

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord 50 mg/850 mg compresse rivestite con film
Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord 50 mg/850 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 50 mg di vildagliptin e 850 mg di metformina cloridrato (corrispondenti a 660 mg di metformina).

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 50 mg di vildagliptin e 1000 mg di metformina cloridrato (corrispondenti a 780 mg di metformina).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord 50 mg/850 mg compresse rivestite con film

Compressa gialla, di forma ovale, biconvessa, rivestita con film, con impresse le lettere "GG2" su un lato e liscia sull'altro. Le dimensioni approssimative della compressa sono 20,15 x 8,00 mm.

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film

Compressa giallo scuro, di forma ovale, biconvessa, rivestita con film, con impresse le lettere "GG3" su un lato e liscia sull'altro. Le dimensioni approssimative della compressa sono 21,11 x 8,38 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord è indicato nei pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2, in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico, per migliorare il controllo glicemico:

- in pazienti che non sono adeguatamente controllati con metformina cloridrato somministrata da sola;
- in pazienti che sono già stati trattati con una associazione di vildagliptin e metformina cloridrato, somministrate con compresse separate;
- in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete, inclusa l'insulina, quando questi medicinali non forniscono un adeguato controllo glicemico (per i dati disponibili sulle diverse associazioni vedere i paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti con funzione renale normale ($GFR \geq 90$ mL/min)

La dose di terapia anti-iperglicemica con Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord deve essere individualizzata sulla base dell'attuale regime terapeutico del paziente, dell'efficacia e della

tollerabilità, senza superare la dose massima giornaliera raccomandata di 100 mg di vildagliptin. Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord può essere iniziato con la compressa da 50 mg/850 mg o con la compressa da 50 mg/1000 mg, due volte al giorno, una compressa al mattino e l'altra la sera.

- Per i pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina, in monoterapia:

La dose iniziale di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord deve fornire 50 mg di vildagliptin, due volte al giorno (100 mg di dose totale giornaliera), più la dose di metformina già in uso.

- Per i pazienti che passano da una co-somministrazione di vildagliptin e metformina somministrati con compresse separate:

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord deve essere iniziato con la dose di vildagliptin e metformina già in uso.

- Per i pazienti non adeguatamente controllati con la doppia associazione con metformina e una sulfonilurea:

Le dosi di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord devono fornire 50 mg di vildagliptin, due volte al giorno (100 mg di dose totale giornaliera) e la dose di metformina simile alla dose già in uso.

Quando Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord è utilizzato in associazione con una sulfonilurea, per ridurre il rischio di ipoglicemia, può essere presa in considerazione una dose di sulfonilurea più bassa.

- Per pazienti non adeguatamente controllati con la doppia terapia di associazione con insulina e la dose massima tollerata di metformina:

La dose di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord deve fornire 50 mg di vildagliptin due volte al giorno (100 mg di dose totale giornaliera) ed una dose di metformina simile alla dose già in uso.

La sicurezza e l'efficacia di vildagliptin e metformina come terapia orale tripla, in associazione con un tiazolidinedione, non sono stati stabilite.

Popolazioni speciali

Anziani (≥ 65 anni)

Poiché la metformina viene escreta per via renale ed i pazienti anziani hanno la tendenza a presentare una riduzione della funzione renale, i pazienti anziani che assumono Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord si devono sottoporre ad un regolare controllo della funzione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

La GFR (*Glomerular Filtration Rate, GFR*) deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con medicinali contenenti metformina e, successivamente, almeno una volta all'anno. Nei pazienti con aumentato rischio di ulteriore progressione della compromissione renale e negli anziani, la funzione renale deve essere valutata con maggior frequenza, ad es. ogni 3-6 mesi.

La dose massima giornaliera di metformina, preferibilmente, deve essere suddivisa in 2-3 dosi giornaliere. Nei pazienti con GFR < 60 mL/min, i fattori che possono aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4) devono essere riesaminati prima di prendere in considerazione l'inizio del trattamento con metformina.

Qualora non fosse disponibile un dosaggio adeguato di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord, i singoli monocomponenti devono essere utilizzati in sostituzione dell'associazione a dose fissa.

GFR ml/min	Metformina	Vildagliptin
60-89	La massima dose giornaliera è 3.000 mg. Una riduzione della dose può essere presa in considerazione in caso di peggioramento della funzione renale.	Nessun adeguamento della dose
45-59	La massima dose giornaliera è 2.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	La dose massima giornaliera totale è 50 mg
30-44	La massima dose giornaliera è 1.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	
<30	Metformina è controindicata.	

Compromissione epatica

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica, inclusi i pazienti che prima del trattamento hanno valori di alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) > 3x il limite superiore della norma (ULN) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8).

Popolazione pediatrica

Nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni), l'uso di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord non è raccomandato. Nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni), la sicurezza e l'efficacia di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Assumere Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord con il cibo, o immediatamente dopo il pasto, può ridurre i sintomi gastrointestinali associati con metformina (vedere anche paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica)
- Pre-coma diabetico
- Insufficienza renale severa (GFR < 30 mL/min) (vedere paragrafo 4.4).
- Condizioni acute potenzialmente in grado di alterare la funzione renale, quali
 - disidratazione,
 - infezione grave,
 - shock,
 - somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto iodati (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie acute o croniche che possono causare ipossia tissutale, quali
 - insufficienza cardiaca o respiratoria,
 - recente infarto miocardico,
 - shock.
- Compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).
- Intossicazione da alcol acuta, alcolismo.
- Allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

Nei pazienti insulino dipendenti, Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord non è un sostituto dell'insulina e non deve essere usato in pazienti con diabete di tipo 1.

Acidosi lattica

L'acidosi lattica, una complicanza metabolica molto rara ma grave, insorge con maggior frequenza a causa del peggioramento acuto della funzione renale o di malattia cardiorespiratoria o di sepsi. L'accumulo di metformina si manifesta con il peggioramento acuto della funzionalità renale e aumenta il rischio di acidosi lattica.

In caso di disidratazione (diarrea o vomito severi, febbre o ridotta assunzione di liquidi), la somministrazione di metformina deve essere temporaneamente interrotta e si deve raccomandare al paziente di rivolgersi a un operatore sanitario.

In pazienti trattati con metformina, deve essere prestata cautela nell'iniziare il trattamento con medicinali che possano compromettere, in modo acuto, la funzione renale (quali antipertensivi, diuretici e FANS). Altri fattori di rischio di acidosi lattica sono l'eccessivo consumo di alcol, l'insufficienza epatica, il diabete non adeguatamente controllato, la chetosi, il digiuno prolungato e qualsiasi altra condizione associata ad ipossia, nonché l'uso concomitante di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I pazienti e/o le persone che li assistono devono essere informati circa il rischio di acidosi lattica. L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia, seguiti da coma. In presenza di sintomi sospetti, il paziente deve interrompere l'assunzione di metformina e richiedere immediatamente assistenza medica. I risultati di laboratorio di valore diagnostico sono, pH ematico ridotto ($< 7,35$), livelli di lattato plasmatico aumentati (> 5 mmol/L) e gap anionico aumentato e rapporto lattato/piruvato.

Pazienti con malattie mitocondriali note o sospette:

In pazienti con malattie mitocondriali note, come encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi ictus-simili (sindrome MELAS, Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) e diabete e sordità a trasmissione materna (MIDD, Maternal Inherited Diabetes and Deafness), metformina non è raccomandata a causa del rischio di esacerbazione dell'acidosi lattica e di complicanze neurologiche che possono determinare un peggioramento della malattia.

In caso di segni e sintomi indicativi di sindrome MELAS o di MIDD dopo l'assunzione di metformina, il trattamento con metformina deve essere interrotto immediatamente e deve essere effettuata una valutazione diagnostica tempestiva.

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto. Questo causa l'accumulo di metformina e aumenta il rischio di acidosi lattica. La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e considerata stabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.5.)

Funzione renale

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento e, successivamente, a intervalli regolari (vedere paragrafo 4.2). Metformina è controindicata in pazienti con GFR < 30 mL/min e deve essere temporaneamente interrotta in presenza di condizioni patologiche che alterino la funzione renale (vedere paragrafo 4.3).

I medicinali concomitanti che possono influenzare la funzione renale, provocare una significativa variazione emodinamica o inibire il trasporto renale e aumentare l'esposizione sistemica alla metformina, devono essere utilizzati con cautela (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica, inclusi i pazienti che, prima del trattamento, hanno ALT o AST > 3x ULN, non devono essere trattati con Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Monitoraggio degli enzimi epatici

Con vildagliptin sono stati osservati rari casi di disfunzione epatica (inclusa epatite). In questi casi i pazienti sono stati generalmente asintomatici, senza conseguenze cliniche e le prove di funzionalità epatica (PFE) sono tornate ai valori normali dopo la sospensione del trattamento. Prima di iniziare il trattamento con vildagliptin/metformina cloridrato si devono effettuare le prove di funzionalità epatica (PFE) al fine di conoscere il valore basale del paziente. Durante il trattamento con vildagliptin/metformina cloridrato la funzionalità epatica deve essere controllata ogni tre mesi durante il primo anno di trattamento e, in seguito, periodicamente. I pazienti che sviluppano un aumento dei livelli di transaminasi devono essere monitorati con una seconda valutazione della funzionalità epatica, per confermare i risultati e devono essere poi seguiti con frequenti prove di funzionalità epatica (PFE) fino a quando la(le) anomalìa sarà/saranno tornata/e ai valori normali. Se l'aumento dei livelli di AST o ALT dovesse persistere a 3 volte il limite superiore della norma o più, si raccomanda di interrompere la terapia con vildagliptin/metformina cloridrato. I pazienti che sviluppano itterizia o altri segni che suggeriscono una disfunzione epatica, devono sospendere il trattamento con vildagliptin/metformina cloridrato.

Dopo l'interruzione del trattamento con Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord e la normalizzazione dei parametri di funzionalità epatica (PFE), il trattamento con Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord non deve essere ripreso.

Patologie della cute

In studi di tossicologia non clinici con vildagliptin, agli arti delle scimmie, sono state osservate lesioni cutanee, incluse eruzioni cutanee con vescicole ed ulcerazioni, (vedere paragrafo 5.3). Benché negli studi clinici non sia stata osservata un'aumentata incidenza di lesioni cutanee, c'era una limitata esperienza in pazienti con complicazioni cutanee del diabete. Inoltre, sono state segnalate lesioni cutanee bollose ed esfoliative, successivamente all'immissione in commercio. Pertanto, in aderenza alla cura routinaria del paziente diabetico, si raccomanda il monitoraggio di eventuali patologie della cute, quali vescicole e ulcerazioni.

Pancreatite acuta

L'uso di vildagliptin è stato associato al rischio di sviluppo di pancreatite acuta. I pazienti devono essere informati del sintomo caratteristico della pancreatite acuta.

Nel caso si sospetti la pancreatite, vildagliptin deve essere sospeso; se la pancreatite acuta è confermata, vildagliptin non deve essere ripreso. In pazienti con una storia di pancreatite acuta, deve essere esercitata cautela. .

Ipoglicemia

Le sulfoniluree sono note per causare ipoglicemia. I pazienti che ricevono vildagliptin in associazione con una sulfonilurea possono essere a rischio di ipoglicemia. Quindi, per ridurre il rischio di ipoglicemia, può essere presa in considerazione una dose più bassa di sulfonilurea.

Intervento chirurgico

Metformina deve essere interrotta al momento di un intervento chirurgico in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima delle 48 ore successive all'intervento chirurgico o alla ripresa della nutrizione orale, una volta che la funzionalità renale sia stata rivalutata e considerata stabile.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi formali di interazione con Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord. Quanto segue riflette le informazioni disponibili sulle singole sostanze attive.

Vildagliptin

Vildagliptin ha un basso potenziale di interazione quando associato ad altri medicinali. Poiché vildagliptin non è un substrato dell'enzima citocromo P (CYP) 450 e non inibisce o induce gli enzimi CYP 450, l'interazione con sostanze attive che siano substrati, inibitori o induttori di questi enzimi, non è verosimile.

I risultati degli studi clinici effettuati con gli antidiabetici orali pioglitazone, metformina e glibenclamide, in associazione con vildagliptin, nella popolazione di riferimento, non hanno evidenziato interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti.

Studi di interazione farmaco-farmaco, in soggetti sani, effettuati con digossina (substrato della glicoproteina-P) e warfarin (substrato del CYP2C9), a seguito di somministrazione contemporanea con vildagliptin, non hanno evidenziato interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti.

Sono stati effettuati studi di interazione farmaco-farmaco, in soggetti sani, con amlodipina, ramipril, valsartan e simvastatina. In questi studi, a seguito di somministrazione contemporanea con vildagliptin, non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti. Questa evidenza non è stata tuttavia confermata nella popolazione di riferimento.

Associazione con ACE-inibitori

In pazienti che assumono in concomitanza ACE-inibitori, vi può essere un aumentato rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.8).

Come per altri antidiabetici orali, l'effetto ipoglicemico di vildagliptin può essere ridotto da alcuni principi attivi, inclusi tiazidi, corticosteroidi, medicinali per la tiroide e simpatomimetici.

Metformina

Uso concomitante non raccomandato

Alcol

L'intossicazione acuta da alcol è associata a un aumentato rischio di acidosi lattica, in particolare nei casi di digiuno, malnutrizione o compromissione epatica.

Agenti di contrasto iodati

La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e considerata stabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Alcuni medicinali possono influire negativamente sulla funzione renale, aumentando quindi il rischio di acidosi lattica, ad es., FANS, inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi (COX) II, gli ACE-inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e i diuretici, in particolare i diuretici dell'ansa. Quando questi medicinali vengono utilizzati in associazione a metformina, si rende necessario uno stretto monitoraggio della funzione renale.

I glucocorticoidi, i beta-2-agonisti ed i diuretici possiedono attività iperglicemizzante intrinseca. Il paziente ne deve essere informato e il controllo del glucosio ematico deve essere effettuato con maggiore frequenza, particolarmente all'inizio del trattamento. Se necessario, il dosaggio di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord può essere regolato durante la terapia concomitante ed al momento della sua interruzione.

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) possono diminuire i livelli ematici di glucosio. Se necessario, il dosaggio del farmaco ipoglicemizzante deve essere regolato durante la terapia con l'altro medicinale assunto in concomitanza ed al momento della sua interruzione.

L'uso concomitante di medicinali che interferiscono con i normali sistemi di trasporto tubulare renale coinvolti nell'eliminazione renale di metformina (ad es., il trasportatore di cationi organici-2 [OCT2] / gli inibitori della proteina di estrusione multifarmaco e di tossine [MATE] quali ranolazina, vandetanib, dolutegravir e cimetidina), possono aumentare l'esposizione sistemica alla metformina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In donne in gravidanza, non esistono dati adeguati relativi all'uso di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord. Gli studi sugli animali con vildagliptin hanno mostrato una tossicità riproduttiva ad alte dosi. Gli studi sugli animali con metformina non hanno mostrato tossicità riproduttiva. Gli studi con vildagliptin e metformina effettuati su animali non hanno mostrato evidenze di teratogenicità, ma effetti fetotossici, a dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Gli studi su animali hanno mostrato che sia vildagliptin, sia metformina, sono escreti nel latte. Non è noto se vildagliptin sia escreto nel latte materno, ma la metformina viene escretata in piccole quantità nel latte umano. Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord non deve essere utilizzato durante l'allattamento, sia per il potenziale rischio di ipoglicemia nel neonato dovuto alla metformina, che per la mancanza di dati con vildagliptin nell'essere umano (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono stati condotti studi sull'effetto di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord sulla fertilità umana (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. I pazienti che manifestano capogiri, come reazione avversa, devono evitare di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati sulla sicurezza sono stati ottenuti da un totale di 6.197 pazienti esposti a vildagliptin/metformina in studi randomizzati controllati verso placebo. Di questi pazienti, 3.698 pazienti hanno ricevuto vildagliptin/metformina e 2.499 pazienti hanno ricevuto placebo/metformina.

Con Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord, non sono stati effettuati studi clinici terapeutici. E' stata comunque dimostrata la bioequivalenza di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord con

vildagliptin e metformina somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 5.2).

La maggior parte delle reazioni avverse è stata di natura lieve e transitoria e non ha richiesto l'interruzione della terapia. Non è stata rilevata alcuna associazione tra le reazioni avverse ed età, etnia, durata dell'esposizione o dose giornaliera. L'uso di vildagliptin è associato al rischio di sviluppo di pancreatite. È stata segnalata acidosi lattica in seguito all'uso di metformina, specialmente in pazienti con sottostante compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

In studi clinici in doppio-cieco come monoterapia e terapie di associazione aggiuntiva (*add-on*), le reazioni avverse osservate in pazienti che hanno ricevuto vildagliptin, sono elencate di seguito, secondo la classificazione sistemica organica e la frequenza assoluta. La frequenza è definita come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse riportate in pazienti che hanno ricevuto vildagliptin e metformina (come monocomponenti o come combinazione a dose fissa), o in combinazione con altri trattamenti antidiabetici, negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing.

Classificazione per sistemi e organi - reazione avversa	Frequenza
Infezioni e infestazioni	
Infezione del tratto respiratorio superiore	Comune
Rinofaringite	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Ipoglicemia	Non comune
Perdita di appetito	Non comune
Diminuzione dell'assorbimento di vitamina B12 e acidosi lattica	Molto raro*
Disturbi del sistema nervoso	
Vertigini	Comune
Mal di testa	Comune
Tremore	Comune
Gusto metallico	Non comune
Disordini gastrointestinali	
Vomito	Comune
Diarrea	Comune
Nausea	Comune
Malattia da reflusso gastroesofageo	Comune
Flatulenza	Comune
Stipsi	Comune
Dolore addominale compresa la parte superiore	Comune
Pancreatite	Non comune
Patologie epatobiliari	
Epatite	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Iperidrosi	Comune
Prurito	Comune
Eruzione cutanea	Comune
Dermatite	Comune
Eritema	Non comune
Orticaria	Non comune

Lesioni cutanee esfoliative e bollose, compreso il pemfigoide bolloso	Non nota [†]
Vasculite cutanea	Non nota [†]
Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo	
Artalgia	Comune
Mialgia	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Astenia	Comune
Fatica	Non comune
Brividi	Non comune
Edema periferico	Non comune
Indagini	
Test di funzionalità epatica anormali	Non comune
<p>* Reazioni avverse riportate nei pazienti che hanno ricevuto metformina in monoterapia e che non sono state osservate nei pazienti che hanno ricevuto la combinazione a dose fissa di vildagliptin+metformina. Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto per metformina per ulteriori informazioni.</p> <p>† In base all'esperienza post-marketing.</p>	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Vildagliptin

Insufficienza epatica

Con vildagliptin sono stati segnalati rari casi di disfunzione epatica (inclusa epatite). In questi casi, i pazienti erano generalmente asintomatici senza sequele cliniche e la funzionalità epatica era tornata alla normalità dopo l'interruzione del trattamento. Nei dati provenienti da studi controllati in monoterapia e terapia aggiuntiva di durata fino a 24 settimane, l'incidenza di aumenti di ALT o AST \geq 3 volte l'ULN (classificati come presenti in almeno 2 misurazioni consecutive o alla visita finale durante il trattamento) è stata di 0,2 %, 0,3% e 0,2% rispettivamente per vildagliptin 50 mg una volta al giorno, vildagliptin 50 mg due volte al giorno e tutti i farmaci di confronto. Questi aumenti delle transaminasi erano generalmente asintomatici, di natura non progressiva e non associati a colestasi o ittero.

Angioedema

Rari casi di angioedema sono stati riportati con vildagliptin con una frequenza simile a quella dei controlli. Una percentuale maggiore di casi è stata segnalata quando vildagliptin è stato somministrato in combinazione con un ACE inibitore. La maggior parte degli eventi è stata di gravità lieve e si è risolta con il trattamento in corso con vildagliptin.

Ipoglicemia

L'ipoglicemia è risultata non comune quando vildagliptin (0,4%) è stato utilizzato in monoterapia in studi comparativi controllati in monoterapia con un farmaco di confronto attivo o placebo (0,2%). Non sono stati segnalati eventi gravi o seri di ipoglicemia. Quando utilizzato in aggiunta a metformina, si è verificata ipoglicemia nell'1% dei pazienti trattati con vildagliptin e nello 0,4% dei pazienti trattati con

placebo. Quando è stato aggiunto pioglitazone, si è verificata ipoglicemia nello 0,6% dei pazienti trattati con vildagliptin e nell'1,9% dei pazienti trattati con placebo. Quando è stata aggiunta la sulfanilurea, si è verificata ipoglicemia nell'1,2% dei pazienti trattati con vildagliptin e nello 0,6% dei pazienti trattati con placebo. Quando sono state aggiunte sulfanilurea e metformina, si è verificata ipoglicemia nel 5,1% dei pazienti trattati con vildagliptin e nell'1,9% dei pazienti trattati con placebo. Nei pazienti che assumevano vildagliptin in combinazione con insulina, l'incidenza di ipoglicemia è stata del 14% per vildagliptin e del 16% per il placebo.

Metformina

Diminuzione dell'assorbimento della vitamina B12

Molto raramente è stata osservata una diminuzione dell'assorbimento della vitamina B12 con diminuzione dei livelli sierici in pazienti che sono stati trattati con metformina per un lungo periodo. Si raccomanda di considerare tale eziologia se un paziente presenta anemia megaloblastica.

Funzionalità epatica

Sono stati segnalati casi isolati di anomalie dei test di funzionalità epatica o risoluzione dell'epatite con l'interruzione della metformina.

Disordini gastrointestinali

Le reazioni avverse gastrointestinali si verificano più frequentemente durante l'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Per prevenirli, si raccomanda di assumere metformina in 2 dosi giornaliere durante o dopo i pasti. Un lento aumento della dose può anche migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio con Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord.

Vildagliptin

Le informazioni sul sovradosaggio con vildagliptin sono limitate.

Sintomi

Informazioni sui probabili sintomi di sovradosaggio con vildagliptin sono state desunte da uno studio di tollerabilità a dosi incrementali, in soggetti sani, trattati con vildagliptin per 10 giorni. Con 400 mg, si sono verificati tre casi di dolore muscolare e casi individuali di parestesia lieve e transitoria, febbre, edema ed un aumento transitorio dei livelli di lipasi. Con 600 mg, un soggetto ha sviluppato edema ai piedi e alle mani e un aumento dei livelli di creatinofosfochinasi (CPK), AST, proteina C-reattiva (CRP) e mioglobina. Altri tre soggetti hanno sviluppato edema ai piedi, con due casi di parestesia. Tutti i sintomi e le anomalie di laboratorio si sono risolte senza trattamento, dopo la sospensione del medicinale in studio.

Metformina

Un grave sovradosaggio di metformina (od il coesistente rischio di acidosi lattica) può portare ad acidosi lattica, che costituisce una condizione medica di emergenza e deve essere trattata in ospedale.

Trattamento

Il metodo più efficace per rimuovere la metformina è l'emodialisi. Vildagliptin non può tuttavia essere rimosso con l'emodialisi, sebbene lo possa essere il suo principale metabolita derivato dall'idrolisi (LAY 151). Si raccomanda un trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci utilizzati nel diabete, associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali, codice ATC: A10BD08

Meccanismo d'azione

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord associa due farmaci ipoglicemizzanti con meccanismo di azione complementare, per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: vildagliptin, appartenente alla classe dei farmaci modulatori della funzione delle isole pancreatiche e metformina cloridrato, appartenente alla classe delle biguanidi.

Vildagliptin appartiene alla classe dei farmaci modulatori della funzione delle isole pancreatiche ed è un potente e selettivo inibitore della dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4). La metformina agisce principalmente diminuendo la produzione endogena di glucosio da parte del fegato.

Effetti farmacodinamici

Vildagliptin

Vildagliptin agisce principalmente inibendo la DPP-4, l'enzima responsabile della degradazione delle incretine GLP-1 (peptide-1 glucagone-simile) e GIP (polipeptide insulintropico glucosio-dipendente).

La somministrazione di vildagliptin determina una inibizione rapida e completa dell'attività della DPP-4, che provoca un aumento dei livelli endogeni degli ormoni incretinici GLP-1 e GIP, a digiuno e postprandiali.

Aumentando i livelli endogeni delle incretine, vildagliptin aumenta la sensibilità delle cellule beta al glucosio, con un miglioramento della secrezione di insulina glucosio-dipendente. In pazienti con diabete di tipo 2, il trattamento con 50-100 mg al giorno di vildagliptin ha migliorato significativamente i marcatori (*marker*) della funzionalità delle cellule beta, incluso HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment* - β), il rapporto tra proinsulina ed insulina e le misure della responsività delle cellule beta nel test di tolleranza dei pasti con campionamenti frequenti. In soggetti non diabetici (glicemia normale), vildagliptin non stimola la secrezione di insulina, né riduce i livelli di glucosio.

Aumentando i livelli endogeni di GLP-1, vildagliptin aumenta anche la sensibilità delle cellule alfa al glucosio, determinando una secrezione di glucagone più adeguata ai quantitativi di glucosio.

Nell'iperglicemia causata da un aumento dei livelli di incretina, l'aumento del rapporto insulina/glucagone provoca una riduzione della produzione di glucosio epatico a digiuno e postprandiale, con conseguente riduzione della glicemia.

Nel trattamento con vildagliptin non si osserva il noto effetto degli aumentati livelli di GLP-1 che rallentano lo svuotamento gastrico.

Metformina

La metformina è una biguanide con effetti ipoglicemizzanti, che riduce sia il glucosio plasmatico basale che post-prandiale. Non stimola la secrezione di insulina per cui non produce ipoglicemia o aumento di peso.

La metformina può ridurre il livello di glucosio attraverso tre meccanismi:

- riducendo la produzione di glucosio epatico attraverso l'inibizione della gluconeogenesi e glicogenolisi;
- nel muscolo, aumentando moderatamente la sensibilità all'insulina, migliorando la captazione (*uptake*) e l'utilizzo periferico del glucosio;
- ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio.

La metformina stimola la sintesi intracellulare di glicogeno agendo sulla glicogeno sintetasi e aumenta la capacità di trasporto di specifici tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT-1 e GLUT-4).

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo dei lipidi. Ciò è stato dimostrato a dosi terapeutiche, in studi clinici controllati, a medio o lungo termine: la metformina riduce i livelli sierici di colesterolo totale, di colesterolo LDL e dei trigliceridi.

Lo studio prospettico randomizzato UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) ha stabilito il beneficio a lungo termine del controllo intensivo del glucosio ematico nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati di pazienti sovrappeso, trattati con metformina dopo fallimento della sola dieta, ha evidenziato:

- nel gruppo con metformina, una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicazione correlata al diabete (29,8 eventi/1.000 anni-paziente) contro il gruppo con sola dieta (43,3 eventi/1.000 anni-paziente), $p=0,0023$, e contro la combinazione dei gruppi in monoterapia con sulfonilurea e insulina (40,1 eventi/1.000 anni-paziente), $p=0,0034$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 12,7 eventi/1.000 anni-paziente, $p=0,017$;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina 13,5 eventi/1.000 anni-paziente contro la sola dieta 20,6 eventi/1.000 anni-paziente ($p=0,011$) e contro la combinazione dei gruppi in monoterapia con sulfonilurea e insulina 18,9 eventi/1.000 anni-paziente ($p=0,021$);
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto del miocardio: metformina 11 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 18 eventi/1.000 anni-paziente ($p=0,01$).

Efficacia e sicurezza clinica

Vildagliptin, somministrato a pazienti il cui controllo glicemico non era soddisfacente, nonostante il trattamento in monoterapia con metformina, dopo 6 mesi di trattamento ha prodotto ulteriori riduzioni medie dell'HbA_{1c}, statisticamente significative se comparate con il placebo (differenze tra gruppi da -0,7% a -1,1%, rispettivamente, per vildagliptin 50 mg e 100 mg). La proporzione di pazienti che hanno ottenuto una riduzione dell'HbA_{1c} $\geq 0,7\%$, rispetto al valore basale, è stata superiore, ed in modo statisticamente significativo, in entrambi i gruppi vildagliptin più metformina (rispettivamente, 46% e 60%), rispetto al gruppo metformina più placebo (20%).

In uno studio clinico di 24 settimane, in pazienti non adeguatamente controllati con metformina (dose media giornaliera: 2020 mg), vildagliptin (50 mg, due volte al giorno) è stato confrontato con pioglitazone (30 mg, una volta al giorno). Rispetto all'HbA_{1c} basale di 8,4%, le riduzioni medie sono state -0,9% con vildagliptin in associazione con metformina e -1,0% con pioglitazone in associazione con metformina. Nei pazienti che ricevevano pioglitazone in associazione con metformina, è stato osservato un incremento medio di peso di +1,9 kg rispetto a +0,3 kg osservato in quelli che ricevevano vildagliptin in associazione con metformina.

In uno studio clinico della durata di 2 anni, vildagliptin (50 mg, due volte al giorno), è stato confrontato verso glimepiride (fino a 6 mg/die – dose media a 2 anni: 4,6 mg), in pazienti trattati con metformina (dose media giornaliera: 1894 mg). Dopo 1 anno le riduzioni medie di HbA_{1c} sono state di -0,4% con vildagliptin in associazione con metformina e di -0,5% con glimepiride in associazione con metformina, rispetto a un valore basale medio di HbA_{1c} di 7,3%. La modifica di peso corporeo è stata di -0,2 kg con vildagliptin rispetto a +1,6 kg con glimepiride. L'incidenza di ipoglicemia è stata significativamente inferiore nel gruppo vildagliptin (1,7%), rispetto al gruppo glimepiride (16,2%). Alla fine dello studio (2 anni), l'HbA_{1c} è risultata simile ai valori basali in entrambi i gruppi di

trattamento e sono state mantenute le modifiche di peso corporeo e le differenze di ipoglicemia.

In uno studio della durata di 52 settimane, in pazienti non adeguatamente controllati con metformina (dose basale di metformina 1928 mg/die), vildagliptin (50 mg, due volte al giorno) è stato confrontato contro gliclazide (dose media giornaliera: 229,5 mg). Dopo 1 anno, le riduzioni medie di HbA_{1c} sono state di -0,81% con vildagliptin in associazione con metformina (HbA_{1c} basale medio 8,4%) e di -0,85% con gliclazide in associazione con metformina (HbA_{1c} basale medio 8,5%); è stata raggiunta la non inferiorità statistica (95% IC -0,11 – 0,20). La modifica di peso corporeo è stata pari a +0,1 kg con vildagliptin, rispetto ad un aumento di peso di +1,4 kg con gliclazide.

In uno studio della durata di 24 settimane, in pazienti non precedentemente trattati (*naïve*), è stata valutata, come terapia iniziale, l'efficacia della combinazione fissa di vildagliptin e metformina (titolata gradualmente ad una dose di 50 mg/500 mg due volte al giorno o 50 mg/1000 mg due volte al giorno). Partendo da un valore di HbA_{1c} medio, al basale, di 8,6%, l'HbA_{1c} è stata ridotta del -1,82% con vildagliptin/metformina 50 mg/1000 mg, due volte al giorno, del -1,61% con vildagliptin/metformina 50 mg/500 mg, due volte al giorno, del -1,36% con metformina 1000 mg, due volte al giorno e del -1,09% con vildagliptin 50 mg, due volte al giorno. La riduzione di HbA_{1c} osservata nei pazienti con un basale $\geq 10,0\%$ è stata più importante.

Uno studio di 24 settimane, randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo è stato condotto su 318 pazienti per valutare l'efficacia e la sicurezza di vildagliptin (50 mg due volte al giorno) in associazione con metformina (≥ 1500 mg al giorno) e glimepiride (≥ 4 mg al giorno). Vildagliptin in associazione con metformina e glimepiride ha diminuito significativamente HbA_{1c} rispetto a placebo. La riduzione media di HbA_{1c}, aggiustata rispetto a placebo, da un valore basale medio di 8,8%, è stata pari a -0,76%.

In pazienti con diabete di tipo 2 è stato condotto uno studio (VERIFY), multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 5 anni, per valutare l'effetto di una precoce terapia di associazione di vildagliptin con metformina (N = 998), contro la terapia standard costituita dall'iniziale monoterapia con metformina, seguita dall'associazione con vildagliptin (gruppo di trattamento sequenziale) (N = 1.003), in pazienti con diabete di tipo 2 di nuova diagnosi. Il regime di associazione di vildagliptin 50 mg, due volte al giorno (b.i.d.) più metformina, per il trattamento di pazienti di nuova diagnosi (pazienti *naïve*) con diabete di tipo 2 nel corso dei 5 anni di durata dello studio, ha evidenziato una riduzione del rischio relativo, clinicamente e statisticamente significativa, per il "tempo di conferma del fallimento del trattamento iniziale" (valore di HbA_{1c} $\geq 7\%$), rispetto alla monoterapia con metformina (HR [95%CI]: 0,51 [0,45; 0,58]; $p < 0,001$). L'incidenza di fallimento del trattamento iniziale (valore di HbA_{1c} $\geq 7\%$) è stata di 429 pazienti (43,6%) nel gruppo di trattamento con l'associazione e 614 pazienti (62,1%) nel gruppo con trattamento sequenziale.

Uno studio di 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato contro placebo, è stato condotto su 449 pazienti, per valutare l'efficacia e la sicurezza di vildagliptin (50 mg, due volte al giorno) in associazione con una dose stabile di insulina basale o premiscelata (dose media giornaliera 41 unità), con l'uso concomitante di metformina (N=276) o senza metformina concomitante (N=173). Vildagliptin in associazione con insulina, ha ridotto significativamente HbA_{1c}, comparato con il placebo. Nella popolazione generale, la riduzione media di HbA_{1c}, aggiustata rispetto a placebo, da un valore medio basale di HbA_{1c} di 8,8% è stata pari a -0,72%. Nei sottogruppi trattati con insulina con o senza metformina concomitante, la riduzione media di HbA_{1c}, aggiustata rispetto a placebo, è stata, rispettivamente, di -0,63% e -0,84%. L'incidenza di ipoglicemia nella popolazione generale è stata, nei gruppi vildagliptin e placebo, rispettivamente, di 8,4% e 7,2%. I pazienti ricevuti vildagliptin non hanno manifestato aumento di peso (+0,2 kg) mentre i pazienti ricevuti placebo hanno manifestato riduzione di peso (-0,7 kg).

In un altro studio di 24 settimane, in pazienti con diabete di tipo 2 più avanzato non adeguatamente controllati con insulina (a breve e a più lunga durata di azione, dose media di insulina pari a 80 UI/die), quando vildagliptin (50 mg due volte al giorno) è stato aggiunto ad insulina, la riduzione media di HbA_{1c} è stata statisticamente e significativamente maggiore che con placebo+insulina (0,5% vs. 0,2%). L'incidenza di ipoglicemia è stata più bassa nel gruppo vildagliptin rispetto al gruppo con

placebo (22,9% vs. 29,6%).

Rischio cardiovascolare

E' stata eseguita una meta-analisi comprendente 37 studi clinici di fase III e IV, di durata superiore a 2 anni, in monoterapia o in terapia di associazione, (esposizione media di 50 settimane per vildagliptin e di 49 settimane per i farmaci di confronto), su eventi cardiovascolari aggiudicati in modo indipendente e prospettico. Questa analisi ha mostrato che il trattamento con vildagliptin non era associato con un aumento del rischio cardiovascolare, rispetto ai farmaci di confronto. L'obiettivo composito dello studio (*composite endpoint*) degli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) aggiudicati, che includevano infarto miocardico acuto, ictus o morte cardiovascolare è risultato simile per vildagliptin rispetto alla combinazione di farmaci di confronto attivi e al placebo [rapporto di rischio Mantel-Haenszel (M-H RR) 0,82 (95% IC 0,61-1,11)]. Un MACE si è verificato in 83 su 9.599 (0,86%) pazienti trattati con vildagliptin e in 85 su 7.102 (1,20%) pazienti trattati con il farmaco di confronto. La valutazione di ogni singolo componente dell'obiettivo composito dello studio (*composite endpoint*) MACE non ha mostrato un aumento del rischio (valore simile di M-H RR). Eventi confermati di insufficienza cardiaca definiti come insufficienza cardiaca che richiede ospedalizzazione o insufficienza cardiaca di nuovo esordio, sono stati osservati in 41 pazienti (0,43%) trattati con vildagliptin ed in 32 pazienti (0,45%) trattati con i farmaci di confronto con un RR M-H di 1,08% (95% CI 0,68-1,70).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con vildagliptin in associazione con metformina in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord

Assorbimento

E' stata dimostrata la bioequivalenza tra tre dosaggi di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg e 50 mg/1000 mg) e l'associazione libera di compresse di vildagliptin e metformina cloridrato alle corrispondenti dosi.

Il cibo non influenza il grado e la velocità di assorbimento di vildagliptin da Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord. In caso di somministrazione con il cibo, la velocità e il grado di assorbimento della metformina da Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord 50 mg/1000 mg sono ridotte, come indicato dalla riduzione del 26% della C_{max} , del 7% dell'AUC e dal T_{max} ritardato (da 2,0 a 4,0 ore).

Le informazioni di seguito riportate riflettono le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord.

Vildagliptin

Assorbimento

A seguito di somministrazione orale a digiuno, vildagliptin viene assorbito rapidamente, con il picco delle concentrazioni plasmatiche osservato dopo 1,7 ore. Il cibo ritarda lievemente (2,5 ore) il tempo necessario per raggiungere il picco della concentrazione plasmatica, ma non altera l'esposizione complessiva (AUC). La somministrazione di vildagliptin con il cibo induce una ridotta C_{max} (19%), rispetto alla somministrazione a digiuno. Tuttavia, l'entità della variazione non è clinicamente significativa, cosicché vildagliptin può essere assunto con o senza cibo. La biodisponibilità assoluta è dell'85%.

Distribuzione

Il legame di vildagliptin con le proteine plasmatiche è basso (9,3%) e vildagliptin si distribuisce equamente tra plasma e globuli rossi. A seguito di somministrazione endovenosa, il volume medio di

distribuzione di vildagliptin allo stato stazionario (V_{ss}) è di 71 litri, suggerendo una distribuzione extravascolare.

Biotrasformazione

Nell'uomo, il metabolismo è la principale via di eliminazione di vildagliptin e ammonta al 69% della dose. Il principale metabolita (LAY 151) è farmacologicamente inattivo ed è il prodotto di idrolisi del gruppo ciano ed ammonta al 57% della dose, seguito dal prodotto di idrolisi dell'ammide (4% della dose). Sulla base di uno studio *in vivo* condotto usando ratti privi di DPP-4, la DPP-4 contribuisce parzialmente all'idrolisi di vildagliptin. Vildagliptin non viene metabolizzato dagli enzimi del CYP 450 in misura quantificabile e, di conseguenza, non si prevede che la *clearance* metabolica di vildagliptin sia influenzata dalla somministrazione contemporanea di medicinali inibitori e/o induttori del CYP 450. Studi *in vitro* hanno dimostrato che vildagliptin non inibisce/induce gli enzimi del CYP 450. Di conseguenza, è inverosimile che vildagliptin influenzi la *clearance* metabolica di medicinali metabolizzati da CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 o CYP 3A4/5, se somministrati contemporaneamente.

Eliminazione

A seguito di somministrazione orale di [14 C] vildagliptin, circa l'85% della dose è escreta nell'urina ed il 15% della dose si ritrova nelle feci. Dopo somministrazione per via orale, l'escrezione renale di vildagliptin immodificato ammonta al 23% della dose. In soggetti sani, dopo somministrazione endovenosa, le *clearance* totali, plasmatica e renale, di vildagliptin, sono rispettivamente di 41 e 13 l/ora. Dopo somministrazione per via endovenosa, l'emivita media di eliminazione è di circa 2 ore. Dopo somministrazione per via orale, l'emivita di eliminazione è di circa 3 ore.

Linearità/Non linearità

All'interno dell'intervallo di dosi terapeutiche, la C_{max} e l'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche in funzione del tempo (AUC) di vildagliptin, aumentano in modo pressoché proporzionale alla dose.

Gruppi speciali di pazienti

Genere: tra soggetti sani di sesso maschile e femminile, entro un'ampia gamma di età e di indice di massa corporea (BMI), non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di vildagliptin. L'inibizione della DPP-4 ad opera di vildagliptin non è influenzata dal sesso.

Età: in soggetti sani anziani (≥ 70 anni), l'esposizione complessiva di vildagliptin (100 mg, una volta al giorno) è aumentata del 32%, con un aumento del 18% del picco di concentrazione plasmatica, in confronto ai soggetti sani giovani (18-40 anni). Queste variazioni non sono comunque considerate clinicamente rilevanti. L'inibizione della DPP-4 ad opera di vildagliptin non è influenzata dall'età.

Compromissione epatica: in soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (Child-Pugh A-C), non si sono manifestate variazioni clinicamente significative nell'esposizione a vildagliptin (massimo ~30%).

Compromissione renale: in soggetti con compromissione renale lieve, moderata o grave, l'esposizione sistemica a vildagliptin risulta aumentata (C_{max} 8-66%; AUC 32-134%) e la *clearance* corporea totale si è ridotta rispetto a soggetti con funzione renale normale .

Gruppi etnici: dati limitati suggeriscono che l'etnia non abbia un'influenza rilevante sulla farmacocinetica di vildagliptin.

Metformina

Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina, la massima concentrazione plasmatica (C_{max}) si raggiunge dopo circa 2,5 ore. In soggetti sani, la biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina da 500 mg è circa del 50-60%. Dopo una dose orale, la frazione non assorbita che si ritrova nelle feci risulta del

20-30%.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile ed incompleto. Si presume che la cinetica di assorbimento di metformina sia non-lineare. Alle dosi e secondo la posologia usuale di metformina, allo stato stazionario le concentrazioni plasmatiche sono raggiunte entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a 1 µg/ml. Negli studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina (C_{max}) non hanno superato i 4 µg/ml, anche alle dosi massime.

Il cibo ritarda leggermente e diminuisce il grado di assorbimento della metformina. A seguito della somministrazione di una dose di 850 mg, il picco di concentrazione plasmatica è risultato del 40% inferiore, l'AUC si è ridotta del 25% e il tempo per il picco della concentrazione plasmatica si è prolungato di 35 minuti. La rilevanza clinica di questa diminuzione non è nota.

Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il volume di distribuzione (V_d) medio è risultato variabile tra 63 e 276 litri.

Biotrasformazione

La metformina viene escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

Eliminazione

La metformina viene eliminata per escrezione renale. La *clearance* renale della metformina è > 400 ml/min ed indica che la metformina viene eliminata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. A seguito di una dose orale, l'emivita di eliminazione terminale apparente è di circa 6,5 ore. Quando la funzione renale è compromessa, la *clearance* renale è ridotta in maniera proporzionale a quella della creatinina e quindi l'emivita di eliminazione è prolungata, con conseguente aumento plasmatico dei livelli di metformina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Con l'associazione di sostanze di vildagliptin/metformina cloridrato sono stati condotti studi su animali della durata fino a 13 settimane. Non è stata identificata nessuna nuova tossicità correlata all'associazione. I seguenti dati sono i risultati degli studi effettuati con vildagliptin o metformina, singolarmente.

Vildagliptin

Nei cani, con una dose senza effetto di 15 mg/kg (7 volte l'esposizione nell'uomo, sulla base della C_{max}), sono stati osservati ritardi nella conduzione dell'impulso intra-cardiaco.

Nei polmoni di ratti e topi è stato osservato un accumulo di macrofagi alveolari schiumosi. Nei ratti, la dose senza effetto è stata 25 mg/kg (5 volte l'esposizione nell'uomo, sulla base della AUC) e nei topi di 750 mg/kg (142 volte l'esposizione nell'uomo).

Nei cani sono stati osservati sintomi gastrointestinali, in particolare feci molli, feci mucoidi, diarrea e, a dosi più alte, sangue nelle feci. Non è stato stabilito un livello senza effetto.

Negli studi convenzionali di genotossicità, *in vitro* e *in vivo*, vildagliptin non si è rivelato mutageno.

Nei ratti, uno studio di fertilità e sviluppo embrionale iniziale non ha evidenziato che vildagliptin provochi una compromissione della fertilità, delle capacità riproduttive o dello sviluppo embrionale iniziale. La tossicità embrio-fetale è stata valutata nei ratti e nei conigli. Nei ratti, è stato osservato un aumento dell'incidenza di costole fluttuanti associata ad una riduzione dei parametri materni del peso corporeo, con una dose senza effetto di 75 mg/kg (10 volte l'esposizione nell'uomo). Nei conigli, una riduzione del peso fetale e modifiche dello scheletro, indicativi di un ritardo nello sviluppo, sono stati osservati solo in presenza di grave tossicità materna, con una dose senza effetto di 50 mg/kg (9 volte l'esposizione nell'uomo). Nei ratti, è stato eseguito uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale. Nella

generazione F1, sono stati osservati effetti associati ad una tossicità materna con ≥ 150 mg/kg e comprendenti una transitoria riduzione di peso corporeo ed una ridotta attività motoria.

Nei ratti, è stato eseguito uno studio di carcinogenicità, della durata di due anni, con dosi orali fino a 900 mg/kg (circa 200 volte l'esposizione nell'uomo, alla dose massima raccomandata). Non è stato osservato alcun aumento nell'incidenza di tumori attribuibile a vildagliptin. Un altro studio di carcinogenicità, della durata di due anni, è stato condotto su topi con dosi orali fino a 1000 mg/kg. È stato osservato un aumento dell'incidenza di adenocarcinomi mammari e emangiosarcomi, con una dose senza effetto, rispettivamente, di 500 mg/kg (59 volte l'esposizione nell'uomo) e 100 mg/kg (16 volte l'esposizione nell'uomo). L'aumento dell'incidenza di questi tumori nei topi non è stato considerato rappresentativo di un significativo rischio per l'uomo sulla base della mancanza di genotossicità di vildagliptin e del suo principale metabolita, dello sviluppo di tumori in una sola specie e dell'elevato rapporto di esposizione sistemica alla quale sono stati osservati i tumori.

In uno studio di tossicologia di 13 settimane, nelle scimmie *cynomolgus* sono state riportate lesioni cutanee a dosi ≥ 5 mg/kg/die. Le lesioni erano costantemente localizzate alle estremità (mani, piedi, orecchie e coda). Alla dose di 5 mg/kg/die (approssimativamente equivalente all'AUC nell'uomo dopo esposizione alla dose di 100 mg), sono state osservate solo vescicole. Queste sono regredite pur continuando il trattamento e non sono state associate ad anomalie istopatologiche. A dosi ≥ 20 mg/kg/die (circa 3 volte l'AUC nell'uomo dopo esposizione alla dose di 100 mg) sono state osservate desquamazioni ed esfoliazioni cutanee, croste e piaghe alla coda, con modifiche istopatologiche correlate. A dosi ≥ 80 mg/kg/die sono state osservate lesioni necrotiche della coda. Nel corso di un periodo di recupero di 4 settimane, nelle scimmie trattate con 160 mg/kg/die, le lesioni cutanee non sono regredite.

Metformina

Sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione, i dati non-clinici sulla metformina non rivelano rischi particolari per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Idrossipropilcellulosa
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa 2910
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)
Macrogol 6000
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/alluminio. Confezioni da 30, 60 o 180 compresse rivestite con film.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a planta,
08039 Barcelona,
Spagna

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1611/001-006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 marzo 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelona, 08040, Spagna

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,Utrecht,3526 KV,
Paesi Bassi

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009, Grecia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell’Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DI CARTONE ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vildagliptin/Metformina cloridratorochloride Accord 50 mg/850 mg compresse rivestite con film vildagliptin/metformina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa contiene 50 mg di vildagliptin e 850 mg di metformina cloridrato (corrispondente a 660 mg di metformina).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film

60 compresse rivestite con film

180 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE**

NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1611/001
EU/1/21/1611/002
EU/1/21/1611/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord 50 mg/850 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE INTERNA (tre di queste scatole interne saranno confezionate in una scatola esterna da 180 compresse)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord 50 mg/850 mg compresse rivestite con film vildagliptin/metformina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa contiene 50 mg di vildagliptin e 850 mg di metformina cloridrato (corrispondente a 660 mg di metformina).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Componente della scatola multipack. La singola scatola non può essere venduta separatamente

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE
NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Accord Healthcare S.L.U
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord 50 mg/850 mg compresse
vildagliptin/metformina cloridrato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. Altro

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film
vildagliptin/metformina cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa contiene 50 mg di vildagliptin e 1000 mg di metformina cloridrato
(corrispondente a 780 mg di metformina).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

30 compresse rivestite con film

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON

UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1611/003
EU/1/21/1611/004
EU/1/21/1611/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord 50 mg/1000 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE INTERNA (tre di queste scatole interne saranno confezionate in una scatola esterna da 180 compresse)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film vildagliptin/metformina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa contiene 50 mg di vildagliptin e 1000 mg di metformina cloridrato (corrispondente a 780 mg di metformina).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Componente della scatola multipack. La singola scatola non può essere venduta separatamente

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE
NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Accord Healthcare S.L.U
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord 50 mg/1000 mg compresse
vildagliptin/metformina cloridrato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord 50 mg/850 mg compresse rivestite con film **Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film** vildagliptin/metformina cloridrato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord
3. Come prendere Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord e a cosa serve

Le sostanze attive di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord, vildagliptin e metformina cloridrato, appartengono ad un gruppo di medicinali chiamati "antidiabetici orali".

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord è usato per trattare pazienti adulti con diabete di tipo 2. Questo tipo di diabete è anche conosciuto come diabete mellito non-insulino dipendente. Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord è usato quando il diabete non può essere controllato con la dieta e l'esercizio fisico da soli e/o insieme ad altri medicinali usati per trattare il diabete (insulina o sulfoniluree).

Il diabete di tipo 2 si sviluppa quando l'organismo non produce sufficiente insulina, o se l'insulina prodotta dall'organismo non funziona come dovrebbe. Può svilupparsi anche quando l'organismo produce troppo glucagone.

Sia l'insulina che il glucagone sono prodotti nel pancreas. L'insulina aiuta ad abbassare i livelli di zucchero nel sangue, specialmente dopo i pasti. Il glucagone stimola il fegato a produrre zucchero, provocando un aumento dei livelli di zucchero nel sangue.

Come agisce Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord

Entrambe le sostanze attive, vildagliptin e metformina, aiutano a controllare i livelli di zucchero nel sangue. La sostanza vildagliptin agisce inducendo il pancreas a produrre più insulina e meno glucagone. La sostanza metformina agisce aiutando l'organismo a fare un uso migliore dell'insulina. E' stato dimostrato che questo medicinale riduce lo zucchero nel sangue. Ciò può aiutare a prevenire complicazioni derivanti dal suo diabete.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord

Non prenda Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord

- se è allergico a vildagliptin, alla metformina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6). Se pensa di poter essere allergico ad una qualsiasi di

queste sostanze, si rivolga al medico prima di prendere Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord.

- se soffre di diabete non controllato con, ad esempio, a iperglicemia grave (alti livelli di glucosio nel sangue), nausea, vomito, diarrea, rapida perdita di peso, acidosi lattica (vedere di seguito “Rischio di acidosi lattica”) o chetoacidosi. La chetoacidosi è una condizione nella quale sostanze chiamate “corpi chetonici” si accumulano nel sangue e possono portare al precoma diabetico. I sintomi includono dolore di stomaco, respirazione accelerata e profonda, sonnolenza o un alito dall’odore insolitamente fruttato.
- se ha avuto recentemente un attacco di cuore o se ha un’insufficienza cardiaca o gravi problemi circolatori o difficoltà di respirazione che può essere un segno di problemi al cuore.
- se ha la funzione renale gravemente ridotta.
- se ha una grave infezione o è fortemente disidratato (il suo organismo ha perso molta acqua).
- se deve sottoporsi ad un esame a raggi X con un mezzo di contrasto (un tipo particolare di raggi X che prevede l’uso di un colorante per via iniettabile). A questo proposito veda anche le informazioni riportate nel paragrafo “Avvertenze e precauzioni”.
- se ha problemi al fegato.
- se beve alcolici in quantità eccessiva (sia che lo faccia quotidianamente oppure solo occasionalmente).
- se sta allattando (vedere anche “Gravidanza e allattamento”).

Avvertenze e precauzioni

Rischio di acidosi lattica

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord può causare un effetto indesiderato, molto raro, ma molto grave, chiamato acidosi lattica, in particolare se i reni non funzionano correttamente. Il rischio di sviluppare acidosi lattica è maggiore in presenza di diabete non controllato, infezioni gravi, digiuno prolungato o consumo di alcol, disidratazione (per ulteriori informazioni, vedere sotto), problemi al fegato e di qualsiasi altra condizione medica caratterizzata da un ridotto apporto di ossigeno a una parte dell’organismo (come nel caso di gravi malattie cardiache).

Se ha una qualsiasi delle condizioni mediche sopra descritte, si rivolga al medico per ulteriori istruzioni.

Interrompa l’assunzione di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord per un breve periodo di tempo se ha una condizione medica che può essere associata a disidratazione (notevole perdita di liquidi organici) come grave vomito, diarrea, febbre, esposizione al calore o se beve meno liquidi del normale. Si rivolga al medico per ulteriori istruzioni.

Se manifesta alcuni dei sintomi di acidosi lattica, interrompa l’assunzione di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord e si rivolga subito al medico o all’ospedale più vicino, perché l’acidosi lattica può portare al coma.

I sintomi di acidosi lattica comprendono:

- vomito
- mal di stomaco (dolore addominale)
- crampi muscolari
- una sensazione generalizzata di malessere associata a grave stanchezza
- respirazione difficoltosa
- temperatura corporea diminuita e battito cardiaco più lento

L’acidosi lattica è un’emergenza medica e deve essere trattata in ospedale.

Si rivolga immediatamente al medico per maggiori istruzioni se:

- sa di avere una malattia genetica ereditaria che interessa i mitocondri (i componenti che producono energia all’interno delle cellule), come la sindrome MELAS (Mitochondrial Encephalopathy, myopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes, encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi ictus-simili) o il diabete e sordità a trasmissione materna (MIDD, Maternal Inherited Diabetes and Deafness);

- manifesta uno qualsiasi di questi sintomi dopo avere iniziato a prendere metformina: convulsioni, diminuzione delle capacità cognitive, difficoltà nei movimenti corporei, sintomi che indicano un danno ai nervi (ad es. dolore o intorpidimento), emicrania e sordità.

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord non è un sostituto dell'insulina. Quindi, Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord non deve esserle prescritto per il trattamento del diabete di tipo 1.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord se ha o ha avuto una malattia del pancreas.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord se sta assumendo un medicinale antidiabetico noto come una sulfonilurea. Nel caso la assuma insieme a Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord, il suo medico potrebbe ridurre la sua dose di sulfonilurea, per evitare bassi livelli di glucosio nel sangue (ipoglicemia).

Se in precedenza ha preso vildagliptin ma ha dovuto smettere a causa di malattia al fegato, non deve prendere questo medicinale.

Le lesioni della pelle sono una complicanza comune del diabete. Le si consiglia di seguire le raccomandazioni per la cura della pelle e dei piedi che le vengono fornite dal medico o dall'infermiere. Quando prende Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord, le si consiglia inoltre di fare particolare attenzione alla formazione di nuove vescicole o ulcere. Se ciò accadesse, deve rivolgersi subito al medico.

Se deve sottoporsi ad un intervento di chirurgia maggiore, deve interrompere l'assunzione di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord durante l'intervento e per un determinato periodo di tempo ad esso successivo. Il medico deciderà quando dovrà interrompere e quando dovrà riprendere il trattamento con Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord.

Prima di iniziare il trattamento con Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord sarà effettuato un esame per valutare il funzionamento del fegato, che sarà ripetuto ogni tre mesi durante il primo anno di trattamento ed in seguito periodicamente. Questo per rilevare il prima possibile segni di aumento degli enzimi del fegato.

Durante il trattamento con Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord, il medico controllerà la funzione renale almeno una volta all'anno o con maggiore frequenza se è anziano e/o se la sua funzione renale peggiorasse.

Il medico le controllerà regolarmente il contenuto di zucchero nel sangue e nelle urine.

Bambini e adolescenti

Nei bambini e negli adolescenti fino a 18 anni di età, l'uso di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord non è raccomandato.

Altri medicinali e Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord

Se deve sottoporsi all'iniezione, nella circolazione sanguigna, di un mezzo di contrasto iodato, ad esempio, per effettuare una radiografia o una scansione, deve interrompere l'assunzione di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord prima o al momento dell'iniezione. Il medico deciderà quando dovrà interrompere e quando dovrà riprendere il trattamento con Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord.

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Potrebbe aver bisogno di effettuare più spesso le analisi della glicemia e della funzione renale, oppure il medico potrebbe decidere di adattare il dosaggio di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord. È particolarmente importante menzionare quanto segue:

- glucocorticoidi, generalmente usati per trattare l'infiammazione

- beta-2 agonisti, generalmente usati per trattare malattie respiratorie
- altri medicinali utilizzati per trattare il diabete
- medicinali che aumentano la produzione di urina (diuretici)
- medicinali utilizzati per il trattamento del dolore e dell'inflammazione (FANS e inibitori della COX-2, come ibuprofene e celecoxib)
- alcuni medicinali per il trattamento della pressione sanguigna elevata (ACE-inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II)
- alcuni medicinali che influenzano la tiroide
- alcuni medicinali che influenzano il sistema nervoso
- alcuni medicinali utilizzati per il trattamento dell'angina (per es., ranolazina)
- alcuni medicinali utilizzati per il trattamento dell'infezione da HIV (per es., dolutegravir)
- alcuni medicinali utilizzati per il trattamento di uno specifico tipo di cancro della tiroide (cancro midollare della tiroide) (per es., vandetanib)
- alcuni medicinali utilizzati per il trattamento del bruciore di stomaco e delle ulcere peptiche (per es., cimetidina)

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord con alcol

Eviti il consumo eccessivo di alcol durante il trattamento con Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord poiché questo può aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Gravidanza e allattamento

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Il medico discuterà con lei i potenziali rischi dell'assunzione di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord durante la gravidanza.
- Non usi Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord se è in stato di gravidanza o sta allattando al seno (vedere anche "Non prenda Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord").

Chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se avverte capogiri quando prende Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord, non guidi né utilizzi macchinari.

3. Come prendere Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord

La quantità di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord che deve essere assunta varia a seconda delle condizioni individuali. Il medico le dirà esattamente la dose da prendere.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è una compressa rivestita con film da 50 mg/850 mg o da 50 mg/1000 mg assunta due volte al giorno.

Se ha la funzione renale ridotta, il suo medico può prescriverle una dose più bassa. Il suo medico può prescriverle una dose più bassa anche se sta assumendo un antidiabetico come una sulfonilurea.

Il medico può prescriverle questo medicinale da solo o con alcuni medicinali che abbassano il livello di zucchero nel sangue.

Quando e come prendere Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord

- Deglutisca le compresse intere con un bicchiere d'acqua.
- Prenda una compressa al mattino e l'altra la sera, con il cibo o immediatamente dopo aver mangiato. Prendere la compressa subito dopo avere mangiato, ridurrà il rischio di disturbi di stomaco.

Continui a seguire ogni consiglio dietetico che il medico le ha dato, in particolare, in caso di diabete, se sta seguendo una dieta per il controllo del peso, deve continuarla durante la terapia con Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord.

Se prende più Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord di quanto deve

Se prende troppe compresse di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord, o se qualcun altro prende le sue compresse, **si rivolga immediatamente al medico o al farmacista**. Possono essere necessarie cure mediche. Se ha bisogno di andare da un medico o all'ospedale, porti con sé la confezione e questo foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord

Se dimentica di prendere una compressa, la prenda con il pasto successivo, a meno che non debba prenderne comunque una. Non prenda una dose doppia (due compresse insieme) per compensare la compressa dimenticata.

Se interrompe il trattamento con Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord

Continui ad assumere questo medicinale fintanto che il suo medico lo prescrive in modo che possa continuare a controllare lo zucchero nel sangue. Non interrompa il trattamento con Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord a meno che non lo dica il medico. Se ha qualsiasi dubbio per quanto a lungo deve prendere questo medicinale, si rivolga al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Deve **smettere di prendere Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord e contattare immediatamente il medico** se si verifica uno dei seguenti effetti indesiderati:

- **Acidosi lattica** (molto raro: può manifestarsi fino a 1 persona su 10.000): Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord può causare un effetto indesiderato molto raro, ma molto grave, chiamato acidosi lattica (vedere paragrafo "Avvertenze e precauzioni"). Se questa si verifica, **deve interrompere l'assunzione di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord e deve rivolgersi subito al medico o all'ospedale più vicino**, perché l'acidosi lattica può portare al coma.
- Angiedema (raro: può manifestarsi fino a 1 persona su 1.000): i sintomi comprendono gonfiore di viso, lingua o gola, difficoltà ad inghiottire, respirazione difficoltosa, improvvisa comparsa di eruzioni cutanee o orticaria, che possono indicare una reazione chiamata "angioedema".
- Malattia del fegato (epatite) (può interessare fino a 1 persona su 100) : i sintomi includono pelle e occhi gialli, nausea, perdita di appetito o urine di colore scuro, che possono indicare una malattia del fegato (epatite).
- Infiammazione del pancreas (pancreatite) (può interessare fino a 1 persona su 100). I sintomi comprendono dolore addominale (zona dello stomaco) grave e persistente, che potrebbe estendersi alla schiena, così come nausea e vomito.

Altri effetti indesiderati

Alcuni pazienti hanno avuto i seguenti effetti indesiderati mentre prendevano Vildagliptin/metformina cloridrato Accord:

- Comune (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10): mal di gola, naso che cola, febbre, eruzione cutanea pruriginosa, sudorazione eccessiva, dolori articolari, capogiro, mal di testa, tremore che non può essere controllato, costipazione, nausea (sensazione di malessere), vomito, diarrea, flatulenza, bruciore di stomaco, dolore dentro e intorno allo stomaco (dolore addominale)..

- Non comune (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100): debolezza, gusto metallico, ipoglicemia, perdita di appetito, mani, caviglie o piedi gonfi (edema), brividi, infiammazione del pancreas, dolore muscolare, stanchezza.
- Molto raro (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10.000): segnali di un elevato livello di acido lattico nel sangue (noto come acidosi lattica) quali sonnolenza o capogiro, forte nausea o vomito, dolore addominale, battito del cuore irregolare o respirazione rapida e profonda; arrossamento della pelle, prurito; ridotti livelli di vitamina B12 (pallore, stanchezza, sintomi mentali come confusione o disturbi della memoria).

Durante l'assunzione di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord e di una sulfonilurea, alcuni pazienti hanno manifestato i seguenti effetti indesiderati:

- Comune: capogiro, tremore, debolezza, bassi livelli di glucosio nel sangue, sudorazione eccessiva.

Durante l'assunzione di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord e di insulina, alcuni pazienti hanno manifestato i seguenti effetti indesiderati:

Durante la commercializzazione di questo medicinale sono stati segnalati anche i seguenti effetti indesiderati.

- Frequenza non nota (non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili):, esfoliazione della pelle localizzata o vescicole, dolore muscolare, infiammazione dei vasi sanguigni (vasculite) che può provocare eruzione cutanea o macchie appuntite, piatte, rosse, rotonde sotto la superficie della pelle o lividi

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo "EXP"/"Scad".
- La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord

- I principi attivi sono vildagliptin e metformina cloridrato.
- Ciascuna compressa rivestita con film di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord 50 mg/850 mg contiene 50 mg di vildagliptin e 850 mg di metformina cloridrato (pari a 660 mg di metformina).
- Ciascuna compressa rivestita con film di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord 50 mg/1000 mg contiene 50 mg di vildagliptin e 1000 mg di metformina cloridrato (pari a 780 mg di metformina).
- Gli altri componenti sono:
- Nucleo della compressa: idrossipropilcellulosa, idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione,

- cellulosa microcristallina, magnesio stearato
- Film di rivestimento: ipromellosa, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172), macrogol, talco.

Descrizione dell'aspetto di Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord e contenuto della confezione

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord 50 mg/850 mg compresse rivestite con film

Compresa gialla, di forma ovale, biconvessa, rivestita con film, con impresse le lettere "GG2" su un lato e liscia sull'altro. Le dimensioni approssimative della compressa sono 20,15 x 8,00 mm.

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film

Compresa giallo scuro, di forma ovale, biconvessa, rivestita con film, con impresse le lettere "GG3" su un lato e liscia sull'altro. Le dimensioni approssimative della compressa sono 21,11 x 8,38 mm.

Vildagliptin/Metformina cloridrato Accord è disponibile in blister di alluminio/alluminio da 30 , 60 o 180 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Accord Healthcare S.L.U
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona, Spagna

Produttore

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcellona, 08040, Spagna

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, Utrecht, 3526 KV,
Paesi Bassi

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009, Grecia

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>