1. Bezeichnung des Arzneimittels

Vildagliptin/Metforminhydrochlorid AL 50 mg/850 mg Filmtabletten
Vildagliptin/Metforminhydrochlorid AL 50 mg/1000 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Vildagliptin/Metforminhydrochlorid AL 50 mg/850 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 50 mg Vildagliptin und 850 mg Metforminhydrochlorid (entsprechend 660 mg Metformin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 1 mg Lactose (als Monohydrat).

Vildagliptin/Metforminhydrochlorid AL 50 mg/1000 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 50 mg Vildagliptin und 1000 mg Metforminhydrochlorid (entsprechend 780 mg Metformin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 10 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Vildagliptin/Metforminhydrochlorid AL 50 mg/850 mg Filmtabletten
Gelbe, ovale, bikonvexe Filmtablette mit einer Länge von ca. 20 mm und einer Breite von ca. 8 mm.

Vildagliptin/Metforminhydrochlorid AL 50 mg/1000 mg Filmtabletten
Dunkelgelbe, ovale, bikonvexe Filmtablette mit einer Länge von ca. 21 mm und einer Breite von ca. 8 mm.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Vildagliptin/Metforminhydrochlorid AL wird angewendet bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes-mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle:

- bei Patienten, die mit Metforminhydrochlorid allein unzureichend eingestellt sind.
- bei Patienten, die bereits mit einer Kombination von Vildagliptin und Metforminhydrochlorid als separate Tabletten behandelt werden.
- in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes, einschließlich Insulin, wenn diese zu keiner ausreichenden glykämischen Kontrolle führen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu verschiedenen Kombinationen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene mit normaler Nierenfunktion (GFR ≥ 90 ml/min)
Die Dosierung der antihyperglykämischen Therapie mit Vildagliptin/Metforminhydrochlorid AL sollte individualisiert auf Basis des gegenwärtigen Therapieregimes, der Wirksamkeit und Verträglichkeit für den Patienten erfolgen, ohne die empfohlene Tageshöchstdosis von 100 mg Vildagliptin zu überschreiten. Die Therapie mit Vildagliptin/Metforminhydrochlorid AL kann entweder mit der 50 mg/850 mg oder der 50 mg/1000 mg Tablettenstärke zweimal täglich begonnen werden, wobei eine Tablette morgens und die andere abends eingenommen wird.

- Patienten, die mit der für sie maximal verträglichen Dosis einer Metforminmonotherapie nicht adäquat eingestellt sind: Die Startdosis von Vildagliptin/Metforminhydrochlorid AL sollte Vildagliptin 50 mg zweimal täglich (100 mg Tagesdosis) und die bisher eingenommene Dosis von Metformin beinhalten.
- Patienten, die von der Einnahme von Vildagliptin und Metformin als separate Tabletten umgestellt werden: Vildagliptin/Metforminhydrochlorid AL sollte mit der Dosierung von Vildagliptin und Metformin initiiert werden, wie sie auch bisher eingenommen wurde.
- Patienten, die mit einer Zweifachkombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt sind: Die Dosierung von Vildagliptin/Metforminhydrochlorid AL sollte Vildagliptin 50 mg zweimal täglich (100 mg Tagesdosis) und eine Dosis von Metformin ähnlich der bisher eingenommenen Dosis beinhalten. Bei Kombination von Vildagliptin/Metforminhydrochlorid AL mit einem Sulfonylharnstoff kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs in Betracht gezogen werden, um das Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren.
- Patienten, die mit einer Zweifachkombinationstherapie mit Insulin und der maximal verträglichen Dosis von Metformin nicht ausreichend eingestellt sind: Die Dosierung von Vildagliptin/Metforminhydrochlorid AL sollte Vildagliptin 50 mg zweimal täglich (100 mg Tagesdosis) und eine Dosis von Metformin ähnlich der bisher eingenommenen Dosis beinhalten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer oralen Dreifachtherapie von Vildagliptin und Metformin in Kombination mit einem Thiazolidindion wurden nicht ermittelt.

Bestimmte Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird und ältere Patienten zu Einschränkungen der Nierenfunktion neigen, sollte bei älteren Patienten, die Vildagliptin/Metforminhydrochlorid AL einnehmen, regelmäßig die Nierenfunktion überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Vor Beginn der Behandlung mit metforminhaltigen Arzneimitteln und danach mindestens einmal jährlich sollte die GFR ermittelt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer weiteren Progression der Nierenfunktionsstörung und bei älteren Patienten sollte die Nierenfunktion häufiger, z.B. alle 3 – 6 Monate, kontrolliert werden.

Die maximale Tagesdosis von Metformin sollte möglichst auf 2 – 3 Dosen pro Tag aufgeteilt werden.

Bevor die Einleitung einer Behandlung mit Metformin bei Patienten mit einer GFR < 60 ml/min erwogen wird, sollten Faktoren, die das Risiko einer Laktatazidose erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4), überprüft werden.

Falls keine angemessene Stärke von Vildagliptin/Metforminhydrochlorid AL erhältlich ist, sollten statt der Fixdosiskombination die Einzelsubstanzen angewendet werden.

Siehe Tabelle

Eingeschränkte Funktion der Leber
Vildagliptin/Metforminhydrochlorid AL sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden. Dies schließt Patienten ein, die bereits vor der Behandlung einen Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) auf mehr als das 3-Fache der Obergrenze des Normbereichs (ULN) hatten (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

Kinder und Jugendliche
Vildagliptin/Metforminhydrochlorid AL wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vildagliptin/Metformin bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen
Die Einnahme von Vildagliptin/Metforminhydrochlorid AL zu oder kurz nach einer Mahlzeit kann gastrointestinale Symptome reduzieren, die mit Metformin assoziiert sind (siehe auch Abschnitt 5.2).

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60 – 89	Die maximale Tagesdosis beträgt 3.000 mg. Eine Dosisreduktion kann in Abhängigkeit von der Abnahme der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden.	Keine Dosisanpassung.
45 – 59	Die maximale Tagesdosis beträgt 2.000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.	Die tägliche Maximaldosis ist 50 mg.
30 – 44	Die maximale Tagesdosis beträgt 1.000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.	
< 30	Metformin ist kontraindiziert.	

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- jede Art von akuter metabolischer Azidose (z.B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose),
- diabetisches Präkoma,
- schwere Niereninsuffizienz (GFR <30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4),
- akute Zustände, die potenziell mit einer Veränderung der Nierenfunktion einhergehen, wie:
  - Dehydratation,
  - schwere Infektionen,
  - Schockzustände,
  - intravaskuläre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel (siehe Abschnitt 4.4).
- Akute oder chronische Erkrankungen, die eine Gewebshypoxie hervorrufen können, wie:
  - kardiale oder respiratorische Insuffizienz,
  - ein frischer Myokardinfarkt,
  - Schockzustand.
- Einschränkung der Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8),
- akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus,
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Vildagliptin/Metformin ist kein Ersatz für Insulin bei insulinbedürftigen Patienten und darf bei Patienten mit Typ-1-Diabetes nicht angewendet werden.

Laktatazidose

Laktatazidose, eine sehr seltene, aber schwerwiegende metabolische Komplikation, tritt am häufigsten bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion oder kardiorespiratorischer Erkrankung oder Sepsis auf. Bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zur Kumulation von Metformin, die das Risiko einer Laktatazidose erhöht.

In Fällen von Dehydratation (schwerer Diarrhö oder Erbrechen, Fieber oder verminderter Flüssigkeitsaufnahme) sollte Metformin vorübergehend abgesetzt und möglichst Kontakt mit einem Arzt aufgenommen werden.

Eine Behandlung mit Arzneimitteln, die die Nierenfunktion akut beeinträchtigen können (wie z.B. Antihypertonika, Diuretika und NSARs) sollte bei mit Metformin behandelten Patienten mit Vorsicht eingeleitet werden. Weitere Risikofaktoren für eine Laktatazidose sind übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörung, schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, langes Fasten und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen sowie die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Laktatazidose verursachen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Patienten und/oder ihre Betreuer sollten auf das Risiko einer Laktatazidose hingewiesen werden. Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Muskelkrämpfe, Asthenie und Hypothermie, gefolgt von Koma. Bei vermuteten Symptomen muss der Patient die Einnahme von Metformin beenden und umgehend einen Arzt aufsuchen. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes (<7,35), erhöhte Laktatplasmaspiegel (>5 mmol/l) sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten.

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel kann zu einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie führen. Dies kann eine Metformin-Kumulation zur Folge haben und das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Die Behandlung mit Metformin muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Nierenfunktion

Die GFR sollte vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen ermittelt werden (siehe Abschnitt 4.2). Metformin darf bei Patienten mit einer GFR <30 ml/min nicht angewendet und sollte in Situationen, die die Nierenfunktion verändern, vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Begleitmedikamente, die die Nierenfunktion beeinflussen, zu signifikanten hämodynamischen Veränderungen führen oder die renalen Transportwege hemmen und die systemische Metformin-Exposition erhöhen können, sollten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Leberfunktionsstörung

Patienten mit Leberfunktionsstörungen dürfen nicht mit Vildagliptin/Metformin behandelt werden. Dies schließt Patienten ein, die bereits vor der Behandlung einen Anstieg von ALT oder AST auf mehr als das 3-Fache der Obergrenze des Normbereichs (ULN) hatten (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.8).

Monitoring der Leberenzyme

Es wurden seltene Fälle von Leberfunktionsstörung (einschließlich Hepatitis) unter Vildagliptin berichtet. In diesen Fällen waren die Patienten im Allgemeinen asymptomatisch, zeigten keine klinischen Folgeerscheinungen und die Leberfunktion normalisierte sich nach Absetzen der Behandlung. Vor Beginn der Behandlung mit Vildagliptin/Metformin AL ist eine Bestimmung der Leberfunktionswerte durchzuführen, um die Ausgangswerte des Patienten zu ermitteln. Während der Behandlung mit Vildagliptin/Metformin sind die Leberfunktionswerte im ersten Jahr alle drei Monate und danach in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Bei Patienten, die erhöhte Transaminasenspiegel entwickeln, sollte der Befund ein zweites Mal überprüft werden, um das Ergebnis zu bestätigen. Bis zur Normalisierung der/des abnormen Werte(s) sollten die Leberenzyme dieser Patienten häufig kontrolliert werden. Bei einem Anstieg von AST oder ALT auf das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs oder darüber hinaus wird empfohlen, Vildagliptin/Metformin abzusetzen. Patienten, die Gelbsucht oder andere Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, müssen Vildagliptin/Metformin absetzen.

Nach Absetzen der Behandlung mit Vildagliptin/Metformin und Normalisierung der Leberfunktionswerte darf die Behandlung mit Vildagliptin/Metformin nicht wieder begonnen werden.

Hauterkrankungen

In nicht klinischen toxikologischen Studien wurden unter Vildagliptin Hautläsionen wie Blasenbildung und Ulzera an Extremitäten von Affen berichtet (siehe Abschnitt 5.3). Obwohl in klinischen Studien keine erhöhte Inzidenz von Hautläsionen beobachtet wurde, gibt es nur begrenzte Erfahrung bei Patienten mit diabetischen Hautkomplikationen. Des Weiteren wurden nach der Markteinführung bullöse und exfoliative Hautläsionen berichtet. Daher wird eine Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung und Ulzera, wie es bei diabetischen Patienten Routine ist, empfohlen.

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von Vildagliptin wurde mit dem Risiko in Verbindung gebracht, eine akute Pankreatitis zu entwickeln. Die Patienten sollten deshalb über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sollte Vildagliptin abgesetzt werden; ist eine akute Pankreatitis bestätigt, sollte Vildagliptin nicht wieder eingenommen werden. Bei Patienten mit einer akuten Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Hypoglykämien

Sulfonylharnstoffe sind als Ursache von Hypoglykämie bekannt. Patienten, die Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff erhalten, sind möglicherweise einem Hypoglykämierisiko ausgesetzt. Daher kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren.

Chirurgische Eingriffe

Metformin muss zur Zeit einer Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach der Operation oder nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Vildagliptin/Metformin AL nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien für Vildagliptin/Metformin durchgeführt. Die folgenden Aussagen geben die Informationen wieder, die zu den einzelnen Wirkstoffen bekannt sind.

Vildagliptin

Vildagliptin hat ein geringes Wechselwirkungspotenzial mit gleichzeitig angewendeten anderen Arzneimitteln. Da Vildagliptin kein Substrat für das Enzym Cytochrom P

(CYP) 450 ist und CYP-450-Enzyme weder hemmt noch induziert, ist eine Interaktion mit gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln, die über dieses System verstoffwechselt werden, es hemmen oder induzieren, nicht wahrscheinlich.

Die Ergebnisse aus klinischen Studien, die mit den oralen Antidiabetika Pioglitazon, Metformin und Glibenclamid in Kombination mit Vildagliptin durchgeführt wurden, zeigten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen in der Zielpopulation.

Arzneimittelinteraktionsstudien mit Digoxin (P-Glycoprotein-Substrat) und Warfarin (CYP2C9-Substrat) an gesunden Probanden zeigten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe mit Vildagliptin.

Mit Amlodipin, Ramipril, Valsartan oder Simvastatin wurden Arzneimittelinteraktionsstudien an gesunden Probanden durchgeführt. In diesen Studien beobachtete man keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen nach gleichzeitiger Anwendung mit Vildagliptin. Dies wurde jedoch nicht in der Zielpopulation nachgewiesen.

Kombination mit ACE-Hemmern
Bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer einnehmen, kann das Risiko eines Angioödems erhöht sein (siehe Abschnitt 4.8).

Wie auch bei anderen oralen Antidiabetika könnte die blutzuckersenkende Wirkung von Vildagliptin durch bestimmte Wirkstoffe, einschließlich Thiaziden, Kortikosteroiden, Schilddrüsenarzneimitteln und Sympathomimetika verringert werden.

Metformin
Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen
Alkohol
Alkoholvergiftung ist mit einem erhöhten Risiko für eine Laktatazidose assoziiert, insbesondere in Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung.

Jodhaltige Kontrastmittel
Die Behandlung mit Metformin muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist
Einige Arzneimittel können die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen und dadurch das Risiko einer Laktatazidose erhöhen, wie z.B. NSARs einschließlich selektiver Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika. Zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln oder bei ihrer Anwendung in Kombination mit Metformin ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Glukokortikoide, Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Aktivität. Informieren Sie den Patienten darüber, und messen Sie seinen Blutzuckerspiegel vor allem zu Beginn der Therapie in kürzeren Abständen. Passen Sie die Dosierung von Vildagliptin/Metformin, sofern notwendig, während der gleichzeitigen Anwendung mit einem dieser Arzneimittel sowie nach dessen Absetzen an.

Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) können zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels führen. Die Dosierung des Antidiabetikums sollte, sofern notwendig, während der Therapie mit dem anderen Arzneimittel sowie nach dessen Absetzen angepasst werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die in gängige renale tubuläre Transportsysteme eingreifen, die an der renalen Elimination von Metformin beteiligt sind (z.B. organische kationische Transporter-2 [OCT2] / Multidrug and Toxin Extrusion [MATE]-Inhibitoren wie Ranolazin, Vandetanib, Dolutegravir und Cimetidin), könnte die systemische Exposition gegenüber Metformin erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Vildagliptin/Metformin bei Schwangeren vor. Für Vildagliptin haben tierexperimentelle Studien bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Für Metformin haben tierexperimentelle Studien keine Reproduktionstoxizität gezeigt. Tierexperimentelle Studien mit Vildagliptin und Metformin zeigten keine Teratogenität, jedoch fetotoxische Effekte in Dosen, die für das Muttertier toxisch waren (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Vildagliptin/Metformin sollte nicht während der Schwangerschaft verwendet werden.

Stillzeit
Tierexperimentelle Studien zeigten, dass sowohl Vildagliptin als auch Metformin in die Muttermilch ausgeschieden werden. Es ist nicht bekannt, ob Vildagliptin beim Menschen in die Muttermilch übergeht, allerdings wird Metformin in geringen Dosen in die menschliche Muttermilch sezerniert. Wegen des potenziellen Risikos für eine Hypoglykämie beim Neugeborenen im Zusammenhang mit Metformin und aufgrund fehlender Daten beim Menschen hinsichtlich Vildagliptin sollte Vildagliptin/Metformin nicht bei stillenden Frauen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität
Es wurden keine Studien zur Auswirkung von Vildagliptin/Metformin auf die menschliche Fruchtbarkeit durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten, bei denen Schwindel als Nebenwirkung auftritt, sollten kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Sicherheitsdaten wurden von insgesamt 6.197 Patienten erhalten, die in randomisierten, placebokontrollierten Studien Vildagliptin/Metformin erhalten hatten. Von diesen Patienten erhielten 3.698 Patienten Vildagliptin/Metformin und 2.499 Patienten Placebo/Metformin.

Es wurden keine therapeutischen klinischen Studien mit Vildagliptin/Metformin durchgeführt. Allerdings wurde die Bioäquivalenz von Vildagliptin/Metformin mit gleichzeitig gegebenem Vildagliptin und Metformin nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2).

Die meisten Nebenwirkungen in diesen Studien waren leicht und vorübergehend; ein Absetzen des Arzneimittels war nicht erforderlich. Es wurde kein Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Expositionsdauer oder Tagesdosis festgestellt. Die Anwendung von Vildagliptin ist mit dem Risiko der Entwicklung einer Pankreatitis verbunden. Nach der Einnahme von Metformin wurde über eine Laktatazidose berichtet, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Nebenwirkungen, die in doppelblinden klinischen Studien von Patienten berichtet wurden, die Vildagliptin als Monotherapie und Add-on-Therapien erhielten, sind im Folgenden nach Organsystemklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Bei der Bewertung wurden folgende Häufigkeitsklassen zugrunde gelegt: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Vildagliptin
Leberfunktionsstörung
Es wurden seltene Fälle von Leberfunktionsstörung (einschließlich Hepatitis) unter Vildagliptin berichtet. In diesen Fällen waren die Patienten im Allgemeinen asymptomatisch, zeigten keine klinischen Folgeerscheinungen und die Leberfunktion normalisierte sich nach Absetzen der Behandlung. In kontrollierten Monotherapie- und Kombinationsstudien mit einer Dauer bis zu 24 Wochen betrug die Inzidenz von ALT- oder AST-Erhöhungen das 3-Fache der Obergrenze des Normbereichs und darüber hinaus (Nachweis bei mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messungen oder bei der letzten Visite während der Behandlung) unter 50 mg Vildagliptin einmal täglich 0,2%, unter Vildagliptin 50 mg zweimal täglich 0,3% und unter allen Vergleichswirkstoffen 0,2%. Diese Erhöhungen der Transaminasen waren im Allgemeinen asymptomatisch, nicht pro-

Tabelle 1 Nebenwirkungen bei Patienten, die Vildagliptin und Metformin (als Einzelkomponenten oder als fixe Dosiskombination) erhielten, oder in Kombination mit anderen antidiabetischen Behandlungen, in klinischen Studien und nach Markteinführung

Systemorganklasse – Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Infektionen der oberen Atemwege	Häufig
Nasopharyngitis	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hypoglykämie	Gelegentlich
Appetitverlust	Gelegentlich
Abnahme der Vitamin-B_{12}-Resorption und Laktatazidose	Sehr selten *
Erkrankungen des Nervensystems	
Schwindel	Häufig
Kopfschmerzen	Häufig
Tremor	Häufig
Metallischer Geschmack	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Erbrechen	Häufig
Diarrhö	Häufig
Übelkeit	Häufig
Refluxösophagitis	Häufig
Flatulenz	Häufig
Obstipation	Häufig
Abdominelle Schmerzen einschließlich Oberbauch	Häufig
Pankreatitis	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen	
Hepatitis	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Hyperhidrose	Häufig
Pruritus	Häufig
Ausschlag	Häufig
Dermatitis	Häufig
Erythem	Gelegentlich
Urtikaria	Gelegentlich
Exfoliative und bullöse Hautläsionen, einschließlich bullösem Pemphigoid	Nicht bekannt †
Kutane Vaskulitis	Nicht bekannt †
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Arthralgie	Häufig
Myalgie	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Asthenie	Häufig
Fatigue	Gelegentlich
Schüttelfrost	Gelegentlich
Periphere Ödeme	Gelegentlich
Untersuchungen	
Anormale Leberfunktionstests	Gelegentlich

* Nebenwirkungen bei Patienten, die Metformin als Monotherapie erhielten und die nicht beobachtet wurden bei Patienten, die Vildagliptin + Metformin in einer Fixkombination erhielten. Weitere Informationen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Metformin.

† Basierend auf Spontanmeldungen nach Markteinführung.

gredient und nicht mit Cholestase oder Gelbsucht assoziiert.

Angioödem

Unter Vildagliptin wurden seltene Fälle von Angioödemen berichtet, ähnlich der Zahl in der Kontrollgruppe. Über eine größere Anzahl von Fällen wurde bei gleichzeitiger Gabe von Vildagliptin mit ACE-Hemmern berichtet. Der Großteil der Ereignisse war schwach ausgeprägt und verschwand mit fortlaufender Vildagliptin-Behandlung.

Hypoglykämie

Eine Hypoglykämie trat gelegentlich auf, wenn Vildagliptin (0,4%) als Monotherapie in vergleichenden kontrollierten Monotherapiestudien mit einem aktiven Komparator oder Placebo (0,2%) verwendet wurde. Es wurden keine schweren oder schwerwiegenden Ereignisse einer Hypoglykämie berichtet. Bei Verwendung als Add-on zu Metformin trat eine Hypoglykämie bei 1% der mit Vildagliptin behandelten Patienten und bei 0,4% der mit Placebo behandelten Patienten auf. Wenn Pioglitazon hinzugefügt wurde, trat bei 0,6% der mit Vildagliptin behandelten Patienten und bei 1,9% der mit Placebo behandelten Patienten eine Hypoglykämie auf. Wenn Sulfonylharnstoff hinzugefügt wurde, trat bei 1,2% der mit Vildagliptin behandelten Patienten und bei 0,6% der mit Placebo behandelten Patienten eine Hypoglykämie auf. Wenn Sulfonylharnstoff und Metformin hinzugefügt wurden, trat bei 5,1% der mit Vildagliptin behandelten Patienten und bei 1,9% der mit Placebo behandelten Patienten eine Hypoglykämie auf. Bei Patienten, die Vildagliptin in Kombination mit Insulin erhielten, betrug die Inzidenz einer Hypoglykämie 14% für Vildagliptin und 16% für Placebo.

Metformin

Verminderte Vitamin-B_{12}-Aufnahme

Eine verminderte Vitamin-B_{12}-Aufnahme mit Abnahme des Serumgehaltes wurde sehr selten bei Patienten beobachtet, die mit Metformin über eine lange Zeit behandelt wurden. Es wird empfohlen, diese Ätiologie in Betracht zu ziehen, wenn ein Patient eine megaloblastische Anämie aufweist.

Leberfunktion

Vereinzelte Fälle von anormalen Leberfunktionstests oder Hepatitis wurden berichtet, die nach Absetzen von Metformin reversibel waren.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Gastrointestinale Nebenwirkungen treten am häufigsten zu Beginn der Therapie auf und klingen in den meisten Fällen spontan ab. Um sie zu vermeiden, wird empfohlen, Metformin in 2 Tagesdosen während oder nach den Mahlzeiten einzunehmen. Eine langsame Erhöhung der Dosis kann auch die gastrointestinale Verträglichkeit verbessern.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert,

jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zu Überdosierungen mit Vildagliptin/Metformin vor.

Vildagliptin
Informationen zu Überdosierungen mit Vildagliptin sind begrenzt.

Symptome
Informationen über die wahrscheinlichen Symptome einer Überdosierung stammen aus einer Verträglichkeitsstudie mit gesunden Probanden, die 10 Tage lang Vildagliptin mit ansteigender Dosierung erhielten. Bei 400 mg traten in drei Fällen Muskelschmerzen auf sowie in Einzelfällen leichte und vorübergehende Parästhesien, Fieber, Ödeme und ein vorübergehender Anstieg der Lipasespiegel. Bei 600 mg hatte ein Proband Ödeme an Füßen und Händen und einen Anstieg der Kreatinphosphokinase (CPK), der AST, des C-reaktiven Proteins (CRP) und der Myoglobinspiegel.
Drei weitere Probanden hatten Ödeme der Füße, zwei von ihnen mit Parästhesien. Alle Symptome und abnormalen Laborwerte waren nach Absetzen der Studienmedikation reversibel.

Metformin
Eine starke Überdosierung von Metformin (oder ein gleichzeitig bestehendes Laktatazidose-Risiko) kann zum Auftreten einer Laktatazidose führen. Dabei handelt es sich um einen medizinischen Notfall, der im Krankenhaus behandelt werden muss.

Behandlung
Die wirksamste Methode zur Entfernung von Metformin ist die Hämodialyse. Im Gegensatz dazu kann Vildagliptin durch Hämodialyse nicht entfernt werden, jedoch der durch Hydrolyse entstehende Hauptmetabolit (LAY 151). Supportive Behandlungsmaßnahmen werden empfohlen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombinationen oraler Antidiabetika
ATC-Code: A10BD08

Wirkmechanismus
Vildagliptin/Metforminhydrochlorid kombiniert zwei Antidiabetika mit komplementären Wirkmechanismen, die bei Patienten mit Typ-2-Diabetes die Blutzuckerregulation verbessern: Vildagliptin, das zur Klasse der Inkretin-Verstärker gehört, und Metforminhydrochlorid, das zur Klasse der Biguanide gehört.

Vildagliptin gehört zur Klasse der Substanzen, die die Inselzellfunktion verstärken, und ist ein potenter und selektiv wirkender Dipeptidylpeptidase-4-(DPP-4-)Inhibitor. Metformin wirkt im Wesentlichen über die Hemmung der hepatischen Gluconeogenese.

Pharmakodynamische Wirkungen
Vildagliptin
Vildagliptin wirkt im Wesentlichen über die Hemmung der DPP-4, dem Enzym, das für den Abbau der Inkretin-Hormone GLP-1 (glucagon-like peptide-1) und GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) verantwortlich ist.

Die Gabe von Vildagliptin führt zu einer raschen und vollständigen Hemmung der DPP-4-Aktivität, die sowohl nüchtern als auch postprandial zu erhöhten endogenen Konzentrationen der Inkretinhormone GLP-1 und GIP führt.

Durch Erhöhung der endogenen Konzentrationen dieser Inkretinhormone steigert Vildagliptin die Sensitivität der Betazellen gegenüber Glucose und verbessert dadurch die glucoseabhängige Insulinsekretion. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes unter Behandlung mit täglich 50 – 100 mg Vildagliptin besserten sich bei Testmahlzeiten signifikant die Marker der Beta-Zell-Funktion einschließlich HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), das Verhältnis Proinsulin zu Insulin sowie die Beta-Zell-Antwort. Bei Nicht-Diabetikern (normoglykämischen Personen) stimuliert Vildagliptin weder die Insulinsekretion noch senkt es den Glucosespiegel.

Durch die Steigerung der endogenen GLP-1-Konzentrationen verstärkt Vildagliptin auch die Sensitivität der Alphazellen gegenüber Glucose und führt so zu einer verbesserten bedarfsgerechten Glucagonsekretion.

Das durch erhöhte Inkretinhormone vermittelte stärkere Ansteigen des Insulin/Glucagon-Quotienten während der Hyperglykämie führt zu einer Verminderung der hepatischen Glucoseproduktion, sowohl nüchtern als auch postprandial, und damit zu einer geringeren Glykämie.

Der für erhöhte GLP-1-Konzentrationen bekannte Effekt einer verzögerten Magenentleerung wird bei der Behandlung mit Vildagliptin nicht beobachtet.

Metformin
Metformin ist ein Biguanid mit blutzuckersenkender Wirkung, es senkt sowohl den basalen als auch den postprandialen Blutzuckerspiegel. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämie oder Gewichtszunahme.

Die Glucose-senkende Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf drei Mechanismen:
- Senkung der Glucoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Gluconeogenese und Glykogenolyse;
- mäßiges Erhöhen der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -verwertung;
- Hemmung der intestinalen Glucoseresorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch seine Wirkung auf die Glykogensynthase und erhöht die Transportkapazität von spezifischen membranständigen Transportproteinen für Glucose (GLUT-1 und GLUT-4).

Beim Menschen besitzt Metformin unabhängig von seiner Wirkung auf den Blutzuckerspiegel günstige Wirkung auf den Fettstoffwechsel. Dies wurde in therapeutischer Dosierung in kontrollierten, mittel- oder langfristigen klinischen Studien nachgewiesen: Metformin senkt die Serumspiegel des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride.

In der prospektiven, randomisierten UKPDS (UK Prospective Diabetes Study)-Studie wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Kontrolle der Einstellung des Blutzuckerspiegels bei Typ-2-Diabetikern nachgewiesen. Die Analyse der Ergebnisse übergewichtiger Patienten, die nach Versagen einer Diät ausschließlich mit Metformin behandelt wurden, zeigte:
- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos aller diabetesabhängigen Komplikationen in der Metformin-Gruppe (29,8 Ereignisse/1.000 Patientenjahre) gegenüber der Gruppe mit Diät allein (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), p = 0,0023, sowie gegenüber der kombinierten Gruppen, behandelt mit Sulfonylharnstoff und Insulin in Monotherapie (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), p = 0,0034;
- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos für die diabetesbedingte Mortalität: Metformin 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, p = 0,017;
- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos für die Gesamtmortalität: Metformin 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre gegenüber Diät allein 20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahre (p = 0,011) sowie gegenüber der kombinierten Gruppen, behandelt mit Sulfonylharnstoff und Insulin in Monotherapie 18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahre (p = 0,021);
- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos für Myokardinfarkt: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre (p = 0,01).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin-Monotherapie unzureichend eingestellt war, wurde durch die zusätzliche Gabe von Vildagliptin nach 6 Monaten Therapie eine statistisch signifikante Reduktion des HbA_{1c}-Wertes gegenüber Placebo nachgewiesen (Differenz zwischen den Gruppen von −0,7% bis −1,1% für 50 mg bzw. 100 mg Vildagliptin). Der Anteil der Patienten, die eine Senkung des HbA_{1c}-Wertes von ≥0,7% im Vergleich zum Ausgangswert erzielten, war in beiden Gruppen Vildagliptin plus Metformin (46% bzw. 60%) statistisch signifikant höher als in der Gruppe Metformin plus Placebo (20%).

In einer Studie über 24 Wochen wurde bei Patienten, die unzureichend mit Metformin eingestellt waren (mittlere Tagesdosis: 2.020 mg), Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) mit Pioglitazon (30 mg einmal täglich) verglichen. Die mittleren Reduktionen eines Ausgangs-HbA_{1c} von 8,4% betrugen unter Vildagliptin zusätzlich zu Metformin −0,9% und −1,0% unter Pioglitazon zusätzlich zur

Metformingabe. Bei Patienten, die Pioglitazon zusätzlich zu Metformin erhielten, wurde eine mittlere Gewichtszunahme von 1,9 kg beobachtet, während Patienten, die Vildagliptin zusätzlich zu Metformin erhielten, eine mittlere Gewichtszunahme von 0,3 kg aufwiesen.

In einer klinischen Studie mit zweijähriger Dauer wurde bei Patienten, die mit Metformin (mittlere Tagesdosis: 1.894 mg) behandelt wurden, Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) mit Glimepirid (bis zu 6 mg/Tag – durchschnittliche Dosis über 2 Jahre: 4,6 mg) verglichen. Nach einem Jahr betrugen die mittleren Reduktionen des HbA_{1c} –0,4% unter Vildagliptin zusätzlich zu Metformin und –0,5% unter Glimepirid zusätzlich zu Metformin, bei einem mittleren Ausgangswert des HbA_{1c} von 7,3%. Die Änderung des Körpergewichts betrug unter Vildagliptin –0,2 kg versus +1,6 kg unter Glimepirid. Die Inzidenz von Hypoglykämien war in der Vildagliptin-Gruppe signifikant niedriger (1,7%) als in der Glimepirid-Gruppe (16,2%). Am Studienendpunkt (2 Jahre) war in beiden Behandlungsgruppen der HbA_{1c} ähnlich dem Ausgangswert und die Unterschiede im Körpergewicht und Hypoglykämien blieben erhalten.

In einer Studie über 52 Wochen wurde Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) mit Gliclazid (durchschnittliche Tagesdosis 229,5 mg) an Patienten verglichen, die unzureichend auf Metformin (Metformin-Ausgangsdosis 1.928 mg/Tag) eingestellt waren. Nach einem Jahr betrug die mittlere Reduktion des HbA_{1c} –0,81% bei Gabe von Vildagliptin zusätzlich zu Metformin (mittlerer Ausgangswert des HbA_{1c} 8,4%) und –0,85% bei Gabe von Gliclazid zusätzlich zu Metformin (mittlerer Ausgangswert des HbA_{1c} 8,5%) wobei statistische Nicht-Unterlegenheit erreicht wurde (95% Konfidenzintervall –0,11 – –0,20). Die Veränderung des Körpergewichtes betrug unter Vildagliptin +0,1 kg verglichen mit +1,4 kg unter Gliclazid.

In einer Studie über 24 Wochen wurde die Wirksamkeit der Fixdosis-Kombination von Vildagliptin und Metformin (schrittweise titriert auf eine Dosis von 50 mg/500 mg zweimal täglich oder 50 mg/1.000 mg zweimal täglich) als Anfangstherapie bei Wirkstoff-naiven Patienten evaluiert. Der durchschnittliche Ausgangswert des HbA_{1c} von 8,6% wurde durch die zweimal tägliche Gabe von 50 mg/1.000 mg Vildagliptin/Metformin um –1,82%, durch zweimal täglich 50 mg/500 mg Vildagliptin/Metformin um –1,61%, durch zweimal täglich 1.000 mg Metformin um –1,36% und durch zweimal täglich 50 mg Vildagliptin um –1,09% gesenkt. Die Abnahme des HbA_{1c} bei Patienten mit einem mittleren Ausgangswert von ≥10% war höher.

Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie über 24 Wochen wurde mit 318 Patienten durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) in Kombination mit Metformin (≥1.500 mg täglich) und Glimepirid (≥4 mg täglich) zu untersuchen. Vildagliptin in Kombination mit Metformin und Glimepirid senkte den HbA_{1c} signifikant im Vergleich zu Placebo. Die Placebo-adjustierte Reduktion des vor Behandlungsbeginn mittleren HbA_{1c}-Ausgangswertes von 8,8% betrug im Durchschnitt -0,76%.

In einer fünfjährigen multizentrischen, randomisierten Doppelblindstudie (VERIFY) wurde bei neu diagnostizierten Patienten mit Typ-2-Diabetes die Wirkung einer frühen Kombinationstherapie mit Vildagliptin und Metformin (N = 998) gegenüber einer standardmäßigen initialen Metformin-Monotherapie mit anschließender Kombination mit Vildagliptin (sequenzielle Behandlungsgruppe) (N = 1.003) untersucht. Eine Kombinationsbehandlung mit Vildagliptin 50 mg zweimal täglich plus Metformin führte zu einer statistisch und klinisch signifikanten relativen Reduktion des Risikos für die „Zeit bis zum bestätigten initialen Therapieversagen" (HbA_{1c}-Wert ≥7%) im Vergleich zur Metformin-Monotherapie bei therapienaiven Patienten mit Typ-2-Diabetes über die 5-jährige Studiendauer (HR [95%-KI]: 0,51 [0,45 – 0,58]; p < 0,001). Die Inzidenz des initialen Therapieversagens (HbA_{1c}-Wert ≥7%) lag bei 429 (43,6%) Patienten in der Gruppe der Kombinationstherapie und bei 614 (62,1%) Patienten in der Gruppe der sequenziellen Behandlung.

Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie über 24 Wochen wurde mit 449 Patienten durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) in Kombination mit einer stabilen Dosis von Basal-Insulin oder Mischinsulin (mittlere tägliche Dosis von 41 Einheiten) zu untersuchen, mit gleichzeitiger Einnahme von Metformin (N = 276) oder ohne gleichzeitige Einnahme von Metformin (N = 173). Vildagliptin in Kombination mit Insulin senkte den HbA_{1c} signifikant im Vergleich zu Placebo. In der Gesamtpopulation betrug die Placebo-adjustierte Reduktion des mittleren HbA_{1c}-Ausgangswertes von 8,8% im Durchschnitt –0,72%. In den Untergruppen, die mit Insulin mit oder ohne gleichzeitige Einnahme von Metformin behandelt wurden, betrug die Placebo-adjustierte mittlere Reduktion des HbA_{1c} –0,63% bzw. –0,84%. Die Inzidenz von Hypoglykämie in der Gesamtpopulation betrug 8,4% und 7,2% in den Vildagliptin- bzw. Placebo-Gruppen. Patienten, die Vildagliptin erhielten, zeigten keine Gewichtszunahme (+0,2 kg), während die Patienten, die Placebo erhielten, eine Gewichtsabnahme zeigten (–0,7 kg).

In einer anderen Studie über 24 Wochen mit Patienten mit weiter fortgeschrittenem Typ-2-Diabetes, die nicht adäquat mit Insulin (kurz und länger wirksam, durchschnittliche Insulindosis von 80 I.E./Tag) eingestellt waren, war die mittlere Reduktion des HbA_{1c} bei zusätzlicher Gabe von Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) zu Insulin signifikant höher als unter Placebo plus Insulin (0,5% vs. 0,2%). Die Inzidenz von Hypoglykämie war in der Vildagliptin-Gruppe niedriger als in der Placebo-Gruppe (22,9% vs. 29,6%).

Kardiovaskuläres Risiko

Eine Metaanalyse von unabhängig und prospektiv bewerteten kardiovaskulären Ereignissen aus 37 klinischen Phase III und IV Monotherapie- und Kombinationstherapie-Studien mit einer Dauer von bis zu mehr als 2 Jahren (durchschnittliche Exposition von 50 Wochen für Vildagliptin und 49 Wochen für Komparatoren) zeigte, dass Vildagliptin im Vergleich zu Komparatoren nicht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert war. Der kombinierte Endpunkt der bewerteten schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse (MACE) einschließlich akutem Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses war für Vildagliptin und die kombinierten Wirkstoff- und Placebo-Komparatoren vergleichbar (Risikoverhältnis nach Mantel-Haenszel (M-H RR) 0,82 [95%-Konfidenzintervall 0,61 – 1,11]). Ein MACE ereignete sich bei 83 von 9.599 (0,86%) mit Vildagliptin behandelten Patienten und bei 85 von 7.102 (1,20%) mit Komparatoren behandelten Patienten. Die Beurteilung jeder einzelnen MACE-Komponente zeigte kein erhöhtes Risiko (ähnliches M-H RR). Bestätigte Herzinsuffizienz-Ereignisse definiert als Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder neues Auftreten von Herzinsuffizienz wurden in 41 (0,43%) der mit Vildagliptin behandelten Patienten und in 32 (0,45%) der mit Komparator behandelten Patienten mit einer M-H RR von 1,08 (95%-Konfidenzintervall 0,68 – 1,70) berichtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vildagliptin in Kombination mit Metformin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Typ-2-Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Vildagliptin/Metformin

Resorption

Für drei Dosisstärken von Vildagliptin/Metformin (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg und 50 mg/1.000 mg) wurde die Bioäquivalenz im Vergleich zu den entsprechenden Dosierungen der freien Kombinationen aus Vildagliptin- und Metforminhydrochlorid-Tabletten nachgewiesen.

Nahrung hat keinen Einfluss auf Umfang und Geschwindigkeit der Resorption von Vildagliptin aus Vildagliptin/Metformin. Umfang und Geschwindigkeit der Resorption von Metformin aus Vildagliptin/Metformin 50 mg/1.000 mg wurden bei der Anwendung mit Nahrungsmitteln verringert, was sich in einer Abnahme der C_{max} um 26% und der AUC um 7% und einer Verzögerung der T_{max} (2,0 bis 4,0 h) zeigte.

Die folgenden Angaben spiegeln die pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen Wirkstoffe von Vildagliptin/Metformin wider.

Vildagliptin

Resorption

Nach oraler Anwendung im nüchternen Zustand wird Vildagliptin rasch resorbiert und erreicht Plasmaspitzenkonzentrationen nach 1,7 Stunden. Bei Gabe mit Nahrungsmitteln verlängert sich die Zeit bis zum Erreichen der Plasmaspitzenkonzentration geringfügig auf 2,5 Stunden, die Gesamtexposition (AUC) ändert sich jedoch nicht. Die Gabe von Vildagliptin mit Nahrungsmitteln führte

zu einem geringeren C_{max}-Wert (19%) im Vergleich zur Anwendung im nüchternen Zustand. Die Größe der Veränderung ist jedoch klinisch nicht relevant, so dass Vildagliptin mit oder ohne Nahrung gegeben werden kann. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 85%.

Verteilung
Die Plasmaproteinbindung von Vildagliptin ist gering (9,3%) und Vildagliptin verteilt sich zu gleichen Teilen auf Plasma und rote Blutkörperchen. Das mittlere Verteilungsvolumen von Vildagliptin im *Steady State* nach intravenöser Anwendung (V_{ss}) beträgt 71 Liter, was auf eine extravaskuläre Verteilung hinweist.

Biotransformation
Die Metabolisierung von 69% einer Dosis ist beim Menschen der wichtigste Eliminationsweg für Vildagliptin. Der Hauptmetabolit (LAY 151) ist pharmakologisch inaktiv. Er ist das Hydrolyseprodukt des Cyano-Restes und steht für 57% der Dosis. Es folgt das Produkt der Amidhydrolyse (4% der Dosis). Wie eine *In-vivo*-Studie mit DPP-4-defizienten Ratten zeigte, trägt DPP-4 teilweise zur Hydrolyse von Vildagliptin bei. Vildagliptin wird nicht von CYP-450-Enzymen in einem quantifizierbaren Ausmaß verstoffwechselt. Daher geht man davon aus, dass die metabolische Clearance von Vildagliptin nicht durch gleichzeitig gegebene Arzneimittel beeinflusst wird, die CYP-450 hemmen oder induzieren. *In-vitro*-Studien zeigten, dass Vildagliptin die CYP-450-Enzyme nicht hemmt/induziert. Deshalb hat Vildagliptin wahrscheinlich keinen Einfluss auf die metabolische Clearance gleichzeitig gegebener Arzneimittel, die über CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 oder CYP 3A4/5 verstoffwechselt werden.

Elimination
Nach oraler Anwendung von [^{14}C]-Vildagliptin wurden etwa 85% der Dosis im Urin ausgeschieden und 15% der Dosis fanden sich in den Fäzes wieder. Nach oraler Anwendung wurden 23% der Dosis unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die Gesamtplasma-Clearance und die renale Clearance von Vildagliptin betrugen bei gesunden Probanden nach intravenöser Anwendung 41 bzw. 13 l/h. Die mittlere Eliminationshalbwertzeit beträgt nach intravenöser Anwendung etwa 2 Stunden, nach oraler Anwendung etwa 3 Stunden.

Linearität/Nichtlinearität
Im Bereich therapeutischer Dosierungen stiegen die C_{max} und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) für Vildagliptin annähernd proportional zur Dosis.

Besondere Patientengruppen
Geschlecht
Zwischen männlichen und weiblichen gesunden Probanden wurden über einen weiten Bereich von Alter und Body-Mass-Index (BMI) keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Vildagliptin beobachtet. Die Vildagliptin-vermittelte Hemmung von DPP-4 ist geschlechtsunabhängig.

Alter
Bei gesunden älteren Probanden (≥ 70 Jahre) war im Vergleich zu gesunden jungen Probanden (18 – 40 Jahre) die Vildagliptin-Gesamtexposition (100 mg täglich) um 32% und die Plasmaspitzenkonzentration um 18% erhöht. Diese Veränderungen werden jedoch nicht als klinisch relevant angesehen. Die Vildagliptin-vermittelte Hemmung von DPP-4 ist altersunabhängig.

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit einer leichten, mittelschweren oder schweren Funktionsstörung der Leber (Child-Pugh A – C) traten nach Anwendung von Vildagliptin keine klinisch signifikanten Veränderungen (maximal ~ 30%) auf.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Verglichen mit Probanden mit normaler Nierenfunktion war bei Patienten mit einer leichten, mittelschweren oder schweren Funktionsstörung der Niere die systemische Vildagliptin-Exposition erhöht (C_{max} 8 – 66%; AUC 32 – 134%) und die totale Körper-Clearance war reduziert.

Ethnische Gruppe
Die begrenzten Daten weisen darauf hin, dass die ethnische Zugehörigkeit keinen großen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Vildagliptin hat.

Metformin
Resorption
Nach oraler Anwendung von Metformin wird die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) nach etwa 2,5 h erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500 mg Metformin-Tablette ist bei gesunden Probanden etwa 50 – 60%. Nach oraler Anwendung beträgt der nicht resorbierte, in den Fäzes ausgeschiedene Anteil 20 – 30%.

Die Resorption von Metformin ist nach oraler Anwendung unvollständig und zeigt Sättigungscharakter. Man nimmt an, dass die Pharmakokinetik der Metformin-Resorption nicht linear ist. Unter den üblichen Metformin-Dosen und Behandlungsschemata werden *Steady-State*-Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 – 48 h erreicht und betragen im Allgemeinen unter 1 µg/ml. In kontrollierten klinischen Studien lagen die maximalen Metformin-Plasmaspiegel (C_{max}) auch unter maximalen Dosen nicht über 4 µg/ml.

Durch die Aufnahme von Nahrung wird die Resorption von Metformin verringert und leicht verzögert. Nach Gabe einer Dosis von 850 mg war die maximale Plasmakonzentration um 40% niedriger, die AUC um 25% reduziert und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration um 35 Minuten verlängert. Die klinische Relevanz dieser Abnahme ist unbekannt.

Verteilung
Die Bindung an Plasmaproteine ist zu vernachlässigen. Metformin geht in Erythrozyten über. Das mittlere Verteilungsvolumen (V_d) schwankt zwischen 63 – 276 Liter.

Biotransformation
Metformin wird in unveränderter Form im Urin ausgeschieden. Beim Menschen wurden bisher keine Abbauprodukte identifiziert.

Elimination
Metformin wird über die Niere ausgeschieden. Die renale Clearance von Metformin beträgt > 400 ml/min, was darauf hinweist, dass Metformin über eine glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion eliminiert wird. Nach einer oralen Dosis beträgt die scheinbare terminale Eliminationshalbwertzeit etwa 6,5 h. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sinkt die renale Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance, so dass die Eliminationshalbwertzeit entsprechend verlängert ist, was zu einem erhöhten Metformin-Plasmaspiegel führt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit der Wirkstoffkombination in Vildagliptin/Metformin wurden tierexperimentelle Studien mit einer Dauer von bis zu 13 Wochen durchgeführt. Es wurden keine neuen Toxizitäten im Zusammenhang mit der Kombination festgestellt. Die folgenden Angaben sind Studienergebnisse bei individueller Anwendung von Vildagliptin oder Metformin.

Vildaglipin
Bei Hunden wurde eine verzögerte Reizleitungsstörung des Herzens beobachtet. Die *No-Effect*-Dosis war 15 mg/kg (das 7-Fache der Exposition des Menschen, basierend auf C_{max}).

In der Lunge von Ratten und Mäusen wurde Akkumulation vakuolisierter alveolärer Makrophagen beobachtet. Die *No-Effect*-Dosis bei Ratten war 25 mg/kg (das 5-Fache der Exposition des Menschen, basierend auf der AUC) und bei Mäusen 750 mg/kg (das 142-Fache der Exposition des Menschen).

Gastrointestinale Symptome, vor allem weiche Stühle, schleimige Stühle, Durchfall und bei höheren Dosen Blut im Stuhl wurden bei Hunden beobachtet. Eine *No-Effect*-Dosis konnte nicht bestimmt werden.

In konventionellen *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zur Genotoxizität war Vildagliptin nicht mutagen.

Eine Studie mit Ratten zu Fertilität und früher Embryonalentwicklung ergab keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität, der Reproduktionsleistung oder der frühen Embryonalentwicklung durch Vildagliptin. Die embryo-fetale Toxizität wurde bei Ratten und Kaninchen untersucht. Verkrümmte Rippen traten bei Ratten mit erhöhter Inzidenz in Verbindung mit verminderten mütterlichen Körpergewicht-Parametern auf; die *No-Effect*-Dosis war 75 mg/kg (das 10-Fache der Exposition des Menschen). Bei Kaninchen wurden ein verringertes Gewicht der Feten und Skelettveränderungen, die auf eine verzögerte Entwicklung hinwiesen, nur bei schwerer maternaler Toxizität beobachtet; die *No-Effect*-Dosis war 50 mg/kg (das 9-Fache der Exposition des Menschen). Eine Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung wurde an Ratten durchgeführt. Befunde wurden nur im Zusammenhang mit maternal toxischen Dosen ≥ 150 mg/kg beobachtet, wie eine vorübergehende Abnahme des Körpergewichts und geringere motorische Aktivität der F_1-Generation.

An Ratten wurde eine zweijährige Kanzerogenitätsstudie mit oralen Dosen von bis zu 900 mg/kg (etwa das 200-Fache der Exposition des Menschen bei der empfohlenen Höchstdosis) durchgeführt. Es wurde kein Anstieg der Tumorinzidenz beobachtet, der auf Vildagliptin zurückzuführen war. Eine weitere zweijährige Kanzerogenitätsstudie

wurde an Mäusen durchgeführt, die orale Dosen von bis zu 1.000 mg/kg erhielten. Adenokarzinome der Mamma und Hämangiosarkome wurden mit erhöhter Inzidenz beobachtet; die *No-Effect*-Dosis war 500 mg/kg (das 59-Fache der Exposition des Menschen) bzw. 100 mg/kg (das 16-Fache der Exposition des Menschen). Die erhöhte Inzidenz dieser Tumore bei Mäusen wird nicht als Hinweis auf ein signifikantes Risiko für den Menschen gewertet, da Vildagliptin und sein Hauptmetabolit nicht genotoxisch wirken, die Tumore nur in einer Spezies auftraten und die Tumore nur unter hoher systemischer Exposition beobachtet wurden.

In einer 13-wöchigen Studie zur Toxizität mit Cynomolgus-Affen wurden bei Dosen ≥5 mg/kg/Tag Hautläsionen beobachtet, die einheitlich an den Extremitäten lokalisiert waren (Hände, Füße, Ohren und Schwanz). Bei 5 mg/kg/Tag (etwa entsprechend der Exposition des Menschen nach der 100-mg-Dosis gemäß AUC) wurden nur Blasen beobachtet. Sie bildeten sich trotz Fortsetzung der Behandlung zurück und waren nicht mit histopathologischen Auffälligkeiten verbunden. Hautabschuppungen, Hautabschälungen, Schorfbildung und wunde Schwänze mit entsprechenden histopathologischen Veränderungen wurden bei Dosen ≥20 mg/kg/Tag (etwa das 3-Fache der Exposition des Menschen nach der 100-mg-Dosis gemäß AUC) festgestellt. Nekrotische Läsionen am Schwanz zeigten sich bei ≥80 mg/kg/Tag. Die Hautläsionen waren bei den Affen, denen 160 mg/kg/Tag gegeben wurden, während einer 4-wöchigen Erholungsphase nicht reversibel.

Metformin
Basierend auf den konventionellen Studien mit Metformin zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.) (E 463)
Copovidon
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b)

Filmüberzug:
Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 6000 (E 1521)
Talkum (E 553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)

Für Vildagliptin/Metforminhydrochlorid AL 50 mg/850 mg zusätzlich:
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

oPA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackungen.

Originalpackungen mit 10, 30, 60, 120 und 180 Filmtabletten.
Originalpackungen mit 10 × 1, 30 × 1, 60 × 1, 120 × 1 und 180 × 1 Filmtabletten Blisterpackungen zur Entnahme von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

2205521.00.00
2205522.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. März 2022

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
13. Juli 2026

10. Stand der Information

Juli 2026

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin