



## Legemiddelanmeldelse

### **EUCREAS® (vildagliptin + metformin)**

#### **Legemiddelverkets sammenfatning og vurdering:**

Eucreas (1,2) er et nytt legemiddel mot diabetes mellitus type 2, og inneholder en kombinasjon av to allerede godkjente virkestoffer:

*Vildagliptin* er virkestoffet i Galvus®, som nylig er registrert i Norge (3). Det er en såkalt dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) hemmer, som virker ved å blokkere nedbrytningen av inkretin-hormoner. Disse hormonene frigjøres etter måltidene, og stimulerer bukspyttkjertelen (pankreas) til å produsere insulin. Ved å øke konsentrasjonen av inkretiner (GLP-1 og GIP) i blodet vil pankreas produsere mer insulin når blodsukkeret er høyt.

*Metformin* virker fortrinnsvis ved å redusere leverens glukoseproduksjon, redusere tarmens glukoseopptak og forbedrer utnyttelsen av glukose i muskulaturen (4).

Godkjennelsen av den faste kombinasjonen er basert på fire farmakokinetiske studier hos friske forsøkspersoner, hvor det er vist bioekvivalens (likeverdighet) mellom kombinasjonstablettene og virkestoffene gitt hver for seg.

Eneste fordel ved å bruke Eucreas fremfor metformin og vildagliptin i fri kombinasjon er at det blir mer praktisk for pasientene å administrere behandlingen.

Det foreligger ingen erfaring med trippelkombinasjon, dvs vildagliptin og metformin sammen med andre antidiabetika.

For den faste kombinasjonen må foreskriveren forholde seg til de samme bivirkningsprofiler som er beskrevet for de to virkestoffene i deres respektive preparatomtaler (1, 4). Spesiell oppmerksomhet må utvises pga komponenten vildagliptin. Blodprøver mht nivå av leverenzym må utføres før behandling startes, og deretter hver 3. måned første behandlingsår og deretter periodisk.

Fortsatt er det diett og økt fysisk aktivitet som må ligge til grunn for enhver diabetes-behandling. Metformin er fortsatt første valg dersom medikamentell behandling blir nødvendig. Hvis kombinasjonsbehandling blir aktuell, er Eucreas ett av flere alternativ; legen bør velge ut fra personlig erfaring og oppdaterte (inter)nasjonale retningslinjer.

#### **Særlig overvåking:**

I likhet med Galvus vil Eucreas settes på overvåkningslista pga ufullstendig kjent bivirkningsprofil, med særlig fokus på leverfunksjonsforstyrrelser, kardiale bivirkninger, hudreaksjoner, angioødem (særlig i kombinasjon med ACE-hemmere), nedsatt nyrefunksjon.

[www.legemiddelverket.no/bivirk/observasjonslista.htm](http://www.legemiddelverket.no/bivirk/observasjonslista.htm)

#### **Godkjente indikasjoner:**

Eucreas er indisert til behandling av diabetes type 2 hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for maksimal tolererbar peroral dose av metformin som monoterapi, eller til pasienter som allerede får kombinasjonsbehandling med vildagliptin og metformin som separate tabletter.

#### **Dosering (voksne):**

Basert på pasientens aktuelle metformin-dose kan behandling med Eucreas innledes med enten én tablett vildagliptin 50 mg/metformin 850 mg eller én tablett 50 mg/1000 mg tatt to

ganger daglig (én tablett om morgenen og én om kvelden). Anbefalt daglig dose er 100 mg vildagliptin pluss 2000 mg metformin. Det er viktig at dagsdosen deles på 2.

### **Klinisk effekt:**

Godkjennelsen bygger på fire farmakokinetiske studier hos friske forsøkspersoner hvor det er vist bioekvivalens mellom kombinasjonstablettene og virkestoffene gitt hver for seg; det vil si at forskjellen i total substansmengde påvist i blodet (AUC) og maksimal blodkonsentrasjon ( $C_{max}$ ) var innenfor det aksepterte variasjonsområdet 0,80-1,25 (5). Inntak av føde hadde ingen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken, og der var heller ingen klinisk relevante interaksjoner mellom vildagliptin og metformin.

Vedrørende klinisk effekt av Eucreas er det ikke utført nye studier utover dem som ligger til grunn for registreringen av henholdsvis Galvus (1) og metformin. Det refereres spesielt til en studie (2303) hvor effekten ble målt ved reduksjon av glykosylert hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ). Etter 24 uker var reduksjonen 0,88 % poeng (fra 8,38 %) med vildagliptin/metformin, mens metformin/placebo viste en økning med 0,23 % poeng (fra 8,30 %), en forskjell som er statistisk signifikant ( $p < 0,001$ ). Kombinasjonen av vildagliptin og metformin var vektnøytral.

### **Sikkerhet og bivirkninger:**

For den faste kombinasjonen av vildagliptin og metformin i Eucreas må foreskriverne forholde seg til den samme bivirkningsprofilen som er dokumentert for den frie kombinasjonen av disse to virkestoffene (1, 4). I risikohåndteringsplanen som foreligger ved registrering oppfordres brukerne til å være spesielt oppmerksomme på leverpåvirkning (hvor det er påvist klinisk signifikant økning av ASAT/ALAT dersom dagsdosen på 100 mg gis som én enkelt dose), kardiale bivirkninger (AV-blokkering), gastrointestinale forstyrrelser, hudreaksjoner og angioødem (spesielt i kombinasjon med ACE-hemmere). Dette er tilsvarende de forsiktighetsregler som blir tilrådet ved bruk av Galvus® (vildagliptin). Preparatet skal ikke brukes ved kreatinin-clearance  $< 60$  ml/min. Eucreas er ikke undersøkt hos pasienter over 75 år og anbefales derfor ikke brukt i denne aldersgruppen.

### **Farmakodynamikk og farmakokinetikk:**

Tilsvarende de to virkestoffene hver for seg, ingen kjent gjensidig negativ påvirkning.

### **Legemiddelfakta**

**ATC-kode:** (ennå ikke tildelt)

**Virkestoff:** vildagliptin + metformin

**Legemiddelformer og styrker:** Tabletter à 50 mg/850 mg og tabletter à 50 mg/1000 mg

**Legemiddelfirma:** Novartis Europharm Ltd., West Sussex RH12 5AB, UK

**Pris:** Tabl. á 50 mg/850 mg: kr. 580,60 for 60 tabl. og kr. 1673,00 for 180 tabl.

Tabl. á 50 mg/1000 mg: kr. 580,60 for 60 tabl. og kr. 1673,00 for 180 tabl.

### **Dokumentasjonsgrunnlag:**

Anmeldelsen er basert på dokumentasjon i sentral godkjenningssprosedyre (CP) i EU: EPAR (European Public Assessment Report/Scientific discussion), og preparatomtale (SPC; summary of product characteristics).

### **Litteratur:**

1. Søk i [database for preparatomtale SPC](#) for Eucreas
2. European Public Assessment Report (EPAR) for Eucreas med [Scientific discussion](#), 2007.
3. Søk i [database legemiddelansøknader](#) for Galvus

4. Søk i database for preparatomtale SPC for metformin
5. EMEA-referanse for bioekvarens variasjonsområder, 2006

**Kontaktperson:**

Even Sundal, spes. indremedisin  
Seniorrådgiver / Avd. for legemiddelbruk  
[even.sundal@legemiddelverket.no](mailto:even.sundal@legemiddelverket.no)