SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vildagliptine/Metformine HCL Amarox 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Vildagliptine/Metformine HCL Amarox 50 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Vildagliptine/Metformine HCL Amarox 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg vildagliptine en 850 mg metforminehydrochloride (dit komt overeen met 663 mg metformine).

Vildagliptine/Metformine HCL Amarox 50 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg vildagliptine en 1000 mg metforminehydrochloride (dit komt overeen met 780 mg metformine).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Vildagliptine/Metformine HCL Amarox 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Lichtroze tot roze, ovaalvormige, biconvexe, filmomhulde tabletten met afgeschuinde randen, met afmetingen van ca. 21,1 mm x 8,3 mm, bedrukt met "V16" aan de ene kant en "H" aan de andere kant.

Vildagliptine/Metformine HCL Amarox 50 mg/1000 mg filmomhulde tabletten
Witte tot gebroken witte, ovaalvormige, biconvexe, filmomhulde tabletten met afgeschuinde randen, met afmetingen van ca. 21,5 mm x 9,4 mm, bedrukt met "V17" aan de ene kant en "H" aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vildagliptine/Metformine HCL Amarox is geïndiceerd als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging om de glykemische controle te verbeteren bij volwassenen met diabetes mellitus type 2:

- bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn met alleen metforminehydrochloride.
- bij patiënten die al worden behandeld met de combinatie van vildagliptine en metforminehydrochloride, als aparte tabletten.
- in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes, waaronder insuline, wanneer deze onvoldoende glykemische controle geven (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1 voor de beschikbare gegevens over verschillende combinaties).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen met een normale nierfunctie (GFR ≥90 ml/min)
De dosis van de antihyperglykemische therapie met Vildagliptine/Metformine HCL Amarox dient individueel te worden ingesteld op basis van het huidige medicatieschema van de patiënt, de werkzaamheid en de verdraagbaarheid zonder de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis van 100 mg vildagliptine te overschrijden. Vildagliptine/Metformine HCL Amarox kan worden gestart met de 50 mg/850 mg of de 50 mg/1000 mg tabletsterkte tweemaal daags, een tablet 's ochtends en de andere' s avonds.

- Voor patiënten die onvoldoende zijn gereguleerd met de maximale verdraagbare dosis van metformine als monotherapie:

Vildagliptine/Metformine HCL Amarox dient te worden gestart met vildagliptine 50 mg tweemaal daags (100 mg totale dagelijkse dosis) plus de dosis metformine die al wordt ingenomen.

- Voor patiënten die overstappen van gelijktijdige toediening van vildagliptine en metformine als afzonderlijke tabletten:

Vildagliptine/Metformine HCL Amarox dient te worden gestart met de dosis van vildagliptine en metformine die al wordt ingenomen.

- Voor patiënten die onvoldoende zijn gereguleerd met een combinatietherapie van metformine en een sulfonylureum:

Vildagliptine/Metformine HCL Amarox dient te worden gestart met vildagliptine 50 mg tweemaal daags (100 mg totale dagelijkse dosis) en een dosis metformine die gelijk is aan de dosis die al wordt ingenomen. Bij gebruik van Vildagliptine/Metformine HCL Amarox in combinatie met een sulfonylureum, kan een lagere dosis van het sulfonylureum worden overwogen om het risico van hypoglykemie te verminderen.

- Voor patiënten die onvoldoende zijn gereguleerd met een combinatietherapie van insuline en de maximale verdraagbare dosis van metformine:

Vildagliptine/Metformine HCL Amarox dient te worden gestart met vildagliptine gedoseerd als 50 mg tweemaal daags (100 mg totale dagelijkse dosis) en een dosis metformine die gelijk is aan de dosis die al wordt ingenomen.

De veiligheid en werkzaamheid van vildagliptine en metformine als drievoudige orale therapie in combinatie met een thiazolidinedion zijn niet vastgesteld.

Speciale populaties
Ouderen (≥ 65 jaar)
Aangezien metformine via de nieren wordt uitgescheiden en bij ouderen de nierfunctie vaak verzwakt is, wordt aangeraden bij ouderen die Vildagliptine/Metformine HCL Amarox innemen de nierfunctie regelmatig te controleren (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Voor aanvang van de behandeling met metformine-bevattende middelen dient een GFR te worden bepaald, en ten minste jaarlijks daarna. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van nierfunctiestoornissen en bij ouderen dient de nierfunctie vaker te worden bepaald, bijv. iedere 3- 6 maanden.

De maximale dagdosis voor metformine dient bij voorkeur te worden verdeeld over 2 3 dagdoses. Factoren die het risico op lactaatacidose kunnen verhogen (zie rubriek 4.4) dienen te worden beoordeeld voordat aanvang met metformine overwogen wordt bij patiënten met GFR <60 ml/min.

Als er geen geschikte sterkte van Vildagliptine/Metformine HCL Amarox beschikbaar is, dienen de individuele bestanddelen gebruikt te worden in plaats van de vaste dosiscombinatie.

GFR ml/min	**Metformine**	**Vildagliptine**
60-89	Maximale dagdosis is 3000 mg Dosisreductie kan worden overwogen in relatie tot afnemende nierfunctie.	Geen dosisaanpassing.
45-59	Maximale dagdosis is 2000 mg De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.	Maximale dagelijkse dosis is 50 mg.
30-44	Maximale dagdosis is 1000 mg. De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.	
<30	Metformine is gecontraïndiceerd	

Leverfunctiestoornis
Vildagliptine/Metformine HCL Amarox mag niet worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis, waaronder patiënten met een alanineaminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST) > 3x de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) voorafgaand aan de behandeling (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.8).

Pediatrische patiënten
Vildagliptine/Metformine HCL Amarox wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten (< 18 jaar). De veiligheid en werkzaamheid van Vildagliptine/Metformine HCL Amarox bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening
Oraal gebruik.
Inname van Vildagliptine/Metformine HCL Amarox tijdens of onmiddellijk na de maaltijd kan de gastrointestinale symptomen geassocieerd met metformine verminderen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Alle vormen van acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose)
- Precoma diabeticum
- Ernstig nierfalen (GFR < 30 ml/min) (zie rubriek 4.4)
- Acute aandoeningen die de nierfunctie kunnen aantasten, bijvoorbeeld:
  - dehydratie,
  - ernstige infecties,

  - shock,
  - intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen (zie rubriek 4.4)
- Acute of chronische ziekten die weefselhypoxie kunnen veroorzaken, bijvoorbeeld:
  - hartfalen of respiratoir falen,
  - recent myocardinfarct,
  - shock.
- Leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8)
- Acute alcoholvergiftiging, alcoholisme
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen
Vildagliptine/metformine is geen vervanger van insuline bij insulineafhankelijke patiënten en mag niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes mellitus type 1.

Lactaatacidose
Lactaatacidose, een zeer zeldzame, maar ernstige metabole complicatie, treedt het vaakst op bij acute verslechtering van de nierfunctie of cardiopulmonale ziekte of sepsis. Accumulatie van metformine treedt op bij acute verslechtering van de nierfunctie en verhoogt het risico op lactaatacidose.

In het geval van dehydratie (ernstige diarree of braken, koorts of verminderde vochtinname) dient metformine tijdelijk gestaakt te worden en wordt de patiënt aanbevolen contact op te nemen met een zorgverlener.

Geneesmiddelen die de nierfunctie acuut kunnen verstoren (zoals antihypertensiva, diuretica en NSAIDs) dienen met voorzichtigheid gestart te worden bij patiënten die met metformine behandeld worden. Andere risicofactoren voor lactaatacidose zijn overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en aandoeningen die geassocieerd worden met hypoxie, evenals gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die tot lactaatacidose kunnen leiden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Patiënten en/of verzorgers dienen geïnformeerd te worden over het risico op lactaatacidose. Melkzuuracidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn, spierkrampen, astenie en hypothermie gevolgd door coma. Bij mogelijke symptomen dient de patiënt te stoppen met het innemen van metformine en direct medische hulp te zoeken. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn een verlaagde bloed pH (< 7,35), een verhoogde plasmalactaatspiegel (>5 mmol/l) en een verhoogde ‘anion gap’ en lactaat/pyruvaatverhouding.

Toediening van joodhoudende contrastmiddelen
Intravasculaire toediening van joodhoudende contrastmiddelen kan leiden tot contrastgeïnduceerde nefropathie, met accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactaatacidose als gevolg. Metformine dient gestaakt te worden voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek en niet te worden hervat tot ten minste 48 uur daarna, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en stabiel is bevonden, zie rubrieken 4.2 en 4.5.

Patiënten met een bekende of vermoede mitochondriale ziekte
Bij patiënten van wie bekend is dat ze een mitochondriale ziekte hebben, zoals het MELAS-syndroom

(mitochondriale encefalopathie met lactaatacidose en beroerteachtige episodes) en van moederszijde geërfde diabetes en doofheid (*maternal inherited diabetes and deafness, MIDD*), wordt metformine niet aanbevolen vanwege het risico op exacerbatie van lactaatacidose en neurologische complicaties die kunnen leiden tot verergering van de ziekte.
Bij tekenen en symptomen die het MELAS-syndroom of MIDD doen vermoeden na inname van metformine, moet de behandeling met metformine onmiddellijk worden gestaakt en moet onmiddellijk een diagnostische evaluatie plaatsvinden.

Nierfunctie
De GFR dient te worden bepaald voor aanvang van de behandeling en regelmatig daarna, zie rubriek 4.2. Metformine is gecontraïndiceerd bij patiënten met GFR <30 ml/min en dient tijdelijk gestaakt te worden bij omstandigheden die de nierfunctie veranderen, zie rubriek 4.3.

Het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen beïnvloeden, kunnen resulteren in een significante hemodynamische verandering, of kunnen het niertransport remmen en de systemische blootstelling aan metformine verhogen. Deze geneesmiddelen dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Leverfunctiestoornissen
Patiënten met leverfunctiestoornissen, waaronder patiënten met ALT of AST > 3x ULN voorafgaand aan de behandeling, mogen niet met vildagliptine/metformine behandeld worden (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.8).

Leverenzymcontrole
Zeldzame gevallen van leverdysfunctie (waaronder hepatitis) zijn gemeld met vildagliptine. In deze gevallen waren de patiënten over het algemeen asymptomatisch zonder klinische gevolgen en de testresultaten van de leverfunctie bereikten weer normale waarden na het staken van de behandeling. Leverfunctietests (LFTs) dienen uitgevoerd te worden voordat wordt gestart met de behandeling met vildagliptine/metformine om de uitgangswaarde van de patiënt te bepalen. De leverfunctie moet gevolgd worden tijdens de behandeling met vildagliptine/metformine, met een interval van drie maanden, gedurende het eerste jaar en periodiek daarna. Bij patiënten die verhoogde transaminasespiegels ontwikkelen, dient een tweede leverfunctietest te worden uitgevoerd voor een bevestiging van het resultaat en daarna moeten regelmatig LFTs worden uitgevoerd totdat de afwijkingen weer zijn genormaliseerd. Indien een AST- of ALT-verhoging van driemaal ULN of hoger aanhoudt, wordt aanbevolen de behandeling met vildagliptine/metformine stop te zetten. Patiënten die geelzucht of andere tekenen die kunnen wijzen op leverdysfunctie ontwikkelen, dienen de behandeling met vildagliptine/metformine te staken.

Na het stoppen van de behandeling met vildagliptine/metformine en LFT-normalisatie mag de behandeling met vildagliptine/metformine niet herstart worden.

Huidaandoeningen
In niet-klinisch toxicologisch onderzoek met vildagliptine zijn bij apen huidlesies, waaronder blaarvorming en ulceratie in de extremiteiten, gemeld (zie rubriek 5.3). Hoewel in klinisch onderzoek bij mensen geen hogere incidentie van huidlesies is waargenomen, is slechts beperkt ervaring opgedaan bij patiënten met diabetische huidcomplicaties. Daarnaast zijn er postmarketingmeldingen van bulleuze en

exfoliatieve huidlaesies. Daarom wordt controle op huidaandoeningen, zoals blaarvorming en ulceratie, aanbevolen in lijn met de standaardzorg voor de diabetespatiënt.

Acute pancreatitis
Het gebruik van vildagliptine is geassocieerd met het risico dat zich acute pancreatitis ontwikkelt. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de karakteristieke klachten van acute pancreatitis.

Als pancreatitis wordt vermoed, moet de behandeling met vildagliptine worden gestopt; als acute pancreatitis wordt bevestigd, moet behandeling met vildagliptine niet opnieuw worden gestart. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van acute pancreatitis.

Hypoglykemie
Van sulfonylurea is bekend dat deze hypoglykemie veroorzaken. Patiënten die vildagliptine krijgen in combinatie met een sulfonylureum kunnen een verhoogd risico hebben op hypoglykemie. Daarom kan een lagere dosis van sulfonylureum worden overwogen om het risico van hypoglykemie te verlagen.

Chirurgie
Metformine moet tijdens een chirurgische ingreep onder algehele, spinale of epidurale anesthesie worden stopgezet. De behandeling mag niet eerder dan 48 uur na chirurgie of hervatting van orale voeding hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen officiële interactieonderzoeken uitgevoerd met vildagliptine/metformine. De volgende paragrafen zijn gebaseerd op informatie die beschikbaar is over de afzonderlijke werkzame bestanddelen.

Vildagliptine
Vildagliptine geeft een lage kans op interacties met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Aangezien vildagliptine geen substraat van het cytochroom P (CYP) 450-enzym is en CYP450- enzymen niet remt of induceert, is interactie onwaarschijnlijk met actieve stoffen die substraten, remmers of induceerders van deze enzymen zijn.

De resultaten van klinische onderzoeken uitgevoerd met de orale antidiabetica pioglitazon, metformine en glyburide in combinatie met vildagliptine, toonden geen klinisch relevante farmacokinetische interacties in de doelgroep.

Geneesmiddeleninteractieonderzoeken met digoxine (P-glycoproteïne substraat) en warfarine (CYP2C9 substraat) bij gezonde proefpersonen toonden geen klinisch relevante farmacokinetische interacties na gelijktijdige toediening met vildagliptine.

Er zijn geneesmiddeleninteractieonderzoeken met amlodipine, ramipril, valsartan en simvastatine bij gezonde proefpersonen uitgevoerd. In deze onderzoeken zijn geen klinisch relevante farmacokinetische interacties waargenomen na gelijktijdige toediening met vildagliptine. Dit is echter niet voor de doelgroep vastgesteld.

Combinatie met ACE-remmers
Er kan een verhoogd risico op angio-oedeem zijn bij patiënten die gelijktijdig ACE-remmers innemen (zie rubriek 4.8).

Zoals ook voor andere orale antidiabetica geldt, kan de hypoglykemische werking van vildagliptine verminderd worden door bepaalde actieve bestanddelen waaronder thiaziden, corticosteroïden, schildkliermiddelen en sympathicomimetica.

Metformine

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Alcohol
Alcoholintoxicatie is geassocieerd met een verhoogd risico op lactaatacidose, met name in het geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie.

Joodhoudende contrastmiddelen
Metformine moet voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek stopgezet worden en mag pas ten minste 48 uur erna hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Combinaties die voorzorgsmaatregelen voor gebruik vereisen
Sommige geneesmiddelen kunnen de nierfunctie negatief beïnvloeden, wat het risico op lactaatacidose kan verhogen, bijv. NSAIDs, inclusief selectieve cyclo-oxygenase (COX) II remmers, ACE remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten en diuretica, met name lisdiuretica. Wanneer dergelijke middelen gestart worden in combinatie met metformine, is zorgvuldige monitoring van de nierfunctie noodzakelijk.

Glucocorticoïden, bèta-2-agonisten en diuretica hebben een intrinsieke hyperglykemische activiteit. De patiënt moet geïnformeerd worden en de bloedglucosecontrole moet frequenter worden uitgevoerd, in het bijzonder aan het begin van de behandeling. Indien nodig kan de dosis van vildagliptine/metformine worden aangepast gedurende de gelijktijdige therapie en na het staken van de behandeling met vildagliptine/metformine.

“Angiotensin converting enzyme”-remmers (ACE-remmers) kunnen de bloedglucosespiegel verlagen. Als dit nodig is, moet de dosis van het antihyperglykemisch geneesmiddel worden aangepast tijdens de behandeling met het andere geneesmiddel en na het staken hiervan.

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die interfereren met gemeenschappelijke renale tubulaire transportsystemen die betrokken zijn bij de renale eliminatie van metformine (bijv. organische kationische transporter-2 [OCT2] / multidrug en toxine-extrusie [MATE]-remmers zoals ranolazine, vandetanib, dolutegravir en cimetidine) kan de systemische blootstelling aan metformine verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van vildagliptine/metformine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek met vildagliptine is reproductietoxiciteit gebleken bij hoge doseringen. Uit experimenteel onderzoek met metformine bij dieren is geen reproductietoxiciteit gebleken. Bij experimenteel onderzoek naar vildagliptine en metformine bij dieren zijn geen aanwijzingen gevonden voor teratogeniciteit, maar wel foetotoxische effecten bij maternotoxische doses (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Vildagliptine/metformine mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding
In dierexperimentele onderzoeken is uitscheiding van zowel metformine als vildagliptine in de melk waargenomen. Het is niet bekend of vildagliptine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is wel bekend dat metformine in de moedermelk bij de mens in kleine hoeveelheden wordt uitgescheiden. Vanwege zowel het potentiële risico op hypoglykemie bij neonaten, gerelateerd aan metformine als het gebrek aan gegevens over vildagliptine bij de mens, mag vildagliptine/metformine niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid
Er is voor vildagliptine/metformine geen onderzoek gedaan naar het effect op de vruchtbaarheid bij de mens (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die last van duizeligheid als bijwerking hebben, moeten afzien van autorijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De veiligheidsgegevens zijn verkregen van in totaal 6.197 patiënten die met vildagliptine/metformine werden behandeld in gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken. Van deze patiënten kregen 3.698 patiënten vildagliptine/metformine en 2.499 patiënten kregen placebo/metformine.

Er zijn geen therapeutische klinische onderzoeken uitgevoerd met vildagliptine/metformine. Echter, de bio-equivalentie van vildagliptine/metformine met gelijktijdig toegediend vildagliptine en metformine is aangetoond (zie rubriek 5.2).

Het merendeel van de bijwerkingen was mild en van voorbijgaande aard en stopzetting van de behandeling was niet noodzakelijk. Er werd geen relatie gevonden tussen bijwerkingen en leeftijd, etniciteit, duur van de blootstelling of dagelijkse dosis. Het gebruik van vildagliptine wordt in verband gebracht met het risico op het ontwikkelen van pancreatitis. Lactaatacidose is gemeld na het gebruik van metformine, vooral bij patiënten met een onderliggende nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Overzicht van de bijwerkingen in tabelvorm
De bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten die vildagliptine kregen in dubbelblinde klinische onderzoeken als monotherapie en als combinatietherapieën worden hieronder gerangschikt volgens systeem/ orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak (≥1/10); vaak

(≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 Bijwerkingen gemeld bij patiënten die vildagliptine en metformine kregen (als monotherapie of als vaste dosiscombinatie), of in combinatie met andere antidiabetica, in klinische onderzoeken en postmarketingervaring

Systeem/ orgaanklasse – bijwerking	**Frequentie**
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Ontsteking van de bovenste luchtwegen	Vaak
Nasofaryngitis	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Hypoglykemie	Soms
Verlies van eetlust	Soms
Daling van vitamine B_{12}-absorptie en lactaatacidose	Zeer zelden*
Zenuwstelselaandoeningen	
Duizeligheid	Vaak
Hoofdpijn	Vaak
Tremor	Vaak
Metaalachtige smaak	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	
Braken	Vaak
Diarree	Vaak
Misselijkheid	Vaak
Gastro-oesofageale reflux	Vaak
Flatulentie	Vaak
Constipatie	Vaak
Pijn in buik en bovenbuik	Vaak
Pancreatitis	Soms
Lever- en galaandoeningen	
Hepatitis	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Hyperhidrosis	Vaak
Pruritis	Vaak
Huiduitslag	Vaak
Dermatitis	Vaak
Erytheem	Soms
Urticaria	Soms
Exfoliatieve en bulleuze huidlaesies, waaronder bulleus pemfigoïd	Niet bekend†
Cutane vasculitis	Niet bekend†
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Artralgie	Vaak
Myalgie	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Asthenie	Vaak
Vermoeidheid	Soms
Koude rillingen	Soms

Perifeer oedeem	Soms
Onderzoeken	
Abnormale leverfunctietesten	Soms
* Bijwerkingen gemeld bij patiënten die metformine als monotherapie kregen en die niet werden waargenomen bij patiënten die een vaste dosiscombinatie van vildagliptine + metformine kregen. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken van metformine voor aanvullende informatie. † Gebaseerd op postmarketingervaring.	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Vildagliptine

Leverfunctiestoornis

Zeldzame gevallen van leverdysfunctie (waaronder hepatitis) zijn gemeld met vildagliptine. In deze gevallen waren de patiënten over het algemeen asymptomatisch zonder klinische gevolgen en de testresultaten van de leverfunctie bereikten weer normale waarden na het staken van de behandeling. Gegevens van gecontroleerde monotherapieonderzoeken en aanvullende-therapieonderzoeken die tot 24 weken duurden, toonden een incidentie van ALT- of AST-verhogingen ≥ 3x ULN (geclassificeerd als aanwezig bij ten minste 2 opeenvolgende metingen of bij het laatste bezoek tijdens de behandeling) van respectievelijk 0,2%, 0,3% en 0,2% voor vildagliptine 50 mg eenmaal daags, vildagliptine 50 mg tweemaal daags en alle comparatoren. Deze verhogingen in transaminasen waren over het algemeen asymptomatisch, niet-progressief van aard en niet-geassocieerd met cholestase of geelzucht.

Angioedeem

Zeldzame gevallen van angioedeem werden gemeld met vildagliptine, met een vergelijkbare frequentie als de controlegroep. Een hoger percentage gevallen werd gemeld wanneer vildagliptine gecombineerd werd met een ‘angiotensin converting enzyme’-remmer (ACE-remmer). Het merendeel van deze gevallen was mild van ernst en van voorbijgaande aard onder voortgezette vildagliptine behandeling.

Hypoglykemie

Hypoglykemie kwam soms voor wanneer vidagliptine (0,4%) als monotherapie werd gebruikt in vergelijkende gecontroleerde studies met een actieve comparator of placebo (0,2%). Er werden geen ernstige of serieuze gevallen van hypoglykemie gemeld. Bij gebruik als aanvulling op metformine trad hypoglykemie op bij 1% van de met vildagliptine behandelde patiënten en bij 0,4% van de met placebo behandelde patiënten. Wanneer pioglitazon werd toegevoegd, trad hypoglykemie op bij 0,6% van de met vildagliptine behandelde patiënten en bij 1,9% van de met placebo behandelde patiënten. Wanneer sulfonylureumderivaat werd toegevoegd, trad hypoglykemie op bij 1,2% van de met vildagliptine behandelde patiënten en bij 0,6% van de met placebo behandelde patiënten. Wanneer sulfonylureumderivaten en metformine werden toegevoegd, trad hypoglykemie op bij 5,1% van de met vildagliptine behandelde patiënten en bij 1,9% van de met placebo behandelde patiënten. Bij patiënten die vildagliptine in combinatie met insuline gebruikten, was de incidentie van hypoglykemie 14% voor vildagliptine en 16% voor placebo.

Metformine

Daling van vitamine B_{12}-absorptie

Een daling in de vitamine B_{12}-absorptie in combinatie met een daling in de serumspiegels is zeer zelden waargenomen bij patiënten die langdurig werden behandeld met metformine. Deze etiologie moet worden overwogen bij patiënten bij wie zich megaloblastaire anemie voordoet.

Leverfunctie
Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van een afwijkende leverfunctietest of hepatitis die vanzelf verdwenen bij staking van de behandeling met metformine.

Maagdarmstelselaandoeningen
Maagdarmstelselaandoeningen komen het meest voor tijdens de start van de behandeling en verdwijnen in de meeste gevallen spontaan. Om deze te vermijden, wordt aanbevolen metformine in 2 dagelijkse doses in te nemen tijdens of na de maaltijd. Een langzame verhoging van de dosis kan ook de gastrointestinale verdraagbaarheid verbeteren.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering met vildagliptine/metformine beschikbaar.

Vildagliptine
De informatie over overdosering met vildagliptine is beperkt.

Symptomen
De informatie over de mogelijke symptomen van overdosering met vildagliptine is afkomstig van een tolerantieonderzoek met toenemende dosis bij gezonde proefpersonen die gedurende 10 dagen vildagliptine kregen. Bij een dosis van 400 mg waren er drie gevallen van spierpijn en afzonderlijke gevallen van lichte en voorbijgaande paresthesie, koorts, oedeem en een tijdelijke verhoging van de lipasespiegels. Bij doses van 600 mg vertoonde één proefpersoon oedeem aan voeten en handen en een verhoging van creatinefosfokinase (CPK), AST, C-reactief proteïne (CRP) en myoglobinespiegels. Drie andere proefpersonen vertoonden oedeem in de voeten met in twee gevallen paresthesie. Alle symptomen en laboratoriumafwijkingen verdwenen zonder dat behandeling noodzakelijk was na het stopzetten van de onderzoeksmedicatie.

Metformine
Een grote overdosering van metformine (of een co-existent risico van melkzuuracidose) kan leiden tot melkzuuracidose. Dit vormt een medische noodsituatie die behandeling in het ziekenhuis vereist.

Therapie
De meest doeltreffende methode voor het verwijderen van metformine is hemodialyse. Vildagliptine kan echter niet worden verwijderd door middel van hemodialyse, hoewel het belangrijkste hydrolysemetaboliet (LAY 151) wel verwijderd kan worden. Ondersteunende therapie wordt aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, combinaties van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, ATC-code: A10BD08

Werkingsmechanisme
Vildagliptine/metformine combineert twee antihyperglykemische geneesmiddelen met complementaire werkingsmechanismen ter verbetering van de glykemische controle voor patiënten met diabetes mellitus type 2: vildagliptine behoort tot de categorie van eilandjesstimulatoren en metforminehydrochloride behoort tot de biguanidengroep.

Vildagliptine, behorend tot de groep van eilandjesstimulatoren, is een krachtige en selectieve dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) remmer. Metformine werkt voornamelijk door het verminderen van de endogene leverglucoseproductie.

Farmacodynamische effecten

Vildagliptine
Vildagliptine werkt voornamelijk door het remmen van DPP-4, het enzym dat verantwoordelijk is voor de degradatie van de incretinehormonen GLP-1 (glucagon-like peptide-1) en GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide).

De toediening van vildagliptine heeft een snelle en volledige remming van de activiteit van het DPP-4 enzym tot gevolg, resulterend in verhoogde nuchtere en postprandiale endogene spiegels van de incretinehormonen GLP-1 en GIP.

Door de endogene spiegels van deze incretinehormonen te verhogen, stimuleert vildagliptine de gevoeligheid van de bètacellen voor glucose. Hierdoor wordt een verbeterde afgifte van glucoseafhankelijke insuline verkregen. Behandeling met vildagliptine 50-100 mg per dag bij patiënten met diabetes mellitus type 2 verbeterde de markers van de bèta-celfunctie, waaronder HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), de pro-insuline tot insuline verhouding, en metingen van de bèta-celgevoeligheid uit de frequent uitgevoerde maaltijd-tolerantietest. Bij niet-diabetische (normale glykemische) personen stimuleert vildagliptine de afgifte van insuline niet en vermindert het de glucosespiegels niet.

Door de endogene GLP-1-spiegels te verhogen, stimuleert vildagliptine ook de gevoeligheid van de alfacellen voor glucose, hetgeen resulteert in een glucagonafscheiding die beter past bij de glucosespiegel.

De sterkere verhoging in de verhouding insuline/glucagon tijdens hyperglykemie als gevolg van verhoogde incretinehormoonspiegels, leidt tot een verlaagde nuchtere en postprandiale glucoseproductie door de lever, hetgeen tot verlaagde glykemie leidt.

Het bekende effect van de verhoging van de GLP-1-spiegels, vertraging van de maaglediging, is bij de behandeling met vildagliptine niet waargenomen.

Metformine

Metformine is een biguanide met antihyperglykemische effecten en verlaagt zowel het basale als het postprandiale plasmaglucose. Het stimuleert de insulinesecretie niet en veroorzaakt dus geen hypoglykemie of gewichtstoename.

Metformine kan via drie verschillende mechanismen zijn glucoseverlagende effect uitoefenen:
- door vermindering van de leverglucoseproductie door middel van het remmen van gluconeogenese en glycogenolyse;
- in spierweefsel door de gevoeligheid voor insuline licht te verhogen, waarmee de perifere glucoseopname en het verbruik worden verbeterd;
- door de glucoseabsorptie in de darmen te vertragen.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door de glycogeensynthase te beïnvloeden, en het verhoogt de transportcapaciteit van specifieke typen glucosetransporters in de membraan (GLUT-1 en GLUT-4).

Bij de mens heeft metformine, onafhankelijk van haar werking op de glykemie, gunstige effecten op het lipidenmetabolisme. Dit is voor therapeutische doses in gecontroleerde, middellange of langdurige klinische onderzoeken aangetoond: metformine verlaagt de serumspiegels van totaal cholesterol, LDL-cholesterol en de triglyceridenspiegel.

Uit het prospectieve gerandomiseerde UKPDS-onderzoek (UK Prospective Diabetes Study) is het gunstige lange-termijn-voordeel gebleken van een intensieve bloedglucosecontrole bij diabetes mellitus type 2. Een analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht, behandeld met metformine na falen van alleen een dieet, heeft aangetoond:
- een significante vermindering van het absolute risico op een diabetesgerelateerde complicatie in de metforminegroep (29,8 voorvallen/1.000 patiëntjaren) versus alleen dieet (43,3 voorvallen/1.000 patiëntjaren), p=0,0023 en versus de gecombineerde sulfonylureum- en insulinemonotherapie-groepen (40,1 voorvallen/1.000 patiëntjaren), p=0,0034;
- een significante vermindering van het absolute risico op diabetesgerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen dieet 12,7 voorvallen/1.000 patiëntjaren, p=0,017;
- een significante vermindering van het absolute risico op totale mortaliteit: metformine 13,5 voorvallen/1.000 patiëntjaren versus alleen dieet 20,6 voorvallen/1.000 patiëntjaren (p=0,011) en versus de gecombineerde sulfonylureum- en insulinemonotherapiegroepen 18,9 voorvallen/1.000 patiëntjaren (p=0,021);
- een significante vermindering van het absolute risico op een myocardinfarct: metformine 11 voorvallen/1.000 patiëntjaren, alleen dieet 18 voorvallen/1.000 patiëntjaren (p=0,01).

<u>Klinische werkzaamheid en veiligheid</u>
Vildagliptine toegediend aan patiënten bij wie de glykemische controle ondanks behandeling met een metforminemonotherapie niet voldoende was, resulteerde na een behandeling van zes maanden in bijkomende, statistisch significante gemiddelde reducties van het HbA1c in vergelijking met de placebogroep (verschillen tussen de groepen van -0,7% tot -1,1% voor respectievelijk vildagliptine 50 mg en 100 mg). Het percentage patiënten die een daling in HbA1c van ≥ 0,7% bereikten ten opzichte van de uitgangswaarde was statistisch significant hoger in beide groepen die vildagliptine plus metformine gebruikten (respectievelijk 46% en 60%) ten opzichte van de groep die metformine plus placebo gebruikte (20%).

In een 24 weken durende studie werd vildagliptine (50 mg tweemaal daags) vergeleken met pioglitazon (30 mg eenmaal daags) bij patiënten die inadequaat waren ingesteld met metformine (gemiddelde dagelijkse dosis: 2020 mg). De gemiddelde verlagingen van de uitgangswaarde-HbA1c van 8,4% waren -0,9% voor vildagliptine toegevoegd aan metformine en -1,0% voor pioglitazon toegevoegd aan metformine. Een gemiddelde gewichtstoename van +1,9 kg werd gezien bij patiënten die behandeld werden met pioglitazon toegevoegd aan metformine vergeleken met +0,3 kg bij degenen die behandeld werden met vildagliptine toegevoegd aan metformine.

In een 2 jaar durende klinische studie werd vildagliptine (50 mg tweemaal daags) vergeleken met glimepiride (tot 6 mg/dag – gemiddelde dosis bij 2 jaar: 4,6 mg) bij patiënten behandeld met metformine (gemiddelde dagelijkse dosis: 1894 mg). Na 1 jaar waren de afnames in HbA1c voor vildagliptine toegevoegd aan metformine -0,4% en voor glimepiride toegevoegd aan metformine -0,5%, bij een gemiddelde uitgangswaarde-HbA1c van 7,3%. De verandering in lichaamsgewicht was voor vildagliptine -0,2 kg vs. +1,6 kg voor glimepiride. De incidentie van hypoglykemie was significant lager in de vildagliptine groep (1,7%) dan in de glimepiride groep (16,2%). Bij het eindpunt van de studie (2 jaar) was de HbA1c gelijk aan de uitgangswaarden in beide behandelingsgroepen en de verschillen in de verandering in lichaamsgewicht en hypoglykemie waren behouden.

In een 52 weken durende studie werd vildagliptine (50 mg tweemaal daags) vergeleken met gliclazide (gemiddelde dagelijkse dosis: 229,5 mg) bij patiënten die inadequaat waren ingesteld op metformine (metforminedosering bij uitgangswaarde 1928 mg/dag). Na 1 jaar waren de gemiddelde afnames in HbA1c voor vildagliptine toegevoegd aan metformine -0,81% (bij een gemiddelde uitgangswaarde-HbA1c van 8,4%) en voor gliclazide toegevoegd aan metformine -0,85% (bij een gemiddelde uitgangswaarde-HbA1c van 8,5%), statistische non-inferioriteit werd bereikt (95% BI -0,11 – 0,20). De verandering in lichaamsgewicht was voor vildagliptine +0,1 kg vergeleken met +1,4 kg voor gliclazide.

In een 24 weken durende studie werd de effectiviteit van een vaste doseringscombinatie van vildagliptine en metformine (geleidelijk getitreerd tot een dosering van 50 mg/500 mg tweemaal daags of 50 mg/1000 mg tweemaal daags) als initiële therapie bij geneesmiddel-naïeve patiënten geëvalueerd. Vildagliptine/metformine 50 mg/1000 mg tweemaal daags verlaagde HbA1c met -1,82%, vildagliptine/metformine 50 mg/500 mg tweemaal daags met -1,61%, metformine 1000 mg tweemaal daags met -1,36% en vildagliptine 50 mg tweemaal daags met -1,09% bij een gemiddelde uitgangswaarde-HbA1c van 8,6%. De daling in HbA1c gemeten bij patiënten met een uitgangswaarde van ≥10,0% was groter.

Een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie werd uitgevoerd bij 318 patiënten ter beoordeling van de werkzaamheid en de veiligheid van vildagliptine (50 mg tweemaal daags) in combinatie met metformine (≥1500 mg per dag) en glimepiride (≥4 mg per dag). Vildagliptine in combinatie met metformine en glimepiride verlaagde de HbA1c significant in vergelijking met placebo. De placebo-gecorrigeerde gemiddelde afname was -0,76% bij een gemiddelde HbA1c-uitgangswaarde van 8,8%.

Er is een vijfjarig, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (VERIFY) uitgevoerd bij patiënten met diabetes mellitus type 2 om het effect van een vroege combinatietherapie met vildagliptine en metformine (N=998) te evalueren ten opzichte van metformine als monotherapie gevolgd door de combinatie met vildagliptine (groep met opeenvolgende behandelingen) (N=1.003) bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met diabetes mellitus type 2. Het combinatieregime van vildagliptine 50 mg

tweemaal daags plus metformine resulteerde in een statistisch en klinisch significante relatieve vermindering van het risico voor “tijd tot bevestigd falen van de eerste behandeling” (HbA1c-waarde ≥ 7%) versus metformine als monotherapie bij niet eerder behandelde patiënten met diabetes mellitus type 2 gedurende de onderzoeksduur van 5 jaar (HR [95% BI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p <0,001). De incidentie van falen van de eerste behandeling (HbA1c-waarde ≥ 7%) was 429 (43,6%) patiënten in de combinatiebehandelingsgroep en 614 (62,1%) patiënten in de groep met opeenvolgende behandelingen.

Een 24 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie werd uitgevoerd bij 449 patiënten ter beoordeling van de werkzaamheid en de veiligheid van vildagliptine (50 mg tweemaal daags) in combinatie met een stabiele dosis van basale of voorgemengde insuline (gemiddelde dagelijkse dosis 41 eenheden), bij gelijktijdig gebruik van metformine (N=276) of zonder gelijktijdige metformine (N=173). Vildagliptine in combinatie met insuline verlaagde de HbA1c significant in vergelijking met placebo. In de totale populatie was de placebogecorrigeerde gemiddelde afname -0,72% bij een gemiddelde HbA1c-uitgangswaarde van 8,8%. In de subgroepen behandeld met insuline met of zonder gelijktijdige metformine was de placebogecorrigeerde gemiddelde afname in HbA1c respectievelijk -0,63% en -0,84%. De incidentie van hypoglykemie in de gehele populatie was 8,4% en 7,2% respectievelijk in de vildagliptine-groep en de placebogroep. Patiënten die vildagliptine kregen ervoeren geen gewichtstoename (+0,2 kg), terwijl diegenen die placebo kregen een gewichtsafname ervoeren (-0,7 kg).

In een andere 24 weken durende studie bij patiënten met meer gevorderd diabetes mellitus type 2 die niet goed waren gereguleerd met insuline (kort- en langer werkend, gemiddelde dosis insuline 80 IE/dag), was de gemiddelde afname van HbA1c wanneer vildagliptine (50 mg tweemaal daags) werd toegevoegd aan insuline statistisch significant groter dan bij placebo plus insuline (0,5% vs. 0,2%). De incidentie van hypoglykemie was lager in de vildagliptine-groep dan in de placebogroep (22,9% vs. 29,6%).

Cardiovasculair risico

Uit een meta-analyse van onafhankelijk en prospectief beoordeelde cardiovasculaire gebeurtenissen uit 37 fase III en IV monotherapie en combinatietherapie klinische studies die langer dan 2 jaar duurden (gemiddelde blootstelling 50 weken voor vildagliptine en 49 weken voor comparators), bleek dat behandeling met vildagliptine niet werd geassocieerd met een verhoogd cardiovasculair risico in vergelijking met comparators. Het samengestelde eindpunt van major adverse cardiovascular events (MACE), waaronder acuut myocardinfarct, beroerte of cardiovasculair overlijden, was vergelijkbaar voor vildagliptine versus gecombineerde actieve en placebo-comparators [Mantel-Haenszel risico ratio (M-H RR) 0,82 (95% BI 0,61-1,11)]. Een MACE deed zich voor bij 83 van de 9.599 (0,86%) met vildagliptine behandelde patiënten en bij 85 van de 7.102 (1,20%) met comparator behandelde patiënten. Beoordeling van iedere individuele MACE component liet geen toegenomen risico zien (identiek M-H RR). Bevestigde hartfalen (HF)-gebeurtenissen, gedefinieerd als HF waarvoor ziekenhuisopname is vereist of nieuw begin van HF, werden gemeld bij 41 (0,43%) van de met vildagliptine behandelde patiënten en 32 (0,45%) van de met comparator behandelde patiënten met M-H RR 1,08 (95% BI 0,68-1,70).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met vildagliptine in combinatie met metformine in alle subgroepen van pediatrische patiënten met diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Vildagliptine/metformine

Absorptie
Bio-equivalentie is aangetoond tussen vildagliptine/metformine in drie doses (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg en 50 mg/1000 mg) ten opzichte van de vrije combinatie vildagliptine en metformine-hydrochloride-tabletten in overeenkomende doses.

Voedsel heeft geen invloed op de mate en snelheid van de absorptie van vildagliptine uit vildagliptine/metformine. De snelheid en de mate van absorptie van metformine uit vildagliptine/metformine 50 mg/1000 mg daalden wanneer het met voedsel werd gegeven. Dit werd weerspiegeld in een daling van C_{max} met 26%, AUC met 7% en in een vertraagde T_{max} (2,0 tot 4,0 uur).

De farmacokinetische eigenschappen van de afzonderlijke actieve bestanddelen van vildagliptine/metformine zijn als volgt:

Vildagliptine

Absorptie
Na orale toediening in nuchtere toestand wordt vildagliptine snel geabsorbeerd waarbij de piekplasmaconcentraties na 1,7 uur optraden. Voedsel vertraagt de tijd tot de piekplasmaconcentratie enigszins tot 2,5 uur, maar verandert niet de totale blootstelling (AUC). Toediening van vildagliptine met voedsel resulteerde in een verlaagde C_{max} (19%) vergeleken met het doseren in nuchtere toestand. De grootte van deze verandering was echter niet klinisch significant en vildagliptine kan dus zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. De absolute biologische beschikbaarheid is 85%.

Distributie
De plasmaeiwitbinding van vildagliptine is laag (9,3%) en vildagliptine wordt gelijkelijk verdeeld over het plasma en de rode bloedcellen. Het gemiddelde verdelingsvolume van vildagliptine in “steady state” na intraveneuze toediening (Vss) is 71 liter, hetgeen wijst op een extravasculaire verdeling.

Biotransformatie
Metabolisme is de voornaamste eliminatieroute voor vildagliptine bij de mens (69% van de dosis). De voornaamste metaboliet (LAY 151) is farmacologisch inactief en is het hydrolyseproduct van de cyaangroep (57% van de dosis), gevolgd door het amidehydrolyseproduct (4% van de dosis). DPP-4 draagt gedeeltelijk bij aan de hydrolyse van vildagliptine op basis van een in vivo onderzoek bij DPP-4 deficiënte ratten. Vildagliptine wordt niet door CYP 450-enzymen kwantificeerbaar omgezet. Men verwacht daarom niet dat de metabolische klaring van vildagliptine beïnvloed wordt door gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die het CYP 450-enzym remmen en/of induceren. Uit *in vitro* onderzoeken is gebleken dat vildagliptine de CYP 450-enzymen niet remt of induceert. Daarom is het niet waarschijnlijk dat vildagliptine de metabolische klaring beïnvloedt van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 of CYP 3A4/5 worden gemetaboliseerd.

Eliminatie

Na orale toediening van [14C]-gemerkt vildagliptine wordt ongeveer 85% van de dosis in de urine uitgescheiden en 15% van de dosis in de feces aangetroffen. Renale uitscheiding van het onveranderd vildagliptine vormt 23% van de dosis na orale toediening. Na intraveneuze toediening aan gezonde proefpersonen zijn de totale plasma- en renale klaring van vildagliptine respectievelijk 41 en 13 l/uur. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze toediening is ongeveer 2 uur. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd na orale toediening is ongeveer 3 uur.

Lineariteit/non-lineariteit
De C_{max} voor vildagliptine en het gebied onder de plasmaconcentratie-versus tijdcurve (AUC) namen op een ongeveer dosisproportionele wijze toe over het therapeutische dosisbereik.

Kenmerken bij patiënten
Geslacht: Er zijn geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van vildagliptine tussen gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen over een brede leeftijdsschaal en lichaamsmassa-index (BMI). De DPP-4 remming door vildagliptine wordt niet beïnvloed door het geslacht.

Leeftijd: Bij gezonde oudere proefpersonen (≥ 70 jaar) is een verhoging waargenomen van de totale blootstelling aan vildagliptine (100 mg eenmaaldaags) met 32%, met een toename van 18% in de piekplasmaconcentratie in vergelijking met gezonde jongere proefpersonen (18-40 jaar). Deze veranderingen worden echter niet klinisch relevant geacht. De DPP-4 remming door vildagliptine wordt niet beïnvloed door leeftijd.

Leverfunctiestoornissen: Bij proefpersonen met lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh A-C) zijn er geen klinisch significante veranderingen (maximum ~30%) in de blootstelling aan vildagliptine waargenomen.

Nierfunctiestoornissen: Bij proefpersonen met lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornissen werd een verhoging in de systemische blootstelling aan vildagliptine waargenomen (C_{max} 8-66%; AUC 32-134%) en een verlaging van de totale lichaamsklaring in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie.

Etniciteit: Beperkte gegevens suggereren dat etniciteit niet van invloed is op de farmacokinetiek van vildagliptine.

Metformine

Absorptie
Na een orale dosis metformine werd de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) bereikt na ongeveer 2,5 uur. De absolute biologische beschikbaarheid van een 500 mg metforminetablet is bij gezonde proefpersonen ongeveer 50-60%. Na een orale dosis was de niet-geabsorbeerde fractie die in de feces werd teruggevonden 20-30%.

Na orale toediening blijkt de absorptie van metformine verzadigbaar en onvolledig. Verondersteld wordt dat de farmacokinetiek van de absorptie van metformine niet lineair is. Bij normale metforminedoses en dosisschema's worden de steady state-plasmaconcentraties binnen 24-48 uur bereikt. Deze zijn in het

algemeen lager dan 1 µg/ml. In gecontroleerde klinische onderzoeken bleken de maximale metformineplasmaspiegels (C_{max}) niet hoger te worden dan 4 µg/ml, zelfs niet bij maximale doses.

Als gevolg van voedsel wordt de mate van metformineabsorptie enigszins vertraagd en gereduceerd. Na toediening van een dosis van 850 mg was de plasmapiekconcentratie 40% lager, de AUC was afgenomen met 25% en de tijdsduur tot de piekplasmaconcentratie was met 35 minuten verlengd. De klinische relevantie van deze afname is niet bekend.

Distributie
De plasmaeiwitbinding is verwaarloosbaar. Metformine wordt over de erytrocyten verdeeld. Het gemiddelde verdelingsvolume (V_d) had een bereik tussen 63-276 liter.

Biotransformatie
Metformine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij mensen zijn geen metabolieten geïdentificeerd.

Eliminatie
Metformine wordt geëlimineerd door middel van uitscheiding via de nieren. De nierklaring van metformine is > 400 ml/min, hetgeen betekent dat metformine wordt geëlimineerd door middel van glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na een orale dosis is de schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur. Wanneer de nierfunctie verminderd is, neemt de nierklaring evenredig aan die van creatinine af en zodoende wordt de eliminatiehalfwaardetijd verlengd, hetgeen leidt tot verhoogde spiegels van metformine in plasma.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dierexperimenteel onderzoek van maximaal 13 weken is uitgevoerd met de gecombineerde bestanddelen van vildagliptine/metformine. Er zijn in verband met deze combinatie geen nieuwe toxiciteiten aangetroffen. De volgende gegevens zijn bevindingen van onderzoeken die met vildagliptine en metformine afzonderlijk zijn uitgevoerd.

Vildagliptine
Vertragingen van intracardiale impulsgeleiding zijn bij honden waargenomen met een geen-effectdosis van 15 mg/kg (7-voudige menselijke blootstelling gebaseerd op C_{max}).

Accumulatie van alveolaire schuimmacrofagen in de long werd waargenomen bij ratten en muizen. De geen-effectdosis bij ratten was 25 mg/kg (5-voudige menselijke blootstelling gebaseerd op AUC) en 750 mg/kg bij muizen (142-voudige menselijke blootstelling).

Gastrointestinale symptomen, in het bijzonder zachte feces, slijmerige feces, diarree en bij hogere doses bloed in de feces, zijn waargenomen bij honden. Een geen-effectniveau, is niet vastgesteld.

Vildagliptine bleek niet mutageen in conventionele in vitro en in vivo testen voor genotoxiciteit.

In een onderzoek naar fertiliteit en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten werd geen bewijs gevonden van verminderde vruchtbaarheid, reproductieve vermogen of vroege embryonale ontwikkeling als gevolg van vildagliptine. Embryofoetale toxiciteit is onderzocht bij ratten en konijnen. Een verhoogde incidentie

van misvormingen aan de ribben (wavy ribs) is waargenomen bij ratten in samenhang met verminderde maternale lichaamsgewichtparameters, bij een geen-effectdosis van 75 mg/kg (10-voudige menselijke blootstelling). Bij konijnen werden een verminderd foetaal gewicht en skeletafwijkingen, kenmerkend voor vertragingen in de ontwikkeling, alleen waargenomen bij ernstige maternale toxiciteit bij een geen-effectdosis van 50 mg/kg (9-voudige menselijke blootstelling). Er is onderzoek verricht naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten. Bij een dosis van meer dan 150 mg/kg trad maternale toxiciteit op, waaronder een voorbijgaande daling van het lichaamsgewicht en een verminderde motorische activiteit in de F1-generatie.

Een twee jaar durend carcinogeniciteitsonderzoek werd uitgevoerd bij ratten bij orale doses tot 900 mg/kg (ongeveer 200 maal de menselijke blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosis). Er werd geen toename in tumoren waargenomen die aan vildagliptine kon worden toegeschreven. Een ander tweejarig onderzoek naar carcinogeniciteit is uitgevoerd bij muizen met orale doses tot 1000 mg/kg. Er is een verhoging in de incidentie van mammaire adenocarcinomen en hemangiosarcomen waargenomen bij een geen-effectdosis van respectievelijk 500 mg/kg (59-voudige menselijke blootstelling) en 100 mg/kg (16-voudige menselijke blootstelling). De verhoging in de incidentie van deze tumoren bij muizen wordt verondersteld geen significant risico voor de mens te vormen. Dit is vanwege de niet-genotoxiciteit van vildagliptine en de belangrijkste metaboliet, het voorkomen van tumoren bij alleen één diersoort, en de hoge systemische blootstellingsverhoudingen waarbij de tumoren zijn waargenomen.

In een toxicologisch onderzoek gedurende 13 weken bij cynomolgus apen werden huidletsels gemeld bij doses ≥ 5 mg/kg/dag. Deze werden consequent aangetroffen ter hoogte van de extremiteiten (handen, voeten, oren en staart). Bij 5 mg/kg/dag (ongeveer equivalent aan de menselijke AUC-blootstelling bij de 100 mg dosis) werden alleen blaren waargenomen. Deze waren omkeerbaar ondanks het voorzetten van de behandeling en werden niet in verband gebracht met histopathologische afwijkingen. Schilferende, vervellende huid, korstjes en zweren op de staart met gecorreleerde histopathologische veranderingen werden waargenomen bij doses ≥ 20 mg/kg/dag (ongeveer 3 keer de menselijke AUC-blootstelling bij de 100 mg dosis). Necrotische wonden op de staart werden waargenomen bij een dosis van ≥ 80 mg/kg/dag. Huidlesies waren niet omkeerbaar bij apen die waren behandeld met een dosis van 160 mg/kg/dag gedurende een herstelperiode van vier weken.

Metformine
Niet-klinische gegevens over metformine duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Hydroxypropylcellulose
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Poly(vinylalcohol) (E1203)
Titaniumdioxide (E 171)
Macrogol (E1521)
Talk (E553b)
Rood ijzeroxide (E172) (alleen voor 50 mg/850 mg)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking:
Formpack-film met droogmiddel Alu-Alu blisterverpakking bevat 30, 60 of 180 filmomhulde tabletten.

HDPE-flessenpakket:
Container van hogedichtheidpolyetheen met door kinderen moeilijk te openen plastic dop en zakjes silicagel voor 50 en 100 filmomhulde tabletten.

Container van hogedichtheidpolyetheen met door kinderen moeilijk te openen plastic dop en moleculaire zeefbus voor 50 en 100 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vildagliptine/Metformine HCL Amarox 50 mg/850 mg filmomhulde tabletten: RVG 129716

Vildagliptine/Metformine HCL Amarox 50 mg/1000 mg filmomhulde tabletten: RVG 129717

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 oktober 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 19 juni 2026