metformin Aramis tablettát vett be, vagy ha valaki más vette be a beteg tablettáit, haladéktalanul forduljon orvoshoz. Orvosi megfigyelésre lehet szüksége. Amennyiben orvoshoz vagy egy kórházba kell, hogy menjen, vigye magával a gyógyszer csomagolását és ezt a betegtájékoztatót.

Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Vildagliptin/Metformin Aramis-t?

Aki elfelejtett bevenni egy tablettát, vegye be a következő étkezéskor, kivéve, ha egyébként is itt lenne az ideje egy tablettát bevételenek. Ne vegyen be kétszeres adagot (egyszerre két tablettát) a kihagyott tablettát pótlására.

Abbahagyhatja-e a beteg idő előtt a Vildagliptin/Metformin Aramis szedését?

A beteg folytassa a gyógyszer szedését, amíg kezelőorvosa azt rendeli, annak érdekében, hogy az továbbra is szabályozni tudja a vércukorszintjét. Ne hagyja abba a Vildagliptin/Metformin Aramis szedését, hacsak kezelőorvosa nem mondta. Akinek bármilyen kérdése van azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig szedje ezt a gyógyszert, beszélje azt meg kezelőorvosával.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Aki az alábbi mellékhatásokat észleli, azonnal hagyja abba a Vildagliptin/Metformin Aramis szedését, és azonnal fel kell keresnie kezelőorvosát.

- A Vildagliptin/Metformin Aramis egy nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet), de nagyon súlyos mellékhatást, az úgynevezett tejsavas acidózist (laktacidózist) okozhat (lásd a "Figyelmeztetések és óvintézkedések" című részt). Ha ez bekövetkezik, a beteg hagyja abba a Vildagliptin/Metformin Aramis szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, mivel a laktacidózis kómához vezethet.
- Angioödéma (ritka: 1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet). Az arc, a nyelv vagy a torok feldagadása, nyelési nehézség, nehézlégzés, csalánkiütések vagy bőrkiütések hirtelen megjelenése az „angioödémának” nevezett reakcióra utalhatnak.
- Májbetegség (hepatitisz, ritka). Tünetei a bőr és a szemek sárgás elszíneződése, hányinger, étvágytalanság vagy sötét színű vizelet, amelyek májbetegségekre (májgyulladás) utalhatnak.
- Hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz, gyakorisága nem ismert). A tünetek közé tartozik az erős és tartós hasi (gyomortáji) fájdalom, ami a hátába sugározhat, valamint a hányinger és a hányás.

Egyéb mellékhatások

Egyes betegeknél az alábbi mellékhatások jelentkeztek, amikor Vildagliptin/Metformin Aramis-t szedtek:

- nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet): hányinger, hányás, hasmenés, gyomor- és gyomortáji fájdalom (hasi fájdalom), étvágytalanság;
- gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): szédülés, fejfájás, remegés, amit nem lehet megállítani, fémcs íz érzése, alacsony vércukorszint;
- nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): ízületi fájdalom, fáradtság, székrekedés, a kezek, a bokák vagy a lábak feldagadása (vizenyő);
- nagyon ritka: torokfájás, orrfolyás, láz; a vér magas tejsavszintje által okozott tünetek (úgynevezett laktát-acidózis), mint például az álmoság vagy szédülés, erős hányinger vagy hányás, hasi fájdalom, szabálytalan szívverés vagy mély, gyorsult légzés; a bőr kivörösödése, viszketés; a B12-vitamin szintjének csökkenése (sápadtság, fáradtság, pszichés tünetek, mint például zavartság vagy memóriazavarok).

Egyes betegeknél az alábbi mellékhatások jelentkeztek, amikor Vildagliptin/Metformin Aramis-t és egy szulfonilureát szedtek: gyakori: szédülés, remegés, gyengeség, alacsony vércukorszint, fokozott verejtékezés.

Egyes betegeknél az alábbi mellékhatások fordultak elő, amikor Vildagliptin/Metformin Aramis-t szedtek és inzulint kaptak:

- gyakori: fejfájás, hidegrázás, hányinger, alacsony vércukorszint, gyomorégés;
- nem gyakori: hasmenés, szélgörcs.

Amióta ez a készítmény forgalomba került, a következő mellékhatásokról számoltak be még, amelyek előfordulási gyakorisága nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): viszkető bőrkiütés, hasnyálmirigy-gyulladás, a test egyes területein kialakuló bőrhámlás vagy hólyagok, izomfájdalom.

Hogyan kell a Vildagliptin/Metformin Aramis-t tárolni?

Legfeljebb 25 °C-on, a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Vildagliptin/Metformin Aramis 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2018. szeptember 27-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az: az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (IX. 18.) EüM rendelet 1. számú melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte a Vildagliptin/Metformin 50 mg/850 mg és 50 mg/1000 mg filmtabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az Aramis Pharma Kft.

A készítmény hatóanyaga a vildagliptin/metformin.

A forgalomba hozatali engedély a fentebb idézett jogszabály, valamint *az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról és gyártásának engedélyezéséről* szóló 4506/2017. (XII. 27.) Korm. rendelet 5. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus jogalap) került kiadásra.

A Vildagliptin/Metformin 50 mg/850 mg és 50 mg/1000 mg filmtabletta referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. Referenciakészítményként a kérelmező a centralizált eljárással 2007-ben engedélyezett Eucreas® 50 mg/850 mg és 50 mg/1000 mg film-coated tablets (Novartis Europharm Ltd.) készítményeket jelölte meg.

A Vildagliptin/Metformin 50mg/850mg és 50mg/1000mg filmtabletta 2-es típusú cukorbetegség kezelésére javallott:

- olyan felnőtt betegek kezelésére, akiknél a monoterápiában alkalmazott metformin maximális tolerált orális adagjával nem sikerült a vércukorszintet megfelelően beállítani, vagy akiket már különálló tablettákban adott vildagliptin és metformin kombinációval kezelnek;
- egy szulfonilureával (azaz hármas kombinációs kezelésként) a diéta és a testmozgás mellett a metforminnal és egy szulfonilureával nem megfelelően beállított felnőtt betegeknél;
- szintén hármas kombinációs kezelésként inzulinnal javallott a diéta és a testmozgás mellett a szénhidrátanyagcsere-egyensúly javítására olyan felnőtt betegeknél, akiknél a stabil dózisban adott inzulin és csak a metformin nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt

A javallatok és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Vildagliptin/Metformin Aramis 50 mg/850 mg és 50 mg/1000 mg filmtabletta gyógyszerkészítmények vildagliptint és metformin-hidrokloridot tartalmaznak hatóanyagként.

A kérelmező nemzeti engedélyezési eljáráshoz nyújtott be kérelmet, generikus jogalappal. A referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal és irodalmi adatokkal igazolták. A referencia-készítmény a 2007-ben centralizált eljárás során engedélyezett Eucreas 50 mg/850 mg és 50 mg/1000 mg filmtabletta (Novartis Europharm Ltd.) volt.

II.2 Hatóanyagok

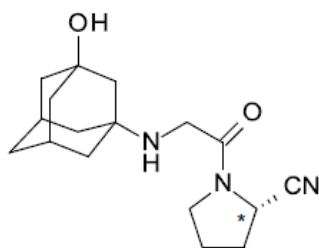
II.2.1 Vildagliptin

A vildagliptin hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó alapadatok (Active Substance Master File) formájában nyújtotta be, mellékelve a hatóanyaggyártó hozzájárulását tanúsító nyilatkozatot.

Nemzetközi szabadnév (INN): vildagliptin

Kémiai név: (S)-1-[2-(3-hidroxiadamantán-1-ilamino)acetil]-pirroli
din-2-karbonitril

Szerkezet:



A vildagliptin fehér vagy csaknem fehér kristályos por, vízben, N,N-dimetilformamidban, metanolban és diklórmétánban bőségesen, acetonban kevésbé oldódik.

A molekula kiralitás-centrumot tartalmaz, a hatóanyag az S-enantiomer. A molekula polimorfíára hajlamos. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig azonos polimorf módosulat és optikai izomer keletkezik.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópiai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információt a gyártásra vonatkozóan.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag nem hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.), ezért a hatóanyaggyártó saját minőségi követelményeket dolgozott ki, mely a következő paramétereket tartalmazza: küllem, oldhatóság, azonosság, víztartalom, szerves szennyezések, rokonvegyületek, enantiomer-tisztaság, hatóanyag-tartalom, maradékoldószerek és mikrobiológiai tisztaság.

A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur. általános cikkelyével és a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (ICH Q3) útmutatóval – részletesen ismertette.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újravizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak (GMP) való megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

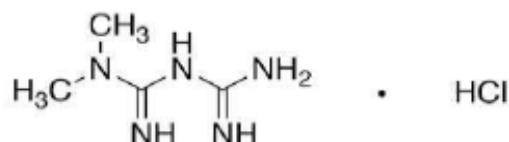
II.2.2 Metformin-hidroklorid

A metformin-hidroklorid hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi Megfelelőségi Tanúsítványok (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): metformin

Kémiai név: 1,1-dimetilbiguanid-hidroklorid

Szerkezet:



A metformin-hidroklorid fehér vagy csaknem fehér kristály, vízben bőségesen, etanolban (96%) kevésbé oldódik, acetonban és metilén-kloridban oldhatatlan. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP-ek megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítványok kiegészítő információt tartalmaznak gyártás-specifikus oldószer-maradékokra.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártók által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték mind a hatóanyaggyártók, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A javasolt csomagolóanyagban az újvizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották (az EDQM által értékelt stabilitási adatok illetve a hatóanyaggyártó stabilitási adatai).

A hatóanyaggyártás GMP-nek való megfeleléseit a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény külleme:

- az 50 mg/850 mg hatáserősség sárga, ovális, mindkét oldalán domború, bemetszéssel ellátott filmtabletta, egyik oldalán „A 8” jelöléssel. A tabletták méretei: 21 mm x 8,5 mm;
- az 50 mg/1000 mg hatáserősség barnás-sárga, ovális, mindkét oldalán domború, bemetszéssel ellátott filmtabletta, egyik oldalán „A 1” jelöléssel. A tabletták méretei: 23 mm x 9,2 mm.

A tablettán lévő bemetszés csak a szétválasztás elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

Csomagolás: OPA/Al/PVC//Al buborékcsoomagolás és doboz.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja az originális készítményhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: hidroxipropilcellulóz, mikrokristályos cellulóz és magnézium-sztearát. A filmbevonat összetétele: hipromellóz, titán-dioxid (E 171), kopovidon, polidextróz, makrogol 3350, sárga vas-oxid (E 172) és közepes lánc hosszúságú trigliceridek.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A készítmény mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált. Összehasonlító szennyezésprofil- és

kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referencia-készítménykel való *in vitro* egyenértékűséget.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely GMP-nek való megfelelése bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cikkelyének és az ICH Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a követelményeknek. A bioegyenértékűségi vizsgálatokban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatait mellékeltek.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 év lejáratú időt. A készítmény tárolási körülményei: „Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.”

A készítmény alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Vildagliptin/Metformin Aramis 50 mg/850 mg és 50 mg/1000 mg filmtabletta minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a készítmény biztonságosságát és hatékonyságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A vildagliptin és metformin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány viszonyának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése a hatóanyagokkal nem volt szükséges. A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyagok farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A vildagliptin, a szigetsejt-serkentők osztályába tartozó vegyület potens és szelektív dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) inhibitor. A metformin főként a májban zajló endogén glükóztermelés csökkentésével hat.

III.3 Farmakokinetika

A vildagliptin gyorsan felszívódik patkányokban és kutyákban 0.5 és 1.5 h közötti csúcs plazma koncentrációt elérve.

A szérum/plazma fehérje kötődés alacsony és az összes tesztelt fajban független volt a koncentrációtól (8% patkányban, 3% kutyában, 9% emberben).

A fő metabolikus útvonalat a hidrolizáció (kutya) és glukuronidáció (patkány, majom) képezi. Orális adagolást követően a vildagliptin túlnyomó részben a vizelettel távozott egerekben, nyulakban és kutyákban, míg patkányok és majmok esetében a vizelettel és széklettel történő kiválasztódás hasonló volt.

Toxikokinetikai vizsgálatok alapján magas dózisok esetében a vildagliptin expozíció a dózissal nagyobb, mint dózis-proporcionális mértékben növekedett, ami a metabolizmus szaturációjára enged következtetni ezeknél a dózisoknál.

A metformin abszorpciója nem teljes mértékű. Metabolizációja elsődlegesen a CYP P450 2C11, 2D1, és 3A1/2 enzimrendszeren keresztül történik Sprague-Dawley patkányokban.

III. 4 Toxikológia

A hatóanyagokra vonatkozóan új toxikológia vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyagai jól ismert vegyületek, ismert toxikológiai tulajdonságokkal.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai útmutatónak (EMA/CHMP/SWP/4447/00 Rev. 1). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a vildagliptin és metformin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Vildagliptin/Metformin 50mg/850mg és 50mg/1000mg filmtabletta gyógyszerkészítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

Farmakoterápiás csoport alapján a készítmény a Vércukorszint-csökkentő gyógyszerek, orális vércukorszint-csökkentők kombinációja osztályba tartozik.

A beadvány referencia-készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapozott.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

Vildagliptin

Éhezés során történő orális adagolást követően a vildagliptin gyorsan felszívódik, és a plazma csúskonzentráció 1,7 óra elteltével mérhető. Az ételek kismértékben, 2,5 órára nyújtják a plazma csúskonzentráció kialakulásáig eltelt időt, de nem változtatják meg a teljes expozíciót (AUC). A vildagliptin étellel együtt történő adása az éhomra történő adagoláshoz képest a C_{max} -érték csökkenését eredményezte (19%). A változás nagyságrendje azonban klinikailag nem jelentős, így a vildagliptin étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető. Az abszolút biohasznosulás 85%.

K vildagliptin kis mértékben kötődik a plazmafehérjékhez (9,3%), és egyenlő mértékben oszlik meg a plazma és a vörösvértestek között. A vildagliptin átlagos megoszlási térfogata egyensúlyi állapotban intravénás alkalmazást követően (V_{ss}) 71 liter, ami extravaszkuláris megoszlásra utal.

Emberekben a vildagliptin elsődleges eliminációs útvonala a metabolizáció, ami a bevitt adag 69%-át érinti. A legfontosabb metabolit (LAY 151) farmakológiailag inaktív, a ciano-rész hidrolízisének terméke, amely a bevitt adag 57%-ából jön létre, amit az amid-hidrolízis terméke követ (a bevitt adag 4%-a). Egy, DPP-4-hiányos patkányokon végzett in vivo vizsgálat alapján a DPP-4 részlegesen hozzájárul a vildagliptin hidrolíziséhez. A vildagliptin metabolizációjában mérhető módon nem vesznek részt a CYP 450 enzimek. Ennek megfelelően a vildagliptin metabolikus clearance-ét várhatóan nem befolyásolják az egyidejűleg adott CYP 450 inhibitor és/vagy induktor gyógyszerek. In vitro vizsgálatokban kimutatták, hogy a vildagliptin nem gátol, illetve nem indukál CYP 450 enzimeket. Ebből adódóan a vildagliptin várhatóan nem befolyásolja a CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 vagy CYP 3A4/5 által metabolizált, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek metabolikus clearance-ét.

^{14}C -vel jelölt vildagliptin orális alkalmazását követően a bevitt adag megközelítőleg 85%-a ürült a vizeletben, és 15%-a volt visszanyerhető a székletből. A szájon át bevitt adag 23%-a változatlan formában ürül a vesén keresztül. Egészséges önkéntesekben intravénás bevitelt követően a vildagliptin összes plazma- és renális clearance-értéke

rendre 41, illetve 13 l/óra. Intravénás bevitelt követően az átlagos eliminációs felezési idő megközelítőleg 3 óra.

Linearitás/nem-linearitás: a vildagliptin $C_{\max}$ -értéke, valamint a plazmakoncentráció/idő függvény görbe alatti területe (AUC) megközelítőleg dózisarányos módon növekedett a terápiás dózistartományban.

Metformin

Egyetlen *per os* metformin adag után a maximális plazmakoncentráció ($C_{\max}$) kb. 2,5 óra múlva alakul ki. Egészséges önkénteseknél egy 500 mg-os metformin tablettából a biohasznosulása kb. 50-60%. Egy orális adag után a székletből visszanyerhető, nem felszívódott frakció 20-30% volt.

Szájon át történő alkalmazást követően a metformin felszívódása telíthető és nem teljes. Feltételezések szerint felszívódásának farmakokinetikája nem lineáris. A szokásos metformin dózisok és adagolási rend esetén az egyensúlyi plazmakoncentráció 24-48 órán belül alakul ki, és általában kevesebb mint 1 µg/ml. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a legmagasabb metformin plazmaszintek ($C_{\max}$) nem haladták meg a 4 µg/ml-t, még maximális dózisoknál sem.

A táplálék némiképp hátráltatja a metformin felszívódását, és csökkenti annak mértékét. Egy 850 mg-os adag alkalmazását követően a plazma csúskoncentráció 40%-kal alacsonyabb volt, az AUC 25%-kal csökkent, és a plazma csúskoncentráció eléréséig szükséges idő 35 perccel megnyúlt. Ennek a csökkenésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

A plazmafehérjékhez való kötődése elhanyagolható. A metformin a vörösvértestekben oszlik szét. Az átlagos megoszlási volumen (V_d) a 63-276 l közti tartományba esik.

A metformin változatlan formában ürül a vizelettel. Emberben nem azonosítottak metabolitokat.

Renális excretióval eliminálódik. A metformin renális clearance > 400 ml/perc, ami arra utal, hogy a metformin glomeruláris filtrációval és tubuláris szekrécióval eliminálódik. Egyetlen *per os* adag után a látszólagos terminális felezési idő kb. 6,5 óra. Ha a veseműködés károsodott, a renális clearance a kreatinin-clearance csökkenés mértékével arányosan csökken, és így az eliminációs felezési idő megnyúlik, ami a metformin plazmaszintjének emelkedéséhez vezet.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálatok

A teszt-készítmények (Vildagliptin/Metformin Aramis 50 mg/850 mg és 50 mg/1000 mg film-tabletta (Teszt, T) bioegyenértékűségét a referencia-készítményekkel (Eucreas® 50 mg/850 mg és 50 mg/1000 mg film-coated tablets Novartis Europharm Limited, UK) két vizsgálattal bizonyították.

Bioanalitikai módszer: mind a vildagliptint, mind a metformint a plazmában LC/MS/MS módszerrel mérték.

A vizsgálatokat GCP szerint végezték.

Mindkét vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket vizsgálták:

- elsődleges paraméterek: C_{max} , AUC_{0-t} ,
- másodlagos paraméterek: $AUC_{0-\infty}$, T_{max} , AUC_{ratio} , $t_{1/2}$.

Az első vizsgálat randomizált, nyílt, egyszeri dózisú, keresztezett elrendezésű volt az 50 mg/850 mg hatáserőségekkkel, egészséges önkénteseken, teltségomri körülmények között.

Eredmények:

Farmakokinetikai paraméter	Arány T/R	90%-os konfidencia-intervallum
Vildagliptin		
C_{max}	106,29	93,79 – 120,45
AUC_{0-t}	103,14	99,65 – 106,76
Metformin		
C_{max}	98,93	91,34 – 107,16
AUC_{0-t}	96,75	92,89 – 100,78

Az első vizsgálat randomizált, nyílt, egyszeri dózisú, keresztezett elrendezésű volt az 50 mg/1000 mg hatáserőségekkkel, egészséges önkénteseken, teltségomri körülmények között.

Eredmények:

Farmakokinetikai paraméter	Arány T/R	90%-os konfidencia-intervallum
Vildagliptin		
C_{max}	104,63	96,77 – 113,13
AUC_{0-t}	100,77	98,22 – 103,38
Metformin		
C_{max}	101,47	97,28 – 105,83
AUC_{0-t}	98,52	95,71 – 101,41

Értékelés

Mindkét vizsgálat során mindkét hatóanyag esetében mindkét elsődleges paraméterre teljesülnek a bioegyenértékűségi kritériumok, mind a pontbecslés, mind a 90% konfidencia intervallum alsó és felső határa is benne van az elfogadási tartományban vonatkozó útmutató (CPMP/EWP/WP/1401/98 Rev. 1/Corr**) szerint.

A vizsgálatok során alkalmazott teszt és referencia készítmények bioegyenértékűnek tekinthetőkegyszeres dózisban, szájon át alkalmazva, teltségomri esetben, felnőttekben.

A vizsgálatok során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett, a teszt és referencia-készítmények mellékhatásprofilja lényegesen nem különbözött.

IV.3 Farmakodinámia

A Vildagliptin/Metformin Aramis a 2-es típusú diabéteszes betegek vércukorszintje beállításának javítása érdekében két, egymást kiegészítő hatásmechanizmusú antihiperglikémiás szert egyesít: a vildagliptint, a szigetsejt-serkentők osztályának egyik tagját, és a metformin-hidrokloridot, a biguanidok osztályának egyik tagját.

A vildagliptin, a szigetsejt-serkentők osztályába tartozó vegyület potens és szelektív dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) inhibitor. A metformin főként a májban zajló endogén glükóztermelés csökkentésével hat.

Farmakodinámiás hatások

Vildagliptin

A vildagliptin elsősorban a DPP-4 gátlásával hat, ami a GLP-1 (glukagon-szerű fehérje) és GIP (glükóz-dependens inzulinotrop polipeptid) inkretin hormonok lebomlásáért felelős enzim.

A vildagliptin alkalmazása a DPP-4 aktivitás gyors és teljes gátlását eredményezi, ami a GLP-1 és GIP inkretin hormonok éhgyomri és posztprandiális endogén szintjének növekedését okozza.

Ezen inkretin hormonok endogén szintjeinek növelése révén a vildagliptin javítja a szigetsejtek glükózzal szembeni érzékenységét, ami jobb glükóz-dependens inzulinszekrúciót eredményez. A napi 50-100 mg vildagliptinnel végzett kezelés a 2-es típusú cukorbetegknél lényegesen javította a béta-sejt működés markereit, köztük a HOMA- β -t (Homeostasis Model Assessment- β), a proinzulin–inzulin arányt, valamint a gyakori mintavétellel végzett étkezési tolerancia teszttel mért béta-sejt válaszkészség mértékét. Nem diabéteszes (normoglikémiás) egyéneknél a vildagliptin nem serkenti az inzulinszekrúciót, és nem csökkenti a vércukorszinteket.

Az endogén GLP-1-szintek növelése révén a vildagliptin fokozza még az α -sejtek glükóz-érzékenységét, ami javítja glükózsztintnek megfelelő mértékű glukagon-elválasztást.

A hiperglikémia során fellépő inzulin/glukagon arány növekedésének mértéke fokozódik az inkretin hormon magasabb szintjeinek hatására, melynek következtében csökken az éhgyomri és posztprandiális hepatisz glükóztermelés, ami csökkent vércukorszintet eredményez.

A magasabb GLP-1-szint gyomorürülést késleltető, ismert hatását vildagliptin-kezelés kapcsán nem észlelték.

Metformin

A metformin egy antihyperglikémiás hatású biguanid, ami a bazális és a posztprandiális plazma glükózszintet egyaránt csökkenti. Nem serkenti az inzulinszekréciót, ezért nem okoz hipoglikémiát, sem testtömeg-növekedést.

A metformin három mechanizmuson keresztül fejtheti ki glükózszint-csökkentő hatását:

- a glükoneogenesis és a glikogenolízis gátlásán keresztül a májban zajló glükóztermelés csökkentésével;
- az izomban, az inzulin-szenzitivitás mérsékelt növelésével javítja a perifériás glükóz-felvételt és-hasznosítást;
- a belekben zajló glükóz-felszívódás lassításával.

A glikogén-szintetázra hatva a metformin serkenti az intracelluláris glikogén-szintézist, és fokozza a membránban lévő specifikus glükóz-transzporterek (GLUT-1 és GLUT-4) transzport-kapacitását.

Emberekben, a vércukorszintre kifejtett hatásától függetlenül, a metformin kedvező hatással van a lipidanyagcserére. Terápiás dózisokkal végzett kontrollos közép- vagy hosszú távú klinikai vizsgálatok során kimutatták: a metformin csökkenti az összkoleszterin-, az LDL-koleszterin és a triglicerid szérumszinteket.

A hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be.

IV.4 Klinikai hatásosság

A bioegyenértéküsi vizsgálatokon kívül klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját eredményt nem nyújtottak be. Ez generikus beadvány esetében elfogadható.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A benyújtott bioegyenértéküsi vizsgálatok során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett. A vizsgálatok bizonyították, hogy a kérelmezett gyógyszerek egyenértékűek a referencia-gyógyszerekkel, így klinikai biztonságosságuk is azonosnak tekinthető.

IV. 6. Farmakovigilancia

IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia rendszer összefoglaló a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglaló táblázata

<i>Gyógyszerbiztonsági aggály</i>	
Fontos azonosított kockázatok	– Transzamináz emelkedés és gyógyszer okozta májkárosodás (DILI). – Angioödéma. – Akut hasnyálmirigy-gyulladás. – Tejsavas acidózis. – Bőrelváltozások. – Hipoglikémia.
Fontos lehetséges kockázatok	– Súlyos fertőzések. – Kardiális események CHF (III. NYHA funkcionális stádiumban lévő) betegek esetén. – Izom érintettség/miopátia/rabdomiolízis, különösen a párhuzamosan alkalmazott statinkezelés esetén. – Neuropszichiátriai események. – Mellrák. – Hasnyálmirigyrák.
Hiányzó információk	– Nemek közti különbségek incidenciac / gyakoriság terén. – Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek. – Károsodott szív működésű betegek (III-IV. NYHA funkcionális stádium). – Terhesség.

Farmakovigilancia terv: rutin farmakovigilancia-tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése, és rendszeres szignál-detekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ezen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

Kockázatsökkentő intézkedések: eutin intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban találhatók.

IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket az *emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról* szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzétett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A kérelmező a Vildagliptin/Metformin 50 mg/850 mg és 50 mg/1000 mg filmtabletta forgalomba hozatalra

engedélyezett referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolta.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT

V.1 Összefoglalás

A beadvány a vildagliptin és metformin hatóanyagok fix kombinációinak generikus készítménye.

A kért indikációk: 2-es típusú cukorbetegség kezelésére javallott:

- olyan felnőtt betegek kezelésére, akiknél a monoterápiában alkalmazott metformin maximális tolerált orális adagjával nem sikerült a vércukorszintet megfelelően beállítani, vagy akiket már különálló tablettákban adott vildagliptin és metformin kombinációval kezelnek;
- egy szulfonilureával (azaz hármas kombinációs kezelésként) együtt a diéta és a testmozgás mellett a metforminnal és egy szulfonilureával nem megfelelően beállított felnőtt betegek-nél;
- hármas kombinációs kezelésként inzulinnal javallott a diéta és a testmozgás mellett a szénhidrátanyagcsere-egyensúly javítására olyan felnőtt betegek-nél, akiknél a stabil dózis-ban adott inzulin és csak a metformin nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt

A kérelmező a Vildagliptin/Metformin 50 mg/850 mg és 50 mg/1000 mg filmtabletta referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolta. Referencia-készítményként a kérelmező az Eucras® 50 mg/850 mg és 50 mg/1000 mg film-coated tablets (Novartis Europharm Ltd.) készítményt jelölte meg.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A vildagliptinre és metforminra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyületek terápiás értékét.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer (J).

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az *emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról* szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.

VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva: