

2. februar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Vildagliptin/Metformin "AET", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

30344

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vildagliptin/Metformin "AET"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

50 mg/850 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metformin­hydrochlorid (svarende til 660 mg af metformin).

50 mg/1000 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metformin­hydrochlorid (svarende til 780 mg af metformin).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

50 mg/850 mg

Gul, oval, filmovertrukket tablet med skrå kant, glat overflade på begge sider, med dimensioner på ca. 20,7×8,8 mm.

50 mg/1000 mg

Mørkegul, oval, filmovertrukket tablet med skrå kant, glat overflade på begge sider, med dimensioner på ca. 21,3×10,1 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Vildagliptin/Metformin "AET" er indiceret supplement til diæt og motion for at forbedre glykæmisk kontrol hos voksne med type 2-diabetes mellitus:

* hos patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med metformin hydrochlorid alene.
* hos patienter, som allerede behandles med kombinationen af vildagliptin og metformin hydrochlorid, i form af separate tabletter.
* i kombination med andre lægemidler til behandling af diabetes, herunder insulin, når disse ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol (se også pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgængelige oplysninger om forskellige kombinationer).

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Voksne med normal nyrefunktion (GFR ≥ 90 ml/min)

Doseringen af antihyperglykæmisk behandling med Vildagliptin/Metformin "AET" bør individualiseres på basis af patientens aktuelle regime, effektivitet og tolerabilitet, uden at overskride den maksimalt anbefalede daglige dosis på 100 mg vildagliptin. Behandling med Vildagliptin/Metformin "AET" kan påbegyndes med én tablet på enten 50 mg/850 mg eller 50 mg/1000 mg to gange daglig, givet som en tablet om morgenen og en tablet om aftenen.

* Patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med den maksimalt anbefalede dosis metformin som monoterapi:

Startdosis af Vildagliptin/Metformin "AET" bør gives som 50 mg vildagliptin to gange daglig (i alt 100 mg daglig) samt den dosis metformin, som allerede administreres.

* Patienter, der skifter fra samtidig administration af vildagliptin og metformin som separate tabletter:

Vildagliptin/Metformin "AET" bør initieres med de doser af vildagliptin og metformin, som allerede administreres.

* Patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med en kombination af metformin og et sulfonylurinstof:

Vildagliptin/Metformin "AET" bør gives som 50 mg vildagliptin to gange daglig (i alt 100 mg daglig) sammen med en dosis metformin svarende til den dosis, der allerede administreres. Når Vildagliptin/Metformin "AET" anvendes i kombination med et sulfonylurinstof, kan en lavere dosis sulfonylurinstof overvejes for at nedsætte risikoen for hypoglykæmi.

* Patienter, der er utilstrækkeligt kontrolleret med en kombination af insulin og den maksimalt tolererede dosis metformin:

Vildagliptin/Metformin "AET" bør gives som 50 mg vildagliptin to gange daglig (i alt 100 mg daglig) sammen med en dosis metformin svarende til den dosis, der allerede administreres.

Sikkerheden og virkningen af vildagliptin og metformin som trippelbehandling i kombination med et glitazon er ikke klarlagt.

Særlige populationer

*Ældre patienter (≥ 65 år)*

Da metformin udskilles via nyrerne, og ældre patienter har en tendens til nedsat nyrefunktion, skal ældre patienter, der tager Vildagliptin/Metformin "AET", have overvåget deres nyrefunktion regelmæssigt (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

GFR skal bestemmes, inden behandling med metforminholdige præparater iværksættes og derefter mindst én gang om året. Hos patienter med øget risiko for yderligere progression af nyreinsufficiens og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes oftere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Den maksimale daglige metformindosis skal helst fordeles på 2-3 doser. Faktorer, som kan øge risikoen for laktatacidose (se pkt. 4.4), skal gennemgås, inden påbegyndelse af metforminbehandling overvejes hos patienter med GFR < 60 ml/min.

Hvis der ikke findes en passende styrke af Vildagliptin/Metformin "AET", bør enkeltstofferne anvendes enkeltvist i stedet for fastdosis-kombinationen.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| GFR ml/min | Metformin | Vildagliptin |
| 60-89 | Den maksimale daglige dosis er 3.000 mg Dosisreduktion kan overvejes i forbindelse med tiltagende nedsættelse af nyrefunktionen. | Dosisjustering ikke nødvendig. |
| 45-59 | Den maksimale daglige dosis er 2.000 mg Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis. | Maksimal daglig dosis er 50 mg. |
| 30-44 | Den maksimale daglige dosis er 1.000 mg Startdosen er højst halvdelen af den maksimale dosis. |  |
| <30 | Metformin er kontraindiceret. |  |

*Nedsat leverfunktion*

Vildagliptin/Metformin "AET" bør ikke anvendes til patienter med nedsat leverfunktion, inklusive dem der før behandlingstidspunktet har alanin-aminotransferase (ALAT) eller aspartat-aminotransferase (ASAT) > 3× den øvre normale grænseværdi (ULN) (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.8).

*Pædiatrisk population*

Vildagliptin/Metformin "AET" bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år. Vildagliptin/metformin sikkerhed og virkning hos børn og unge (<18 år) er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

**Administration**

Oral anvendelse.

Indtagelse af Vildagliptin/Metformin "AET" sammen med eller umiddelbart efter mad kan reducere de gastrointestinale symptomer, der sættes i forbindelse med metformin (se også pkt. 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Enhver type af akut metabolisk acidose (såsom laktatacidose, diabetisk ketoacidose)
* Diabetisk præ-koma
* Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min) (se pkt. 4.4).
* Akutte tilstande, der eventuelt kan ændre nyrefunktionen, f.eks.
  + dehydrering
  + svær infektion
  + shock
  + intravaskulær administration af kontraststoffer, der indeholder iod (se pkt. 4.4)
* Akut eller kronisk sygdom, der kan medføre vævshypoksi, f.eks.
  + hjerte- eller åndedrætsinsufficiens
  + nyligt myokardieinfarkt
  + shock
* Nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8)
* Akut alkoholforgiftning, alkoholisme
* Amning (se pkt. 4.6)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Generelt

Vildagliptin/Metformin "AET" er ikke en erstatning for insulin til insulinkrævende patienter og må ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes.

Laktatacidose

Laktatacidose er en meget sjælden, men alvorlig metabolisk komplikation, som oftest indtræder ved akut forværring af nyrefunktionen eller ved kardiopulmonal sygdom eller sepsis. Ved akut forværring af nyrefunktionen akkumuleres metformin, hvilket øger risikoen for laktatacidose.

Patienterne skal informeres om, at i tilfælde af dehydrering (alvorlig diarré eller opkastning, feber eller nedsat væskeindtagelse) skal metforminbehandlingen afbrydes midlertidigt, og at det anbefales, at de kontakter en læge.

Lægemidler, som kan medføre akut nedsættelse af nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og NSAID’er), bør opstartes med forsigtighed hos patienter i behandling med metformin. Andre risikofaktorer for laktatacidose omfatter stort alkoholforbrug, leverinsufficiens, utilstrækkeligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand forbundet med hypoksi samt samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage laktatacidose (se også pkt. 4.3 og 4.4).

Patienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktatacidose. Laktatacidose er kendetegnet ved acidotisk dyspnø, mavesmerter, muskelkramper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. Patienterne skal informeres om at stoppe med at tage metformin og øjeblikkeligt søge lægehjælp ved symptomer, der kan give mistanke om laktatacidose. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet (< 7,35), forhøjet laktatniveau i blodet (> 5 mmol/l) samt øget anion-gap og laktat/pyruvat-ratio.

Administration af iodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administration af iodholdige kontrastmidler kan medføre kontrastinduceret nefropati, resulterende i akkumulation af metformin og en øget risiko for laktatacidose. Behandling med metformin skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for en billeddiagnostisk procedure og først genoptages efter mindst 48 timer, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Nyrefunktion

GFR skal bestemmes inden behandlingsstart og regelmæssigt derefter, se pkt. 4.2. Metformin er kontraindiceret hos patienter med GFR < 30 ml/min, og behandlingen skal afbrydes midlertidigt ved tilstedeværelse af tilstande, der påvirker nyrefunktionen (se pkt. 4.3).

Forsigtighed anbefales ved samtidigt brug af lægemidler, der kan påvirke nyrefunktionen, resultere i signifikant hæmodynamisk ændring, eller hæmme nyretransport og øge systemisk eksponering med metformin (se pkt. 4.5).

Nedsat leverfunktion

Patienter med nedsat leverfunktion bør ikke behandles med Vildagliptin/Metformin "AET", inklusive dem der før behandlingstidspunktet har ALAT eller ASAT > 3x ULN (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.8).

*Monitorering af leverenzymer*

Der er rapporteret sjældne tilfælde af leverdysfunktion med vildagliptin (inklusive hepatitis). I disse tilfælde var patienterne generelt asymptomatiske uden kliniske følgetilstande, og leverfunktionstests (LFTs) blev normale efter behandlingsophør. LFTs skal udføres før initiering af behandling med Vildagliptin/Metformin "AET" for at kende patientens *baseline*-værdi. Leverfunktionen skal monitoreres under behandling med Vildagliptin/Metformin "AET" med 3 måneders interval i det første år og derefter regelmæssigt. Patienter, som udvikler forhøjede transaminaseniveauer, skal monitoreres med en sekundær evaluering af leverfunktionen for at bekræfte resultatet og skal derefter følges med hyppige LFTs, indtil abnormaliteten/-erne er tilbage på normalen. Hvis en øgning i ASAT eller ALAT på 3x ULN eller derover varer ved, anbefales seponering af Vildagliptin/Metformin "AET". Patienter, der udvikler gulsot eller andre symptomer, som tyder på leverdysfunktion, bør ophøre behandling med Vildagliptin/Metformin "AET".

Efter behandlingsophør med Vildagliptin/Metformin "AET" og normalisering af LFT, bør behandling med Vildagliptin/Metformin "AET" ikke genoptages.

Hudsygdomme

Hudlæsioner, herunder blære- og sårdannelse, er rapporteret for vildagliptin på abers ekstremiteter i non-kliniske toksikologi-undersøgelser (se pkt. 5.3). Selvom der ikke er set øget forekomst af hudlæsioner i kliniske forsøg, var der begrænset erfaring med patienter med diabetiske hudkomplikationer. Derudover er der efter markedsføringen rapporteret om bulløse og eksfoliative hudlæsioner. Det anbefales derfor - i overensstemmelse med rutinekontrol af diabetespatienten - at monitorere for hudlæsioner, såsom blære- eller sårdannelse.

Akut pankreatitis

Anvendelse af vildagliptin er blevet forbundet med en risiko for udvikling af akut pankreatitis. Patienter bør informeres om de karakteristiske symptomer ved akut pankreatitis.

Hvis der er mistanke om pankreatitis, bør vildagliptin seponeres. Hvis akut pankreatitis bekræftes, må behandling med vildagliptin ikke genoptages. Forsigtighed skal udvises hos patienter med akut pankreatitis i anamnesen.

Hypoglykæmi

Det er velkendt, at sulfonylurinstoffer forårsager hypoglykæmi. Patienter i behandling med vildagliptin i kombination med et sulfonylurinstof kan være i risiko for at udvikle hypoglykæmi. For at nedsætte risikoen for hypoglykæmi bør en lavere dosis sulfonylurinstof overvejes.

Operation

Behandling med metformin skal afbrydes på tidspunktet for kirurgi under generel, spinal eller epidural anæstesi og må tidligst genoptages 48 timer efter kirurgi eller genoptagelse af oral ernæring og under forudsætning af, at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført nogen formelle interaktionsstudier med vildagliptin/metformin. De følgende udsagn afspejler derfor den tilgængelige information om de individuelle aktive substanser.

Vildagliptin

Vildagliptin har lavt potentiale for interaktioner med samtidigt administrerede lægemidler. Vildagliptin er ikke et cytokrom P (CYP) 450-enzymsubstrat og hæmmer eller inducerer ikke CYP 450-enzymer, og der vil derfor være lav risiko for interaktion med aktive stoffer, som er substrater, hæmmere eller induktorer af disse enzymer.

Resultaterne fra kliniske forsøg udført med de orale antidiabetika, pioglitazon, metformin og glyburid i kombination med vildagliptin har ikke vist nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner hos målpopulationen.

Studier af lægemiddel-lægemiddel interaktioner med digoxin (P-glycoproteinsubstrat) og warfarin (CYP2C9-substrat) hos raske forsøgspersoner har ikke vist nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner efter samtidig administration med vildagliptin.

Der er udført lægemiddel-lægemiddel-interaktionsstudier på raske forsøgspersoner med amlodipin, ramipril, valsartan og simvastatin. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner efter samtidig administration med vildagliptin. Dette er dog ikke fastslået hos målpopulationen.

*Kombination med ACE-hæmmere*

Der kan være en øget risiko for angioødem hos patienter, som samtidig tager ACE-hæmmere (se pkt. 4.8).

Som ved andre orale antidiabetika kan den hypoglykæmiske virkning af vildagliptin mindskes af visse aktive stoffer, herunder thiazider, kortikosteroider, thyroideaprodukter og sympatomimetika.

Metformin

*Kombination anbefales ikke*

*Alkohol*

Alkoholintoksikation er forbundet med en øget risiko for laktatacidose, især i tilfælde af faste, fejlernæring eller leverinsufficiens.

*Iodholdige kontrastmidler*

Behandling med metformin skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for billeddiagnostiske procedurer og først genoptages mindst 48 timer herefter, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

*Kombinationer, der kræver sikkerhedsforanstaltninger*

Visse lægemidler kan påvirke nyrefunktionen negativt, hvilket kan øge risikoen for laktatacidose, f.eks. NSAID’er, herunder selektive cyklooxygenase (COX) II-hæmmere, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister og diuretika, især loop-diuretika. Ved initiering eller brug af sådanne præparater i kombination med metformin skal nyrefunktionen monitoreres tæt.

Glukokortikoider, beta-2-agonister og diuretika har indbygget hyperglykæmisk aktivitet. Patienten skal informeres, og der skal udføres mere hyppig overvågning af blodsukker, især i begyndelsen af behandlingen. Om nødvendigt skal dosis af Vildagliptin/Metformin "AET" eventuelt justeres under samtidig behandling og ved seponering.

ACE-hæmmere (angiotensin converting enzyme hæmmere) kan reducere blodsukkerniveauet. Om nødvendigt skal doseringen af det antihyperglykæmiske lægemiddel justeres under behandling med de andre lægemidler og ved seponering.

Samtidig brug af lægemidler der kan forstyrre nyrernes almindelige tubulære transportsystemer involveret i den renale elimination af metformin (fx organisk kationtransporter-2 [OCT2]/multifarmako og toksin ekstrusion [MATE] hæmmere såsom ranolazin, vandetanib, dolutegravir og cimetidin) kan øge systemisk eksponering for metformin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af vildagliptin/metformin til gravide kvinder. For vildagliptin har dyreforsøg påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser. Dyreforsøg har ikke påvist reproduktionstoksicitet for metformin. De udførte dyreforsøg med vildagliptin og metformin har ikke vist tegn på teratogenicitet, men viste føtotoksicitet ved doser, der også viste maternel toksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Vildagliptin/Metformin "AET" bør ikke anvendes under graviditen.

Amning

Dyreforsøg har påvist udskillelse i mælk af både metformin og vildagliptin. Det er ukendt, om vildagliptin udskilles i human mælk, men metformin udskilles i små mængder i human mælk. På grund af både den potentielle risiko for neonatal hypoglykæmi relateret til metformin og manglen på humane data for vildagliptin, må Vildagliptin/Metformin "AET" ikke anvendes under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der er ikke udført studier vedrørende vildagliptin/metformin virkning på human fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, der oplever svimmelhed som en bivirkning, skal undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Der er ikke foretaget nogen terapeutiske kliniske forsøg med vildagliptin/metformin. Bioækvivalens for vildagliptin/metformin med samtidig administration af vildagliptin og metformin er imidlertid påvist (se pkt. 5.2). De data, der præsenteres her, vedrører samtidig administration af vildagliptin og metformin, hvor vildagliptin er tillægsbehandling til metformin. Der har ikke været foretaget studier af metformin som tillægsbehandling til vildagliptin.

Oversigt over bivirkningsprofilen

De fleste bivirkninger var milde og forbigående og krævede ikke afbrydelser af behandlingen. Der blev ikke fundet nogen forbindelse mellem bivirkninger og alder, etnicitet, eksponeringsvarighed eller daglig dosis.

Der er rapporteret sjældne tilfælde af leverdysfunktion (inklusive hepatitis) med vildagliptin. I disse tilfælde var patienterne generelt asymptomatiske uden kliniske følgetilstande og leverfunktionstest blev normal efter ophør med behandlingen. I data fra kontrollerede monoterapi- og tillægsbehandlingsstudier i op til 24-ugers varighed var incidensen af ALAT- eller ASAT-forhøjelser > 3x ULN (klassificeret som til stede ved mindst 2 fortløbende målinger eller ved det sidste behandlingsbesøg) var 0,2 % for vildagliptin 50 mg en gang daglig, 0,3 % for vildagliptin 50 mg to gange daglig og 0,2 % for alle sammenligningsstofferne. Disse transaminaseforhøjelser var generelt asymptomatiske, ikke-progredierende og ikke associeret med kolestase eller gulsot.

Sjældne tilfælde af angioødem er rapporteret med vildagliptin med en frekvens, der svarer til kontrolgruppens. En større andel af tilfælde blev rapporteret, når vildagliptin blev administreret i kombination med en ACE-hæmmer. De fleste hændelser var milde og forsvandt ved fortsat vildagliptin-behandling.

Skematisk oversigt over bivirkninger

De bivirkninger, der blev rapporteret hos patienter, der fik vildagliptin som monoterapi og tillægsbehandling i dobbeltblindede studier, er opført nedenfor efter organsystemklasse og absolut hyppighed. De bivirkninger, der er anført i tabel 5, er baseret på oplysninger, der er til rådighed i det produktresume for metformin, der er tilgængeligt i EU. Hyppigheden defineres som meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 1. Bivirkninger, der blev rapporteret hos patienter, der fik vildagliptin 100 mg daglig som tillægsbehandling til metformin, sammenlignet med placebo plus metformin i dobbeltblindede studier (N=208)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Metabolisme og ernæring** | |
| Almindelig | Hypoglykæmi |
| **Nervesystemet** | |
| Almindelig | Tremor |
| Almindelig | Hovedpine |
| Almindelig | Svimmelhed |
| Ikke almindelig | Træthed |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Almindelig | Kvalme |

*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

I kontrollerede kliniske forsøg med kombinationen af vildagliptin 100 mg daglig plus metformin blev der ikke rapporteret nogen udtræden på grund af bivirkninger hverken i gruppen, der blev behandlet med vildagliptin 100 mg daglig plus metformin, eller i gruppen, der blev behandlet med placebo plus metformin.

I kliniske forsøg var hyppigheden af hypoglykæmi almindelig hos patienter, der fik vildagliptin kombineret med metformin (1 %), og ikke almindelig hos patienter, som fik placebo + metformin (0,4 %). Ingen alvorlige hypoglykæmihændelser blev rapporteret i vildagliptin-armene.

I kliniske forsøg ændrede vægten sig ikke fra *baseline*, når vildagliptin 100 mg daglig blev tilføjet metformin (+0,2 kg og -1,0 kg for henholdsvis vildagliptin og placebo).

Kliniske forsøg af op til over 2 års varighed viste ingen yderligere sikkerhedssignaler eller uforudsete risici, når vildagliptin blev føjet til metformin.

*Kombination med et sulfonylurinstof*

**Tabel 2. Bivirkninger, der blev rapporteret hos patienter, der fik vildagliptin 50 mg to gange daglig i kombination med metformin og et sulfonylurinstof (N=157)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Metabolisme og ernæring** | |
| Almindelig | Hypoglykæmi |
| **Nervesystemet** | |
| Almindelig | Svimmelhed, tremor |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Almindelig | Hyperhidrose |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | |
| Almindelig | Asteni |

*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

Der blev ikke rapporteret om seponering grundet bivirkninger i vildagliptin + metformin + glimepirid-behandlingsgruppen versus 0,6 % i placebo + metformin + glimepirid-behandlingsgruppen.

Hyppigheden af hypoglykæmi var almindelig i begge behandlingsgrupper (5,1 % i vildagliptin + metformin + glimepirid-gruppen versus 1,9 % i placebo + metformin + glimepirid-gruppen). Et alvorligt hypoglykæmisk tilfælde blev rapporteret i vildagliptin-gruppen.

Ved afslutningen af studiet var virkningen på gennemsnits-kropsvægten neutral (+0,6 kg i vildagliptin-gruppen og -0,1 kg i placebo-gruppen).

*Kombination med insulin*

**Tabel 3. Bivirkninger, der blev rapporteret hos patienter, der fik vildagliptin 100 mg daglig i kombination med insulin (med eller uden metformin) i dobbeltblindede studier (N=371)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Metabolisme og ernæring** | |
| Almindelig | Nedsat blodsukker |
| **Nervesystemet** | |
| Almindelig | Hovedpine, kulderystelser |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Almindelig | Kvalme, gastroøsofageal reflukssygdom |
| Ikke almindelig | Diarré, flatulens |

*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

I kontrollerede kliniske studier med vildagliptin 50 mg to gange daglig i kombination med insulin, med eller uden samtidig administration af metformin, var den samlede seponeringshyppighed grundet bivirkninger 0,3 % i vildagliptin-gruppen og 0 i placebo-gruppen.

Hyppigheden af hypoglykæmi var ens i de 2 behandlingsgrupper (14,0 % i vildagliptin-gruppen *versus* 16,4 % i placebo-gruppen). To patienter i vildagliptin-gruppen rapporterede om alvorlige hypoglykæmiske tilfælde og 6 patienter i placebo-gruppen.

Ved afslutningen af studiet var virkningen på gennemsnits-kropsvægten neutral (+0,6 kg i forhold til baselinei vildagliptin-gruppen og ingen vægtændring i placebo-gruppen).

Yderligere oplysninger om de enkelte aktive stoffer i den faste kombination

*Vildagliptin*

**Tabel 4. Bivirkninger rapporteret hos patienter, der fik vildagliptin 100 mg som monoterapi i dobbeltblindede studier (N=1855)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | |
| Meget sjælden | Øvre luftvejsinfektioner |
| Meget sjælden | Næsesvælgrumskatar |
| **Metabolisme og ernæring** | |
| Ikke almindelig | Hypoglykæmi |
| **Nervesystemet** | |
| Almindelig | Svimmelhed |
| Ikke almindelig | Hovedpine |
| **Vaskulære sygdomme** | |
| Ikke almindelig | Perifere ødemer |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Ikke almindelig | Obstipation |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | |
| Ikke almindelig | Artralgi |

*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

Den samlede hyppighed af udtræden af kontrollerede monoterapiforsøg på grund af bivirkninger var ikke større for de patienter, der fik behandling med vildagliptin-doser på 100 mg daglig (0,3 %) end for de patienter, der fik placebo (0,6 %) eller sammenligningsstoffer (0,5 %).

I sammenlignende kontrollerede monoterapistudier var hypoglykæmi ikke almindelig, rapporteret hos 0,4 % (7 ud af 1.855) af de patienter, som blev behandlet med vildagliptin 100 mg daglig, sammenlignet med 0,2 % (2 ud af 1.082) af patienterne i de grupper, der blev behandlet med et aktivt sammenligningsstof eller placebo, og der blev ikke rapporteret nogen alvorlige eller svære bivirkninger.

I kliniske forsøg ændrede vægten sig ikke fra *baseline*, når vildagliptin 100 mg daglig blev administreret som monoterapi (-0,3 kg og -1,3 kg for henholdsvis vildagliptin og placebo).

Kliniske forsøg af op til 2 års varighed viste ingen yderligere sikkerhedssignaler eller uforudsete risici med vildaglitptin monoterapi.

*Metformin*

**Tabel 5. Bivirkninger for metforminkomponenten**

|  |  |
| --- | --- |
| **Metabolisme og ernæring** | |
| Meget sjælden | Reduktion af vitamin B12-absorption og laktatacidose\* |
| **Nervesystemet** | |
| Almindelig | Metallisk smag |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Meget almindelig | Kvalme, opkastning, diare, mavesmerter og appetitløshed |
| **Lever og galdeveje** | |
| Meget sjælden | Unormale værdier ved leverfunktionstests eller hepatitis\*\* |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Meget sjælden | Hudreaktioner som erytem, pruritus og urticaria |
| \*En reduktion af vitamin B12-absorption med reduktion af serumniveauer er observeret meget sjældent hos patienter, der blev behandlet i længere tid med metformin. Hensyntagen til en sådan ætiologi anbefales, hvis en patient udviser megaloblastisk anæmi.  \*\*Isolerede tilfælde af unormale værdier ved leverfunktionstests eller hepatitis, der afhjælpes ved seponering af metformin, er rapporteret. | |

Gastrointestinale bivirkninger opstår oftest i begyndelsen af behandlingen og ophører spontant i de fleste tilfælde. For at undgå dem anbefales det, at metformin tages i 2 daglige doser under eller efter måltid. En langsom stigning i dosis kan også forbedre den gastrointestinale tolerabilitet.

Post-marketing erfaring

**Tabel 6. Bivirkninger fra post-marketing**

|  |  |
| --- | --- |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Ikke kendt | Pankreatitis |
| **Lever og galdeveje** | |
| Ikke kendt | Hepatitis (reversibel ved seponering af lægemidlet)  Unormale leverfunktionsværdier (reversibel ved seponering af lægemidlet) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | |
| Ikke kendt | Myalgi |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Ikke kendt | Urticaria  Eksfoliative og bulløse hudlæsioner, herunder bulløs pemfigoid |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der findes ingen data vedrørende overdosering af vildagliptin/metformin.

Vildagliptin

Data vedrørende overdosering af vildagliptin er begrænsede.

*Symptomer*

Oplysningerne om de sandsynlige symptomer på overdosering med vildagliptin er taget fra et studie af tolerabilitet af stigende doser hos raske forsøgspersoner, som fik vildagliptin i 10 dage. Ved 400 mg var der tre tilfælde af muskelsmerter, et enkelt tilfælde af mild og forbigående paræstesi, feber, ødem og en forbigående stigning i lipaseniveauerne. Ved 600 mg oplevede en forsøgsperson ødem i hænder og fødder og en stigning i kretininfosfokinase (CPK), ASAT,

C-reaktivt protein (CRP) og myoglobin-niveauer. Tre andre forsøgspersoner oplevede ødem i fødderne med paræstesi i to tilfælde. Alle symptomer og laboratorieabnormaliteter blev afhjulpet uden behandling efter seponering af forsøgsmedicinen.

Metformin

En stor overdosis metformin (eller samtidig eksisterende risiko for laktatacidose) kan medføre laktatacidose, der er et akut medicinsk tilfælde og skal behandles på hospitalet.

*Behandling*

Den mest effektive metode til at fjerne metformin er hæmodialyse. Vildagliptin kan imidlertid ikke fjernes via hæmodialyse, selv om hydrolysens hovedmetabolit (LAY 151) kan fjernes ved hæmodialyse. Der anbefales støttende behandling.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til diabetes, kombinationer af orale lægemidler til reduktion af blodsukkeret, ATC-kode: A10BD08.

Virkningsmekanisme

Vildagliptin/Metformin "AET" kombinerer to antihyperglykæmiske midler med komplementære virkningsmekanismer for at forbedre den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes: vildagliptin, der tilhører klassen af ø-celle-forstærkere, og metformin-hydrochlorid, der tilhører klassen af biguanider.

Vildagliptin, der tilhører klassen af ø-celle-forstærkere, er en potent og selektiv dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)-hæmmer. Metformin virker primært ved at reducere den endogene glucoseproduktion i leveren.

Farmakodynamisk virkning

*Vildagliptin*

Vildagliptin virker primært ved at hæmme DPP-4, det enzym, der er ansvarligt for nedbrydningen af inkretin-hormonerne GLP-1 (glucagonlignende peptid 1) og GIP (glucoseafhængigt insulinotropt polypeptid).

Administration af vildagliptin medfører en hurtig og fuldstændig hæmning af DPP-4-aktiviteten, hvilket medfører øget fastende og postprandiale endogene værdier for inkretinhormonerne GLP-1 og GIP.

Ved at øge de endogene niveauer af disse inkretinhormoner øger vildagliptin betacellernes følsomhed over for glucose, og dermed forbedres den glucoseafhængige insulinsekretion. Behandling med vildagliptin 50-100 mg daglig til patienter med type 2-diabetes forbedrede signifikant markørerne for betacellefunktionen, herunder HOMA-b (Homeostasis Model Assessment–b), proinsulin-insulin- ratioen og målinger af betacellerespons fra den hyppigt afprøvede måltidstolerancetest. Hos personer uden diabetes (normal glykæmi) stimulerer vildagliptin ikke insulinsekretionen eller reducerer glucoseniveauerne.

Vildagliptin forbedrer alfacellernes følsomhed over for glucose ved at øge de endogene

GLP-1- niveauer, og det resulterer i mere glucosepassende glucagonsekretion.

Den større øgning af insulin/glucagon-ratioen under hyperglykæmi på grund af forhøjede inkretinhormonniveauer bevirker, at der sker et fald i fastende og postprandial glucoseproduktion i leveren, hvilket fører til nedsat glykæmi.

Den kendte virkning at forhøjede GLP-1-niveauer forsinker ventrikeltømningen blev ikke observeret med vildagliptin-behandling.

*Metformin*

Metformin er et biguanid med antihyperglykæmiske virkninger, der sænker både det basale og postprandiale blodsukker. Det stimulerer ikke insulinsekretionen og fremkalder derfor ikke hypoglykæmi eller forhøjet vægtøgning.

Metformin kan udøve den glucosesænkende effekt via tre mekanismer:

* ved reduktion af glucoseproduktionen i leveren gennem hæmning af glukoneogenesen og glykogenolysen;
* i musklerne ved i beskeden grad at øge insulinfølsomheden og derved forbedre den perifere glucoseoptagelse og -udnyttelse;
* ved at forsinke glucoseabsorption i tarmsystemet.

Metformin stimulerer den intracellulære glykogensyntese ved at virke på glykogensyntase og øger transportkapaciteten for specifikke typer membran-glucosetransportører (GLUT-1 og GLUT-4).

Hos mennesker har metformin, uafhængigt af stoffets virkning på glykæmi, en gunstig virkning på lipidmetabolismen. Dette er påvist ved terapeutiske doser i kontrollerede, mellemlange eller langsigtede kliniske studier: metformin reducerer serum-niveauer af total kolesterol, LDL-kolesterol og triglycerider.

Det prospektive, randomiserede studie UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) har fastslået den langsigtede fordel ved intensiv styring af blodsukker ved type 2-diabetes. Analyse af resultaterne for overvægtige patienter, der blev behandlet med metformin, efter at diæt alene havde slået fejl, viste:

* en signifikant reduktion i den absolutte risiko for diabetesrelaterede komplikationer i metformin-gruppen (29,8 hændelser/1.000 patientår) i forhold til diæt alene (43,3 hændelser/1.000 patientår), p=0,0023, og i forhold til grupperne med kombineret sulfonylurinstof- og insulin-monoterapi (40,1 hændelser/1.000 patientår), p=0,0034;
* en signifikant reduktion i den absolutte risiko for diabetesrelateret dødelighed; metformin 7,5 hændelser/1.000 patientår, diæt alene 12,7 hændelser/1.000 patientår, p=0,017;
* en signifikant reduktion i den absolutte risiko for generel dødelighed; metformin 13,5 hændelser/1.000 patientår i forhold til diæt alene 20,6 hændelser/1.000 patientår (p=0,011) og i forhold til de kombinerede sulfonylurinstof- og insulin-monoterapigrupper 18,9 hændelser/1.000 patientår (p=0,021);
* en signifikant reduktion i den absolutte risiko for myokardieinfarkt: metformin 11 hændelser/1.000 patientår, diæt alene 18 hændelser/1.000 patientår, (p=0,01).

Klinisk virkning og sikkerhed

Når vildagliptin blev administreret til patienter, hvis glykæmiske kontrol ikke var tilfredsstillende trods behandling med metformin monoterapi, forekom der yderligere statistisk signifikante middelreduktioner i HbA1c efter 6 måneders behandling sammenlignet med placebo (der var en forskel mellem grupperne på -0,7 % til -1,1 % for vildagliptin ved henholdsvis 50 mg og 100 mg). Andelen af patienter, der opnåede en reduktion i HbA1c på ≥ 0,7 % fra *baseline*, var statistisk signifikant højere i gruppen, der fik vildagliptin og metformin (henholdsvis 46 % og 60 %) i forhold til gruppen, der fik metformin plus placebo (20 %).

I et 24-ugers forsøg blev vildagliptin (50 mg to gange daglig) sammenlignet med pioglitazon (30 mg én gang daglig) hos patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret med metformin (gennemsnitlig daglig dosis: 2020 mg). Middelreduktionen fra *baseline* HbA1c på 8,4 % var -0,9 % med vildagliptin lagt til metformin og -1,0 % med pioglitazon lagt til metformin. Der blev observeret en gennemsnitlig vægtøgning på +1,9 kg hos patienter, der fik pioglitazon lagt til metformin sammenlignet med +0,3 kg hos dem, der fik vildagliptin lagt til metformin.

I et klinisk forsøg af 2 års varighed blev vildagliptin (50 mg to gange daglig) sammenlignet med glimepirid (op til 6 mg daglig – gennemsnitlig dosis ved 2 år: 4,6 mg) hos patienter behandlet med metformin (gennemsnitlig daglig dosis: 1894 mg). Efter 1 år var middelreduktionen i HbA1c -0,4 % med vildagliptin føjet til metformin, og -0,5 % med glimepirid føjet til metformin fra en middel- *baseline* HbA1c på 7,3 %. Ændringer i kropsvægt med vildagliptin var -0,2 kg mod +1,6 kg med glimepirid. Forekomsten af hypoglykæmi var signifikant lavere i vildagliptin-gruppen (1,7 %) end i glimepirid-gruppen (16,2 %). Ved forsøgets afslutning (2 år) var HbA1c sammenlignelig med *baseline*-værdier i begge behandlingsgrupper og ændringerne i kropsvægt og hypoglykæmi blev opretholdt.

I et 52-ugers studie blev vildagliptin (50 mg to gange daglig) sammenlignet med gliclazid (gennemsnitlig daglig dosis 229,5 mg) hos patienter, som var utilstrækkeligt kontrolleret med metformin (metformin-*baseline*-dosis 1.928 mg/daglig). Efter 1 år var middelreduktionen i HbA1c -0,81 % med vildagliptin i kombination med metformin (gennemsnitlig *baseline*-HbA1c 8,4 %) og -0,85 % med gliclazid i kombination med metformin (gennemsnitlig *baseline*-HbA1c 8,5 %); statistisk non-inferioritet blev opnået (95 % CI -0,11-0,20). Ændring i kropsvægt med vildagliptin var +0,1 kg sammenlignet med en vægtforøgelse på +1,4 kg med gliclazid.

Et 24-ugers studie evaluerede virkningen af fast-dosiskombinationen af vildagliptin og metformin (gradvist titreret til en dosis på 50 mg/500 mg to gange daglig eller 50 mg/1.000 mg to gange daglig) som initialbehandling hos lægemiddel-naive patienter. Vildagliptin/metformin 50 mg/1.000 mg to gange daglig reducerede HbA1c med -1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg to gange daglig med -1,61 %, metformin 1.000 mg to gange daglig med -1,36 % og vildagliptin 50 mg to gange daglig med -1,09 % i forhold til en gennemsnitlig *baseline*-HbA1c på 8,6 %. Reduktionen i HbA1c observeret hos patienter med en *baseline*-HbA1c på ≥10,0 % var større.

Et 24-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie med 318 patienter evaluerede virkningen og sikkerheden af vildagliptin (50 mg to gange daglig) i kombination med metformin (≥1500 mg daglig) og glimepirid (≥4 mg daglig). Vildagliptin i kombination med metformin og glimepirid reducerede HbA1c signifikant sammenlignet med placebo. Den gennemsnitlige placebo- korrigerede reduktion i HbA1c i forhold til middel-*baseline* på 8,8 % var -0,76 %.

Et fem års randomiseret, dobbeltblindet multicenter-studie (VERIFY) hos patienter med type 2-diabetes blev udført til at evaluere effekten af en tidlig kombinationsbehandling med vildagliptin og metformin (N = 998), sammenlignet med initial metformin monoterapi standardbehandling, efterfulgt af kombinationsbehandling med vildagliptin

(sekvensbehandlingsgruppe) (N = 1003), hos nydiagnosticerede patienter med type 2-diabetes. Kombinationsbehandlingen med vildagliptin 50 mg to gange daglig plus metformin, resulterede i statistisk og klinisk signifikant relativ reduktion af risiko for ”tid til bekræftet initial behandlingssvigt” (HbA1c værdi ≥7 %) mod metformin monoterapi hos behandlingsnaive patienter med type 2-diabetes, gennem varigheden af dette 5 års studie (HR [95 % CI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p<0,001). Forekomsten af initial behandlingssvigt (HbA1c værdi ≥7 %) var 429 (43,6 %) patienter i gruppen med kombinationsbehandling og 614 (62,1 %) patienter i gruppen med sekvensbehandling.

Et 24-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie med 449 patienter evaluerede virkningen og sikkerheden af vildagliptin (50 mg to gange daglig) i kombination med en stabil dosis af basal eller blandet insulin (gennemsnitlig daglig dosis på 41 enheder), med samtidig administration af metformin (N=276) eller uden samtidig administration af metformin (N=173). Vildagliptin i kombination med insulin nedsatte HbA1c signifikant sammenlignet med placebo. I den samlede population var den gennemsnitlige placebo-korrigerede reduktion i HbA1c i forhold til middel-*baseline* på 8,8 % -0,72 %. I undergrupperne, som blev behandlet med insulin med eller uden samtidig administration af metformin, var den gennemsnitlige placebo-korrigerede reduktion i HbA1c henholdsvis -0,63 % og -0,84 %. Hyppigheden af hypoglykæmi i den samlede population var 8,4 % og 7,2 % i henholdsvis vildagliptin- og placebo-gruppen. Patienter, der fik vildagliptin, oplevede ingen vægtøgning (+0,2 kg), mens de patienter, der fik placebo, oplevede en vægtreduktion (-0,7 kg).

I et andet 24-ugers studie med patienter med mere avanceret type 2-diabetes, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med insulin (hurtigt- og langtids-virkende, gennemsnitlig insulindosis på 80 IE/dag), var den gennemsnitlige reduktion i HbA1c, når vildagliptin (50 mg to gange daglig) blev føjet til insulin, statistisk signifikant større end med placebo plus insulin (0,5 % *versus* 0,2 %).

Hyppigheden af hypoglykæmi var lavere i vildagliptin-gruppen end i placebo-gruppen (22,9 % *versus* 29,6 %).

*Kardiovaskulær risiko*

En metaanalyse af uafhængige og prospektivt bekræftede kardiovaskulære hændelser fra 37 kliniske fase III og IV monoterapi- og kombinationsbehandlingsstudier af en varighed på op til mere end 2 år (gennemsnitlig eksponering var 50 uger for vildagliptin og 49 uger for komparatorer) blev udført og viste, at vildagliptin-behandling ikke var forbundet med en øget kardiovaskulær risiko i forhold til komparatorer. Det sammensatte endepunkt for bekræftede alvorlige kardiovaskulære bivirkninger [*Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE)], herunder akut myokardieinfarkt, slagtilfælde eller kardiovaskulær død var sammenligneligt for vildagliptin *versus* kombinerede aktive og placebo-komparatorer [Mantel-Haenszel risiko-ratio (M-H RR) 0,82 (95% CI 0,61-1,11)].-MACE forekom hos 83 ud af 9.599 (0,86%) patienter behandlet med vildagliptin og hos 85 ud af 7.102 (1,20%) patienter behandlet med komparatorer. En vurdering af hver enkelt MACE komponent viste ingen øget risiko (ens M-H RR). Bekræftet hjertesvigtshændelser, defineret som hjertesvigt med behov for hospitalsindlæggelse eller nye tilfælde af hjertesvigt, blev rapporteret for 41 (0,43%) patienter behandlet med vildagliptin og for 32 (0,45%) patienter behandlet med komparatorer med en M-H RR på 1,08 (95% CI 0,68-1,70).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med vildagliptin i kombination med metformin i alle undergrupper af den pædiatriske population med type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Vildagliptin/metformin

*Absorption*

Bioækvivalens er påvist mellem vildagliptin/metformin ved tre dosisstyrker (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg og 50 mg/1000 mg) i forhold til fri kombination af vildagliptin- og metforminhydrochloridtabletter ved de tilsvarende doser.

Mad påvirker ikke absorptionsomfang og -hastighed for vildagliptin fra vildagliptin/metformin. Absorptionshastighed og -omfang for metformin fra vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg blev reduceret ved indgivelse med mad, som er afspejlet af en reduktion i Cmax på 26 %, AUC på 7 % og forsinket Tmax (2,0 til 4,0 t).

Følgende udsagn afspejler de farmakokinetiske egenskaber for de enkelte aktive stoffer i Vildagliptin/Metformin "AET".

Vildagliptin

*Absorption*

Efter oral administration hos fastende absorberes vildagliptin hurtigt med maksimale plasmakoncentrationer ved 1,7 timer. Mad forsinker tiden til maksimal plasmakoncentration en anelse til 2,5 timer, men ændrer ikke den samlede eksponering (AUC). Administration af vildagliptin sammen med mad resulterede i et fald i Cmax (19 %) sammenlignet med dosering i den fastende tilstand.

Ændringens størrelse er dog ikke klinisk signifikant, så vildagliptin kan gives med eller uden mad. Den absolutte biotilgængelighed er 85 %.

*Fordeling*

Vildagliptins plasmaproteinbinding er lav (9,3 %), og vildagliptin fordeles ligeligt mellem plasma og erytrocytter. Vildagliptins gennemsnitlige fordelingsvolumen ved steady state efter intravenøs administration (Vss) er 71 liter, hvilket indikerer ekstravaskulær fordeling.

*Biotransformation*

Metabolisering er den vigtigste eliminationsvej for vildagliptin hos mennesker, idet den redegør for 69 % af dosis. Hovedmetabolitten (LAY 151), som er farmakologisk inaktiv og hydrolyseproduktet af cyanodelen, gør rede for 57 % af dosis, efterfulgt af amidhydrolyse­produktet (4 % af dosis). DPP-4 bidrager delvist til hydrolysen af vildagliptin på basis af et *in vivo*-studie af rotter med DPP-4-mangel. Vildagliptin metaboliseres ikke af CYP 450-enzymer i målbart omfang. Derfor forventes den metaboliske clearance for vildagliptin ikke at blive påvirket af samtidig administration af præparater, der er CYP 450-hæmmere og/eller -induktorer. *In vitro*-studier har vist, at vildagliptin ikke hæmmer/inducerer CYP 450-enzymer. Derfor vil vildagliptin sandsynligvis ikke påvirke den metaboliske clearance af samtidigt administrerede præparater, som metaboliseres af CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 3A4/5.

*Elimination*

Efter oral administration af [14C] vildagliptin blev ca. 85 % af dosis udskilt i urinen, og 15 % af dosis genfindes i fæces. Renal udskillelse af uændret vildagliptin udgjorde 23 % af dosis efter oral administration. Efter intravenøs administration til raske forsøgspersoner er den totale plasma- og renale clearance af vildagliptin henholdsvis 41 og 13 l/t. Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid efter intravenøs administration er ca. 2 timer. Eliminationshalveringstiden efter oral administration er ca. 3 timer.

*Linearitet/non-linearitet*

Cmax for vildagliptin og arealet under plasmakoncentrations- mod tidskurven (AUC) steg omtrent dosisproportionalt over det terapeutiske dosisinterval.

*Karakteristika hos patienterne*

*Køn*: Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i vildagliptins farmakokinetik hos mandlige og kvindelige forsøgspersoner inden for et bredt interval af alder og BMI. Vildagliptins DPP-4-hæmning er ikke afhængig af køn.

*Alder*: Hos raske ældre forsøgspersoner (≥ 70 år) steg den samlede eksponering for vildagliptin (100 mg en gang daglig) med 32 %, og den maksimale plasmakoncentration steg med 18 % sammenlignet med unge raske forsøgspersoner (18-40 år). Disse ændringer betragtes dog ikke som klinisk relevante. Vildagliptins DPP-4-hæmning er ikke afhængig af alder.

*Leverinsufficiens*: Hos forsøgspersoner med let, moderat eller stærkt nedsat leverfunktion (Child-Pugh-A-C) var der ingen klinisk signifikante forandringer (maksimalt ~30%) i eksponeringen af vildagliptin.

*Nedsat nyrefunktion*: Hos forsøgspersoner med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion var den systemiske eksponering for vildagliptin øget (Cmax 8-66 %, AUC 32-134 %), og den totale body-clearance var reduceret sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion.

*Etnisk gruppe*: Begrænsede data antyder, at race ikke har nogen større betydning for vildagliptins farmakokinetik.

Metformin

*Absorption*

Efter en oral dosis metformin nås den maksimale plasmakoncentration Cmax efter ca. 2,5 time. Absolut biotilgængelighed for en 500 mg metformin-tablet er ca. 50-60 % hos raske forsøgspersoner. Efter en oral dosis var den ikke-absorberede fraktion, der blev genfundet i fæces, 20-30 %.

Efter oral administration er metformins absorption mætbar og ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken for metformins absorption er ikke-lineær. Ved de normale metformindoser og doseringsplaner nås steady-state plasmakoncentrationer inden for 24-48 timer og er generelt mindre end 1 µg/ml. I kontrollerede kliniske forsøg oversteg de maksimale metformin plasmaværdier (Cmax) ikke 4 µg/ml, selv ikke ved maksimumdoser.

Mad forsinker og reducerer omfanget af absorptionen af metformin en smule. Efter administration af en dosis på 850 mg var den maksimale plasmakoncentration 40 % lavere, AUC blev reduceret med 25 % og tiden til maksimal plasmakoncentration blev forøget med 35 minutter. Den kliniske relevans af denne reduktion er ukendt.

*Fordeling*

Plasmaproteinbindingen er forsvindende lille. Metformin opdeles i erytrocytter. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen (Vd) varierede mellem 63-276 liter.

*Biotransformation*

Metformin udskilles uændret i urinen. Ingen metabolitter er identificeret hos mennesker.

*Elimination*

Metformin udskilles gennem nyrerne. Renal clearance af metformin er > 400 ml/min., hvilket er tegn på at metformin elimineres ved glomerular filtrering og tubulær sekretion. Efter en oral dosis er den tilsyneladende terminale elimineringstid ca. 6,5 timer. Når nyrefunktionen er svækket, reduceres den renale clearance i forhold til kreatinins, og således forlænges elimineringstiden, hvilket medfører forøgede metforminniveauer i plasma.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Dyreforsøg af indtil 13 ugers varighed er gennemført med de kombinerede stoffer i Vildagliptin/Metformin "AET". Der blev ikke identificeret nye typer toksicitet i forbindelse med kombinationen. Følgende data er resultater fra studier, der er udført med vildagliptin eller metformin hver for sig.

Vildagliptin

Der blev observeret intrakardielle impulsledningsforsinkelser hos hunde med en NOEL (No Observed Effect Level) på 15 mg/kg (7 gange human eksponering baseret på Cmax).

Der blev observeret akkumulering af skummende alveolære makrofager i lungerne hos rotter og mus. Dosis uden effekt hos rotter var 25 mg/kg (5 gange den humane eksponering baseret på AUC) og hos mus 750 mg/kg (142 gange den humane eksponering).

Der blev observeret gastrointestinale symptomer, især løs afføring, slimet afføring og ved højere doser blodig afføring hos hunde. Der blev ikke fastslået et niveau for NOEL.

Vildagliptin var ikke mutagent i konventionelle *in vitro*- og *in vivo*-test for genotoksicitet.

Et studie af fertilitet og tidlig fosterudvikling hos rotter viste ingen dokumentation for nedsat fertilitet, nedsat reproduktionsevne eller forsinket tidlig fosterudvikling på grund af vildagliptin. Den embryo-føtale toksicitet blev evalueret hos rotter og kaniner. Der blev observeret en øget incidens af bølgede ribben hos rotter i forbindelse med reducerede maternelle legemsvægtparametre med en NOEL på 75 mg/kg (10 gange human eksponering). Hos kaniner blev der kun bemærket øget føtal vægt og skeletvariationer, som kunne tyde på forsinket udvikling, i forbindelse med svær maternel toksicitet med en no-effect dose på 50 mg/kg (9 gange human eksponering). Der blev udført et præ- og postnatalt udviklingsstudie på rotter. Der blev kun observeret fund i forbindelse med maternel toksicitet ved ≥ 150 mg/kg, og de omfattede et forbigående fald i legemsvægten og nedsat motorisk aktivitet i F1-generationen.

Der blev udført et to-årigt karcinogenicitetsstudie med rotter ved orale doser på op til 900 mg/kg (ca. 200 gange human eksponering ved den maksimale anbefalede dosis). Der blev ikke observeret nogen stigninger i tumorincidensen, som kunne henføres til vildagliptin. Der blev udført endnu et toårigt karcinogenicitetsstudie med mus med orale doser på op til 1000 mg/kg. Der blev observeret en stigning i incidensen af mammært adenokarcinom og hæmangiosarkom med en NOEL på henholdsvis 500 mg/kg (59 gange den humane eksponering) og 100 mg/kg (16 gange den humane eksponering).

Den øgede incidens af disse tumorer hos mus anses ikke for at udgøre en signifikant risiko for mennesker på grund af vildagliptins og dets hovedmetabolits manglende genotoksicitet, forekomsten af tumorer hos kun én art og de høje systemiske eksponeringsratioer, som tumorerne blev observeret ved.

I et 13-ugers toksikologistudie på cynomolgusaber er der registreret hudlæsioner ved doser

≥ 5 mg/kg daglig. De var konsekvent lokaliseret på ekstremiteterne (hænder, fødder, ører og hale). Ved 5 mg/kg daglig (omtrent svarende til human AUC-eksponering ved en dosis på 100 mg), blev der kun observeret vabler. De var reversible på trods af fortsat behandling og var ikke associeret med histopatologiske abnormiteter. Der blev observeret flagende og afskallende hud, sårskorper og halesår med korrelerende histopatologiske forandringer ved doser ≥ 20 mg/kg daglig (omtrent 3 gange den humane AUC-eksponering ved dosis på 100 mg). Der blev observeret nekrotiske læsioner på halen ved ≥ 80 mg/kg daglig. Hudlæsionerne var ikke reversible hos aber, som blev behandlet med 160 mg/kg daglig i en 4-ugers restitutionsperiode.

Metformin

Prækliniske data vedrørende metformin viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktionstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Cellulose, mikrokrystallinsk

Copovidon K 25

Crospovidon (type B)

Hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Macrogol/PEG 8000 (E1521)

Talcum (E553b)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/Aluminium-blister (OPA/ALU/PVC)

Pakningsstørrelser: 10, 30, 60, 120, 180 og 360 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller tabletstyrker er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG)

Van-der-Smissen-Straße 1

22767 Hamburg

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

50 mg/850 mg: 57931

50 mg/1000 mg: 57932

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

23. november 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

2. februar 2023