

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 660 mg metformin).

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 780 mg metformin).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

Gul, oval, bikonveks, filmdrasjert tablett, merket med "GG2" på én side og blank på den andre siden. Tabletten er omtrent 20,15 x 8,00 mm.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

Mørkegul, oval, bikonveks, filmdrasjert tablett, merket med "GG3" på én side og blank på den andre siden. Tabletten er omtrent 21,11 x 8,38 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord er indisert som et tillegg til diett og trening for å bedre glykemisk kontroll hos voksne med diabetes mellitus type 2:

- hos pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med metforminhydroklorid alene.
- hos pasienter som allerede blir behandlet med kombinasjonen vildagliptin og metforminhydroklorid som separate tabletter.
- i kombinasjon med andre legemidler til behandling av diabetes, inkludert insulin, når disse ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgjengelige data om forskjellige kombinasjoner).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne med normal nyrefunksjon ($GFR \geq 90$ ml/min)

Doseringen av antihyperglykemisk behandling med Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord skal individualiseres på bakgrunn av pasientens gjeldende regime, virkning og tolerabilitet, men må ikke overskride maksimalt anbefalt daglig dose som er 100 mg vildagliptin. Behandling med

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord innledes med enten én tablett 50 mg/850 mg eller 50 mg/1000 mg tatt to ganger daglig, én tablett om morgenen og den andre tablett om kvelden.

- Pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollerte med metformin monoterapi ved sin maksimalt tolererte dose: Den innledende dosen av Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord skal gi 50 mg vildagliptin to ganger daglig (100 mg totalt) i tillegg til metformindosen som allerede brukes.
- Pasienter som bytter fra kombinasjon av vildagliptin og metformin tatt som separate tabletter: Den innledende dosen av Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord skal tilsvare dosen av vildagliptin og metformin som allerede brukes.
- Pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med kombinasjon av metformin og sulfonylurea: Dosen av Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord skal gi 50 mg vildagliptin to ganger daglig (100 mg totalt) og metformindose skal tilsvare den som allerede brukes. Når Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord brukes i kombinasjon med sulfonylurea kan en lavere dose sulfonylurea vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi.
- Pasienter som er utilstrekkelig kontrollert ved kombinasjonsbehandling med insulin og maksimalt tolerert dose av metformin: Dosen av Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord skal gi 50 mg vildagliptin to ganger daglig (100 mg totalt) og metformindose skal tilsvare den som allerede brukes.

Sikkerhet og effekt av vildagliptin og metformin i peroral trippelkombinasjon med et tiazolidindion har ikke blitt fastslått.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Siden metformin utskilles via nyrene og eldre pasienter kan ha nedsatt nyrefunksjon, bør nyrefunksjonen kontrolleres regelmessig hos eldre pasienter som tar Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

GFR bør måles før oppstart av behandling med metforminholdige preparater og deretter minst én gang per år. Hos pasienter med økt risiko for ytterligere nedsatt nyrefunksjon og hos eldre, bør nyrefunksjonen undersøkes hyppigere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Den maksimale daglige dosen av metformin bør helst fordeles på 2-3 daglige doser. Faktorer som kan øke risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), bør vurderes før man overveier å igangsette behandling med metformin hos pasienter med GFR < 60 ml/min.

Dersom ingen passende styrke av Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord er tilgjengelig, bør enkeltkomponenter brukes i stedet for fastdose-kombinasjonen.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Maksimal daglig dose er 3000 mg. Dosereduksjon kan vurderes i forhold til sviktende nyrefunksjon.	Ingen dosejustering.
45-59	Maksimal daglig dose er 2000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	Maksimal daglig dose er 50 mg.
30-44	Maksimal daglig dose er 1000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	
< 30	Metformin er kontraindisert.	

Nedsatt leverfunksjon

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord bør ikke brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, inkludert de med alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) > 3x øvre normalgrense ved behandlingsstart (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.8).

Pediatrisk populasjon

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord er ikke anbefalt til barn og ungdom (< 18 år). Sikkerhet og effekt av Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord hos barn og ungdom (< 18 år) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Gastrointestinale symptomer assosiert med metformin kan reduseres ved å ta Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord sammen med eller umiddelbart etter mat (se også pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Enhver type akutt metabolsk acidose (som laktacidose, diabetisk ketoacidose)
- Diabetisk prekoma.
- Alvorlig nyresvikt (GFR < 30 ml/min) (se pkt. 4.4).
- Akutte tilstander som potensielt kan endre nyrefunksjonen, slik som:
 - dehydrering,
 - alvorlig infeksjon,
 - sjokk,
 - intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler (se pkt. 4.4).
- Akutt eller kronisk sykdom som kan forårsake hypoksi i vev, slik som:
 - hjerte- eller respirasjonssvikt,
 - nylig gjennomgått hjerteinfarkt,
 - sjokk.
- Nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8)
- Akutt alkoholforgiftning, alkoholisme
- Amming (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord er ikke en erstatning for insulin hos insulinavhengige pasienter og bør ikke brukes hos pasienter med type 1 diabetes.

Laktacidose

Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig metabolsk komplikasjon, og forekommer oftest ved akutt forverring av nyrefunksjonen eller ved kardiorespiratorisk sykdom eller sepsis. Metforminakkumulering oppstår ved akutt forverring av nyrefunksjonen, og dette øker risikoen for laktacidose.

Ved eventuell dehydrering (kraftig diaré eller oppkast, feber eller redusert væskeinntak) bør metformin seponeres midlertidig, og det anbefales å kontakte helsepersonell.

Oppstart av behandling med legemidler som kan føre til akutt svekket nyrefunksjon (som antihypertensiva, diuretika og NSAIDs), skal skje med forsiktighet hos pasienter behandlet med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose er høyt alkoholinntak, leverinsuffisiens, utilstrekkelig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand som er forbundet med hypoksi, samt samtidig bruk av legemidler som kan forårsake laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pasienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er karakterisert ved acidotisk dyspné, abdominal smerter, muskelkramper, asteni og hypotermi, etterfulgt av koma. Ved mistanke om symptomer på laktacidose skal pasienten slutte å ta metformin og umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet ($< 7,35$), økt laktatnivå i plasma (> 5 mmol/l) og økt aniongap og laktat/pyruvat-forhold.

Pasienter med kjente eller mistenkte mitokondriesykdommer:

Metformin anbefales ikke hos pasienter med kjente mitokondriesykdommer som syndromet mitokondriell encefalopati med laktacidose og slagliknende episoder (MELAS) og maternalt nedarvet diabetes og døvhets (MIDD), på grunn av risikoen for forverring av laktacidose og nevrologiske komplikasjoner som kan føre til forverring av sykdommen.

Hvis det oppstår tegn og symptomer på MELAS-syndrom eller MIDD etter inntak av metformin, skal behandlingen med metformin avbrytes umiddelbart, og rask diagnostisk evaluering skal utføres.

Administrering av joderte kontrastmidler

Intravaskulær administrering av joderte kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som kan medføre metforminakkumulering og økt risiko for laktacidose. Metformin skal seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Nyrefunksjon

GFR bør måles før behandling igangsettes og deretter regelmessig (se pkt. 4.2). Metformin er kontraindisert hos pasienter med $GFR < 30$ ml/min, og bør seponeres midlertidig dersom det foreligger tilstander som endrer nyrefunksjonen (se pkt. 4.3).

Legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen, føre til signifikant hemodynamisk endring eller hemme renal transport og øke den systemiske eksponeringen for metformin, skal brukes med forsiktighet sammen med metformin (se pkt. 4.5).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med nedsatt leverfunksjon, inkludert de med ALAT eller ASAT $> 3 \times$ øvre normalgrense før behandlingsstart, bør ikke behandles med Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.8).

Monitorering av leverenzymmer

Sjeldne tilfeller av leverdysfunksjon (inkludert hepatitt) har vært rapportert ved bruk av vildagliptin. I disse tilfellene var pasientene vanligvis asymptomatiske uten klinisk sekvele, og

leverfunksjonsverdiene gikk tilbake til normalt nivå etter seponering av behandlingen. Det bør utføres leverfunksjonstester før behandlingen med vildagliptin/metforminhydroklorid igangsettes slik at pasientens utgangsnivå er kjent. Leverfunksjonstester bør gjennomføres hver tredje måned i løpet av det første behandlingsåret med vildagliptin/metforminhydroklorid, og deretter periodisk. Pasienter som utvikler forhøyet transaminasenivå bør kontrolleres med en ny undersøkelse av leverfunksjonen for å bekrefte funnet, og deretter følges opp med hyppige leverfunksjonstester til verdien(e) er normal(e) igjen. Dersom det observeres en vedvarende økning i ASAT eller ALAT på mer enn 3 ganger øvre normalgrense, anbefales det at behandlingen med vildagliptin/metforminhydroklorid seponeres. Pasienter som får gulsott eller andre tegn på leverskade bør avbryte behandlingen med vildagliptin/metforminhydroklorid.

Behandlingen med Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord bør ikke gjenopptas etter at behandlingen er avbrutt og leverfunksjonstestene er normale.

Hudsykdommer

Hudlesjoner, inkludert blemmer og sår, har vært rapportert på ekstremitetene hos aper i prekliniske toksikologistudier med vildagliptin (se pkt. 5.3). Selv om det ikke ble observert økt forekomst av hudlesjoner i kliniske studier var det begrenset erfaring hos pasienter med diabetiske hudkomplikasjoner. Videre har bulløse og eksfoliative hudlesjoner vært rapportert etter markedsføring. Ved rutinemessig oppfølging av diabetespasienter anbefales derfor kontroll med tanke på hudlesjoner, som blemmer eller sår.

Akutt pankreatitt

Bruk av vildagliptin har vært forbundet med en risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Pasienter bør informeres om det karakteristiske symptomet på akutt pankreatitt.

Ved mistanke om pankreatitt bør vildagliptin seponeres; hvis akutt pankreatitt bekreftes skal ikke behandling med vildagliptin startes opp igjen. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med en sykehistorie med akutt pankreatitt.

Hypoglykemi

Sulfonylurea er kjent å forårsake hypoglykemi. Pasienter som får vildagliptin i kombinasjon med et sulfonylurea kan ha økt risiko for hypoglykemi. Derfor kan bruk av en lavere dose sulfonylurea vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi.

Kirurgiske inngrep

Metformin må seponeres idet det skal utføres kirurgi under generell, spinal eller epidural anestesi. Behandlingen kan gjenopptas tidligst 48 timer etter operasjonen eller etter gjenopptatt peroral ernæring, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført noen formelle interaksjonsstudier med Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord. Følgende opplysninger reflekterer den informasjonen som er tilgjengelig for de individuelle virkestoffene i Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord.

Vildagliptin

Vildagliptin har lavt potensial for interaksjoner med legemidler som gis samtidig. Ettersom vildagliptin ikke er et cytokrom P (CYP) 450-enzymsubstrat og heller ikke hemmer eller inducerer CYP 450-enzymene, er det ikke sannsynlig at vildagliptin vil interagere med virkestoffer som er substrater, hemmere eller inducere av disse enzymene.

Resultater fra kliniske studier utført med de perorale antidiabetika pioglitazon, metformin og glyburid i kombinasjon med vildagliptin har ikke vist noen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner hos målpopulasjonen.

Legemiddelinteraksjonsstudier med digoksin (P-glykoprotein substrat) og warfarin (CYP2C9 substrat) hos friske, frivillige forsøkspersoner har ikke vist noen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner ved samtidig administrering med vildagliptin.

Legemiddelinteraksjonsstudier med amlodipin, ramipril, valsartan og simvastatin er gjennomført hos friske forsøkspersoner. I disse studiene ble det ikke observert noen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner ved samtidig administrering med vildagliptin. Dette har imidlertid ikke blitt fastslått i målpopulasjonen.

Kombinasjonsbehandling med ACE-hemmere

Det kan være økt risiko for angioødem hos pasienter som samtidig tar ACE-hemmere (se pkt. 4.8).

I likhet med andre perorale antidiabetika kan den hypoglykemiske effekten av vildagliptin reduseres av visse virkestoffer, inkludert tiazider, kortikosteroider, thyreoideapreparater og sympatomimetika.

Metformin

Samtidig bruk anbefales ikke

Alkohol

Alkoholforgiftning er forbundet med økt risiko for laktacidose, spesielt ved faste, underernæring/feilernæring eller nedsatt leverfunksjon.

Joderte kontrastmidler

Metformin må seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

Kombinasjoner som krever forholdsregler for bruk

Noen legemidler kan påvirke nyrefunksjonen negativt og gi økt risiko for laktacidose, f.eks. NSAIDs, inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX II-hemmere), ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og diuretika, spesielt loop-diuretika. Ved oppstart eller bruk av slike legemidler i kombinasjon med metformin, er nøye overvåking av nyrefunksjonen nødvendig.

Glukokortikoider, beta-2-agonister og diuretika har selv hyperglykemisk aktivitet. Pasienten bør informeres om dette, og det bør foretas hyppigere undersøkelser av blodsukker, spesielt ved oppstart av behandlingen. Det kan være nødvendig å justere dosen av Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord ved samtidig behandling og ved seponering.

Angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE-hemmere) kan redusere blodsukkernivået. Hvis nødvendig skal dosen av antihyperglykemiske legemidler justeres under behandling med det andre legemidlet og ved seponering.

Samtidig bruk av legemidler som interfererer med vanlige transportsystemer i renale tubuli som er involvert i renal eliminering av metformin (f. eks. organisk kationtransporter-2 [OCT2]- / "multidrug and toxin extrusion" [MATE]-hemmere som ranolazin, vandetanib, dolutegravir og cimetidin), kan øke systemisk eksponering for metformin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen tilstrekkelige data på bruk av Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord hos gravide kvinner. Dyrestudier med vildagliptin har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser. Studier

på dyr med metformin har ikke vist reproduksjonstoksiske effekter. Dyrestudier med vildagliptin og metformin har ikke vist tegn til teratogenitet, men har vist fostertoksiske effekter ved doser som er toksiske for moren (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord skal ikke brukes under graviditet.

Amming

Studier fra dyr har vist utskillelse av både metformin og vildagliptin i melk. Det er ukjent om vildagliptin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, men små mengder metformin utskilles i human melk. Både på grunn av en potensiell risiko for neonatal hypoglykemi av metformin samt mangelen på humane data for vildagliptin, skal ikke Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord brukes ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det er ikke blitt utført studier vedrørende effekt på fertilitet hos mennesker for Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever svimmelhet som en bivirkning bør unngå å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsdata ble hentet fra totalt 6197 pasienter som ble utsatt for vildagliptin/metformin i randomiserte placebo-kontrollerte studier. Av disse pasientene fikk 3698 pasienter vildagliptin/metformin og 2499 pasienter fikk placebo/metformin.

Det er ikke utført terapeutiske, kliniske studier med Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord. Det er imidlertid vist at Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord er bioekvivalent med vildagliptin og metformin administrert samtidig (se pkt. 5.2).

De fleste bivirkningene var milde og forbigående, og medførte ikke behandlingsavbrudd. Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom bivirkninger og alder, etnisk tilhørighet, varighet av eksponeringen eller daglig dose. Bruk av vildagliptin er assosiert med risikoen for å utvikle pankreatitt. Laktacidose har vært rapportert som følge av bruk av metformin, spesielt hos pasienter med underliggende nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Tabell over bivirkninger

Rapporterte bivirkninger hos pasienter som fikk vildagliptin som monoterapi i dobbeltblind klinisk studie og tilleggsbehandlinger er angitt nedenfor etter organklasser og absolutt frekvens. Følgende frekvensinndeling er benyttet: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk vildagliptin og metformin (som monoterapi eller som fastdose-kombinasjon), eller i kombinasjon med andre antidiabetiske behandlinger, i kliniske studier og i erfaring etter markedsføring

Organklasser – bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Infeksjon i øvre luftveier	Vanlige
Nasofaryngitt	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Hypoglykemi	Mindre vanlige
Nedsatt appetitt	Mindre vanlige
Redusert absorpsjon av vitamin B ₁₂ og laktacidose	Svært sjeldne*
Nevrologiske sykdommer	
Svimmelhet	Vanlige
Hodepine	Vanlige
Tremor	Vanlige
Metallsmak i munnen	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	
Oppkast	Vanlige
Diaré	Vanlige
Kvalme	Vanlige
Gastroøsofageal reflukssykdom	Vanlige
Flatulens	Vanlige
Forstoppelse	Vanlige
Abdominalmerter inkludert øvre abdomen	Vanlige
Pankreatitt	Mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	
Hepatitt	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	
Hyperhidrose	Vanlige
Pruritus	Vanlige
Utslett	Vanlige
Dermatitt	Vanlige
Erytem	Mindre vanlige
Urtikaria	Mindre vanlige
Eksfoliative og bulløse hudlesjoner, inkludert bulløs pemfigoid	Ikke kjent†
Kutan vaskulitt	Ikke kjent†
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Artalgi	Vanlige
Myalgi	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Asteni	Vanlige
Fatigue	Mindre vanlige
Frysninger	Mindre vanlige
Perifert ødem	Mindre vanlige
Undersøkelser	
Unormale leverfunksjonstester	Mindre vanlige
* Bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk metformin som monoterapi og som ikke ble observert hos pasienter som fikk vildagliptin+metformin i fastdose-kombinasjon. Se preparatomtalen for metformin for ytterligere informasjon. † Basert på erfaring etter markedsføring.	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Vildagliptin

Nedsatt leverfunksjon

Sjeldne tilfeller av leverdysfunksjon (inkludert hepatitt) er rapportert med vildagliptin. I disse tilfellene var pasientene vanligvis asymptomatiske uten kliniske sekveler, og leverfunksjonen gikk tilbake til normalt nivå etter at behandlingen ble seponert. I data fra kontrollerte monoterapi- og tilleggsbehandlingsstudier med opptil 24 ukers varighet var forekomsten av forhøyet ALAT eller $ASAT \geq 3 \times$ øvre normalgrense (fastslått ved minimum 2 etterfølgende målinger eller ved siste besøk mens pasienten fortsatt fikk behandling) henholdsvis 0,2 %, 0,3 % og 0,2 % for vildagliptin 50 mg én gang daglig, vildagliptin 50 mg to ganger daglig og alle komparatorer. Disse økningene i transaminaser var vanligvis asymptomatiske, ikke-progressive av natur og var ikke forbundet med kolestase eller gulsott.

Angioødem

Sjeldne tilfeller av angioødem har blitt rapportert med vildagliptin med samme frekvens som hos kontrollgruppene. En større andel tilfeller ble rapportert når vildagliptin ble gitt i kombinasjon med en ACE-hemmer. Hovedandelen av bivirkninger var milde og gikk over med den pågående vildagliptinbehandlingen.

Hypoglykemi

Hypoglykemi var mindre vanlig når vildagliptin (0,4 %) ble brukt som monoterapi i sammenlignende kontrollerte monoterapi studier med en aktiv komparator eller placebo (0,2 %). Ingen alvorlige hendelser med hypoglykemi ble rapportert. Når brukt som et tillegg til metformin, forekom hypoglykemi hos 1 % av vildagliptinbehandlede pasienter og hos 0,4 % av placebobehandlede pasienter. Når pioglitazon ble gitt i tillegg, forekom hypoglykemi hos 0,6 % av pasientene behandlet med vildagliptin og hos 1,9 % av pasientene behandlet med placebo. Når sulfonylurea ble gitt i tillegg, forekom hypoglykemi hos 1,2 % av vildagliptinbehandlede pasienter og hos 0,6 % av placebobehandlede pasienter. Når sulfonylurea og metformin ble gitt i tillegg, forekom hypoglykemi hos 5,1 % av vildagliptinbehandlede pasienter og hos 1,9 % av placebobehandlede pasienter. Hos pasienter som tok vildagliptin i kombinasjon med insulin, var forekomsten av hypoglykemi 14 % for vildagliptin og 16 % for placebo.

Metformin

Redusert vitamin B₁₂-absorpsjon

En redusert vitamin B₁₂-absorpsjon med nedgang i serumnivå har blitt observert svært sjelden hos pasienter som har blitt behandlet med metformin over lang tid. Det anbefales å vurdere slik etiologi dersom en pasient har megaloblastisk anemi.

Leverfunksjon

Enkelttilfeller av unormale leverfunksjonsprøver eller hepatitt som går over etter seponering av metformin er rapportert.

Gastrointestinale lidelser

Gastrointestinale bivirkninger forekommer hyppigst under behandlingsstart og forsvinner spontant i de fleste tilfeller. For å forhindre dem anbefales det at metformin tas i 2 daglige doser under eller etter måltider. En langsom økning i dosen kan også forbedre gastrointestinal tolerabilitet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen data med hensyn til overdosering med Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord.

Vildagliptin

Informasjonen vedrørende overdosering med vildagliptin er begrenset.

Symptomer

Informasjon om mulige symptomer på overdosering med vildagliptin er hentet fra en tolerabilitetsstudie hvor økende doser vildagliptin ble gitt til friske forsøkspersoner i 10 dager. Ved 400 mg ble det sett tre tilfeller av muskelsmerte samt enkelte tilfeller av milde og forbigående parestesier, feber, ødemer og forbigående økning i lipasenivå. Ved 600 mg fikk en av forsøkspersonene ødemer i føtter og hender og økning i kreatinfosfokinase (CK), ASAT, C-reaktivt protein (CRP) og myoglobinnivå. Tre andre forsøkspersoner fikk ødemer i føttene, med parestesier i to tilfeller. Alle symptomer og unormale laboratorieverdier forsvant uten behandling etter at studiemedikamentet ble seponert.

Metformin

En stor overdose metformin (eller samtidige risikofaktorer for laktacidose) kan medføre laktacidose, som er en medisinsk nødsituasjon som må behandles på sykehus.

Behandling

Den mest effektive metoden for å fjerne metformin er hemodialyse. Vildagliptin kan imidlertid ikke fjernes ved hemodialyse selv om hovedmetabolitten (LAY 151) kan fjernes. Støttende tiltak anbefales.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidiabetikum, kombinasjoner av orale blodglukosesenkende midler, ATC-kode: A10BD08

Virkningsmekanisme

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord er en kombinasjon av to antihyperglykemiske legemidler med komplementære virkningsmekanismer for å forbedre den glykemiske kontrollen hos pasienter med type 2-diabetes: vildagliptin, som tilhører klassen øycellestimulatorer, og metformin, som tilhører klassen biguanider.

Vildagliptin, som tilhører klassen øycellestimulatorer, er en potent og selektiv dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmer. Metformin virker hovedsakelig ved å redusere endogen hepatisk glukoseproduksjon.

Farmakodynamiske effekter

Vildagliptin

Vildagliptin virker hovedsakelig ved å hemme DPP-4, enzymet som er ansvarlig for nedbrytingen av inkretinhormonene GLP-1 (glukagonlignende peptid-1) og GIP (glukoseavhengig insulinotrop polypeptid).

Administrering av vildagliptin medfører en hurtig og total hemming av DPP-4-aktiviteten, som medfører økning i fastende og postprandialt endogent nivå av inkretinhormonene GLP-1 og GIP.

Ved å øke det endogene nivået av disse inkretinhormonene øker vildagliptin betacellenes glukosesensitivitet, noe som medfører forbedret glukoseavhengig insulinsekresjon. Behandling av pasienter med type 2-diabetes med vildagliptin 50-100 mg daglig medførte en signifikant forbedring av markører for betacellefunksjon, inkludert HOMA-β (*Homeostasis Model Assessment- β*),

proinsulin/insulin-forhold og måling av betacellerrespons ved hyppig innsamlede måltidstoleransetester. Hos ikke-diabetiske individer (med normal glykemisk kontroll) vil vildagliptin verken stimulere insulinsekresjon eller redusere glukosenivå.

Ved å øke endogent GLP-1-nivå øker vildagliptin også alfacellenes glukosesensitivitet, noe som medfører mer hensiktsmessig glukoseavhengig glukagonsekresjon.

Forsterket økning i insulin/glukagon-forhold ved hyperglykemi på grunn av økt nivå av inkretinhormon medfører en reduksjon i fastende og postprandial hepatisk glukoseproduksjon, noe som igjen medfører redusert glykemi.

Forsinket magetømming, som er en kjent effekt av økt GLP-1-nivå, er ikke observert ved vildagliptinbehandling.

Metformin

Metformin er et biguanid med antihyperglykemisk effekt som reduserer både basal og postprandial plasmaglukose. Det stimulerer ikke insulinsekresjon og gir derfor ikke hypoglykemi eller økt vekt.

Metformin kan utøve sin glukosesenkende effekt via tre mekanismer:

- ved reduksjon av hepatisk glukoseproduksjon via hemming av glukoneogenesen og glykogenolysen;
- ved beskjedne økning av insulinsensitiviteten i muskler, som forbedrer perifert glukoseopptak og utnyttelse;
- ved å forsinke glukoseabsorpsjon fra tarmen.

Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved å påvirke glykogensyntase, og øker transportkapasiteten til spesifikke glukosetransportører i membranen (GLUT-1 og GLUT-4).

Hos mennesker har metformin en gunstig effekt på lipidmetabolismen, som er uavhengig av effekten på glykemi. Dette er vist med terapeutiske doser i kontrollerte, kliniske studier av middels eller lang varighet: metformin reduserer serumnivåer av totalkolesterol, LDL-kolesterol og triglyserider.

Den gunstige langtidseffekten av intensiv blodglukoseregulering ved type 2-diabetes er fastslått i den prospektive, randomiserte studien UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*). Analyse av resultatene fra overvektige pasienter som fikk metformin etter utilstrekkelig regulering med kosthold alene viste:

- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for alle diabetesrelaterte komplikasjoner i metformingruppen (29,8 hendelser/1000 pasientår) versus kosthold alene (43,3 hendelser/1000 pasientår), $p=0,0023$, og versus gruppene som fikk kombinasjonsbehandling med sulfonyleurea og insulin monoterapi (40,1 hendelser/1000 pasientår), $p=0,0034$;
- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for diabetesrelatert mortalitet: metformin 7,5 hendelser/1000 pasientår, kosthold alene 12,7 hendelser/1000 pasientår, $p=0,017$;
- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for total mortalitet: metformin 13,5 hendelser/1000 pasientår versus. kosthold alene 20,6 hendelser/1000 pasientår ($p=0,011$), og versus gruppene som fikk kombinasjonsbehandling med sulfonyleurea og insulin monoterapi 18,9 hendelser/1000 pasientår ($p=0,021$);
- en signifikant reduksjon i absolutt risiko for hjerteinfarkt: metformin 11 hendelser/1000 pasientår, kosthold alene 18 hendelser/1000 pasientår ($p=0,01$).

Klinisk effekt og sikkerhet

Etter 6 måneders behandling ga vildagliptin en ytterligere, statistisk signifikant reduksjon i HbA_{1c} sammenlignet med placebo når den ble gitt som tilleggsbehandling til pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for behandling med metformin monoterapi (forskjell mellom gruppene på -0,7 % til -1,1 % for vildagliptin, henholdsvis 50 mg og 100 mg). Andelen pasienter som oppnådde en reduksjon i HbA_{1c} på $\geq 0,7$ % i forhold til baseline var statistisk signifikant høyere i begge vildagliptin + metformin-grupper (henholdsvis 46 % og 60 %) versus metformin + placebo-gruppen (20 %).

I en 24-ukers studie ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med pioglitazon (30 mg én gang daglig) hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin (gjennomsnittlig daglig dose: 2020 mg). Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline HbA_{1c} på 8,4 % var -0,9 % med vildagliptin gitt sammen med metformin og -1,0 % med pioglitazon gitt sammen med metformin. En gjennomsnittlig vektøkning på +1,9 kg ble observert hos pasienter som fikk pioglitazon i tillegg til metformin sammenlignet med +0,3 kg hos de som fikk vildagliptin i tillegg til metformin.

I en studie på 2 års varighet ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med glimepirid (opptil 6 mg/dag – gjennomsnittlig dose ved 2 år: 4,6 mg) hos pasienter behandlet med metformin (gjennomsnittlig daglig dose: 1894 mg). Etter 1 år var gjennomsnittlig reduksjon i HbA_{1c} -0,4 % med vildagliptin gitt i tillegg til metformin, og -0,5 % med glimepirid gitt i tillegg til metformin, fra en gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 7,3 %. Endring i kroppsvekt med vildagliptin var -0,2 kg vs. +1,6 kg med glimepirid. Forekomsten av hypoglykemi var signifikant lavere i vildagliptingruppen (1,7 %) enn i glimepiridgruppen (16,2 %). Ved studieavslutning (2 år) var HbA_{1c} lik baseline-verdier i begge behandlingsgruppene, og endring i kroppsvekten og forskjeller i hypoglykemi opprettholdt.

I en 52-ukers studie ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med gliklazid (gjennomsnittlig daglig dose: 229,5 mg) hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin (metformindose ved baseline var 1928 mg/dag). Etter 1 år var gjennomsnittlig reduksjon i HbA_{1c} -0,81 % med vildagliptin gitt i tillegg til metformin (gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,4 %) og -0,85 % med gliklazid gitt i tillegg til metformin (gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,5 %). Statistisk non-inferiority ble oppnådd (95 % KI -0,11 – 0,20). Endring i kroppsvekt med vildagliptin var +0,1 kg sammenlignet med en vektøkning på +1,4 kg med gliklazid.

I en 24-ukers studie undersøkte man effekten av fast dosekombinasjon av vildagliptin og metformin (gradvis titrert opp til en dose på 50 mg/500 mg to ganger daglig eller 50 mg/1000 mg to ganger daglig) som startbehandling hos ubehandlede pasienter. Vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg to ganger daglig reduserte HbA_{1c} med -1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg to ganger daglig reduserte HbA_{1c} med -1,61 %, metformin 1000 mg to ganger daglig reduserte HbA_{1c} med -1,36 % og vildagliptin 50 mg to ganger daglig reduserte HbA_{1c} med -1,09 %, fra et gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,6 %. HbA_{1c}-reduksjoner hos pasienter med en baseline på $\geq 10,0$ % var større.

En 24-ukers randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie ble utført hos 318 pasienter for å vurdere effekt og sikkerhet av vildagliptin (50 mg to ganger daglig) i kombinasjon med metformin (≥ 1500 mg daglig) og glimepirid (≥ 4 mg daglig). Vildagliptin i kombinasjon med metformin og glimepirid reduserte HbA_{1c} signifikant sammenliknet med placebo. Den placebojusterte gjennomsnittlige reduksjonen var -0,76 % fra gjennomsnittlig HbA_{1c} ved baseline på 8,8 %.

En femårig, multisenter, randomisert, dobbeltblindet studie (VERIFY) ble utført hos pasienter med nylig diagnostisert diabetes type 2 for å undersøke effekten av tidlig kombinasjonsbehandling med vildagliptin og metformin (n=998) mot standard initiell monoterapi med metformin etterfulgt av kombinasjon med vildagliptin (gruppe som fikk sekvensiell behandling) (n=1003). Kombinasjonsregimet med 50 mg vildagliptin 2 ganger daglig og metformin, resulterte i en statistisk og klinisk signifikant relativ reduksjon av hasard for "tid til bekreftet svikt av initiell behandling" (HbA_{1c}-verdi ≥ 7 %) vs. metformin monoterapi hos behandlingsnaive pasienter med diabetes type 2 i hele den 5-årige studieperioden (HR [95 % KI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p<0,001). Insidensen av svikt av initiell behandling (HbA_{1c}-verdi ≥ 7 %) var 429 pasienter (43,6 %) i gruppen som fikk kombinasjonsbehandling, og 614 pasienter (62,1 %) i gruppen som fikk sekvensiell behandling.

En 24-ukers randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie ble utført hos 449 pasienter for å vurdere effekt og sikkerhet av vildagliptin (50 mg to ganger daglig) i kombinasjon med en stabil dose av basal- eller blandingsinsulin (gjennomsnittlig daglig dose på 41 enheter), med samtidig bruk av metformin (N=276) eller uten samtidig metformin (N=173). Vildagliptin i kombinasjon med insulin reduserte HbA_{1c} signifikant sammenliknet med placebo. I den generelle populasjonen var den placebojusterte gjennomsnittlige reduksjonen på -0,72 % fra gjennomsnittlig HbA_{1c} ved baseline på 8,8 %. I undergruppene behandlet med insulin med eller uten samtidig metformin, var den

placebojusterte gjennomsnittlige reduksjonen av HbA_{1c} på henholdsvis -0,63 % og -0,84 %. Forekomsten av hypoglykemi i den totale populasjonen var henholdsvis 8,4 % og 7,2 % for vildagliptin- og placebogruppen. Pasienter som fikk vildagliptin opplevde ingen vektøkning (+0,2 kg), mens de som fikk placebo opplevde vektreduksjon (-0,7 kg).

I en annen 24-ukers studie hos pasienter med mer fremskreden type 2-diabetes utilstrekkelig kontrollert med insulin (kort- og langtidsvirkende, gjennomsnittlig insulindose 80 IE/dag), var gjennomsnittlig reduksjon av HbA_{1c} når vildagliptin (50 mg to ganger daglig) ble lagt til insulin statistisk signifikant større enn med placebo pluss insulin (0,5 % vs. 0,2 %). Forekomsten av hypoglykemi var lavere i vildagliptingruppen enn i placebogruppen (22,9 % vs. 29,6 %).

Kardiovaskulær risiko

En meta-analyse av uavhengige og prospektivt klassifiserte kardiovaskulære hendelser fra 37 fase III og IV monoterapi og kombinasjonsterapi-kliniske studier på opptil mer enn 2 års varighet (gjennomsnittlig eksponering 50 uker for vildagliptin og 49 uker for komparatorer) ble utført og viste at vildagliptinbehandling ikke var forbundet med økning i kardiovaskulær risiko versus komparatorer. Det sammensatte endepunktet på klassifiserte alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE) inkludert akutt hjerteinfarkt, slag eller kardiovaskulær død var lik for vildagliptin versus kombinert aktive og placebokomparatorer [Mantel-Haenszel risikoratio (M-H RR) 0,82 (95 % KI 0,61-1,11)]. MACE skjedde i 83 av 9599 (0,86 %) pasienter behandlet med vildagliptin, og i 85 av 7102 (1,20 %) pasienter behandlet med komparator. Vurdering av hver enkelt MACE-komponent viste ingen økt risiko (tilsvarende M-H RR). Bekreftede tilfeller av hjertesvikt definert de som krever sykehusinnleggelse eller nye tilfeller av hjertesvikt ble rapportert hos 41 (0,43 %) pasienter behandlet med vildagliptin og 32 (0,45 %) pasienter behandlet med komparator med M-H RR 1,08 (95 % KI 0,68-1,70).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med vildagliptin i kombinasjon med metformin i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved diabetes mellitus type 2 (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Absorpsjon

Det er vist bioekvivalens mellom de tre dosestyrkene (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg og 50 mg/1000 mg) av Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord og frie kombinasjoner av vildagliptin- og metforminhydrokloridtabletter ved tilsvarende dose.

Mat påvirker ikke grad og hastighet av absorpsjonen av vildagliptin fra Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord. Hastigheten og graden av absorpsjon av metformin fra Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg ble redusert når den ble gitt med mat, noe som gjenspeiles ved reduksjon i C_{max} på 26 %, AUC på 7 %, og forsinket T_{max} (2,0 til 4,0 timer).

Følgende informasjon viser de farmakokinetiske egenskapene til de individuelle virkestoffene i Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord.

Vildagliptin

Absorpsjon

Etter peroral administrering i fastende tilstand absorberes vildagliptin hurtig, med maksimal plasmakonsentrasjon observert etter 1,7 timer. Mat medfører en liten forsinkelse i tiden til maksimal plasmakonsentrasjon til 2,5 timer, men endrer ikke den totale eksponeringen (AUC). Administrering av vildagliptin sammen med mat medførte reduksjon i C_{max} (19 %), sammenlignet med inntak i fastende tilstand. Omfanget av denne endringen er imidlertid ikke klinisk signifikant, og vildagliptin kan gis med eller uten mat. Absolutt biotilgjengelighet er 85 %.

Distribusjon

Vildagliptin har lav plasmaproteinbinding (9,3 %) og vildagliptin fordeles likt mellom plasma og røde blodceller. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum for vildagliptin ved steady-state etter intravenøs administrering (V_{ss}) er 71 liter, noe som antyder ekstravaskulær fordeling.

Biotransformasjon

Metabolisme er den viktigste eliminasjonsveien for vildagliptin hos mennesker. 69 % av dosen elimineres via metabolisme. Hovedmetabolitten (LAY 151) er farmakologisk inaktiv, og er hydrolyseringsproduktet av cyanoenheten. Denne utgjør 57 % av dosen, etterfulgt av amidhydrolyseproduktet (4 % av dosen). DPP-4 bidrar delvis til hydrolysen av vildagliptin, basert på en *in vivo*-studie hos rotter med mangel på DPP-4. Vildagliptin metaboliseres ikke i målbar grad av CYP 450-enzymene. Det antas derfor ikke at metabolsk clearance av vildagliptin påvirkes av samtidig administrerte legemidler som er CYP 450-hemmere og/eller -indusere. *In vitro*-studier viser at vildagliptin ikke hemmer/induserer CYP 450-enzymene. Det er derfor ikke sannsynlig at vildagliptin påvirker metabolsk clearance av samtidig administrerte legemidler som metaboliseres av CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 3A4/5.

Eliminasjon

Etter peroral administrering av [^{14}C]-vildagliptin utskilles ca. 85 % av dosen i urinen, mens 15 % gjenfinnes i feces. Renal ekskresjon av uforandret vildagliptin utgjorde 23 % av dosen etter peroral administrering. Etter intravenøs administrering til friske forsøkspersoner var total plasmaclearance og renal clearance av vildagliptin henholdsvis 41 og 13 l/time. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid etter intravenøs administrering er ca. 2 timer. Eliminasjonshalveringstid etter peroral administrering er ca. 3 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

C_{max} for vildagliptin og areal under plasmakonsentrasjon versus. tid-kurven (AUC) økte tilnærmet doseproporsjonalt i det terapeutiske doseområdet.

Pasientkarakteristika

Kjønn: Det ble ikke observert noen klinisk relevante forskjeller mellom friske menn og kvinner når det gjaldt farmakokinetikken til vildagliptin innen et bredt alders- og kroppsmasseindeks (BMI) -intervall. Vildagliptins DPP-4-hemming påvirkes ikke av kjønn.

Alder: Hos friske, eldre personer (≥ 70 år) økte den totale eksponeringen for vildagliptin (100 mg én gang daglig) med 32 %, med en økning i maksimal plasmakonsentrasjon på 18 % sammenlignet med unge, friske personer (18-40 år). Disse endringene anses imidlertid ikke som klinisk relevante. Vildagliptins DPP-4-hemming påvirkes ikke av alder.

Nedsatt leverfunksjon: Det var ingen signifikante endringer (maksimalt ~30 %) i vildagliptin-eksponering hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A-C).

Nedsatt nyrefunksjon: Hos personer med mild, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon økte systemisk eksponering for vildagliptin (C_{max} 8-66 %; AUC 32-134 %), og total kroppsclearance ble redusert sammenlignet med clearance hos personer med normal nyrefunksjon.

Etniske grupper: Begrensede data antyder at etnisk tilhørighet ikke har noen betydelig effekt på farmakokinetikken til vildagliptin.

Metformin

Absorpsjon

Etter en peroral dose metformin ble maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) oppnådd etter ca. 2,5 timer. Absolutt biotilgjengelighet for en 500 mg metformintablett er ca. 50-60 % hos friske personer. Etter en peroral dose var den ikke-absorberte fraksjonen som ble gjenfunnet i feces på 20-30 %.

Etter peroral administrering er absorpsjonen av metformin mettet og ufullstendig. Det antas at

farmakokinetikken ved absorpsjon av metformin er ikke-lineær. Ved vanlig metformindose og – doseringsregime oppnås steady state-plasmakonsentrasjon innen 24-48 timer, og er vanligvis lavere enn 1 µg/ml. I kontrollerte, kliniske studier overskred ikke plasmanivået av metformin ($C_{\max}$) 4 µg/ml, ikke engang ved maksimaldoser.

Mat forsinket og reduserer absorpsjonen av metformin noe. Etter administrering av én dose på 850 mg var plasmakonsentrasjonen 40 % lavere, AUC var redusert med 25 % og tid til maksimal plasmakonsentrasjon var forlenget med 35 minutter. Den kliniske relevansen av denne reduksjonen er ukjent.

Distribusjon

Bindingen til plasmaproteiner er ubetydelig. Metformin fordeles i erytrocytter. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum (V_d) varierte fra 63-276 liter.

Biotransformasjon

Metformin utskilles uendret via urinen. Ingen metabolitter er identifisert hos mennesker.

Eliminasjon

Metformin elimineres via renal ekskresjon. Renal clearance av metformin er > 400 ml/min, noe som tyder på at metformin elimineres ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Etter en peroral dose er tilsynelatende terminal eliminasjonshalveringstid ca. 6,5 timer. Når nyrefunksjonen er nedsatt reduseres renal clearance i samsvar med kreatininclearance. Dette medfører at eliminasjonshalveringstiden forlenges, som medfører økt plasmanivå av metformin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier med inntil 13 ukers varighet har blitt utført med de to virkestoffene i vildagliptin/metforminhydroklorid. Det ble ikke identifisert noen nye toksiske funn assosiert med kombinasjonen. Følgende data er funn fra studier gjort med vildagliptin eller metformin hver for seg.

Vildagliptin

Det ble observert forsinkelser i intrakardial impulsledning hos hunder ved en nulleffektdose ("no-effect dose") på 15 mg/kg (7 ganger human eksponering basert på $C_{\max}$).

Akkumulering av alveolære skummakrofager i lungene ble observert hos rotter og mus. Nulleffektdosen var 25 mg/kg hos rotter (5 ganger human eksponering basert på AUC) og 750 mg/kg hos mus (142 ganger human eksponering).

Gastrointestinale symptomer, særlig bløt avføring, slimaktig avføring, diaré og, ved høyere doser, blodig avføring ble observert hos hunder. Det ble ikke fastsatt et nulleffektnivå.

Vildagliptin var ikke mutagent i konvensjonelle *in vitro* og *in vivo* gentoksisitetstester.

En studie på fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotter viste ingen tegn på nedsatt fertilitet, reproduktiv ytelse eller tidlig embryoutvikling på grunn av vildagliptin. Embryoføtal toksisitet ble undersøkt hos rotter og kaniner. Det ble observert en økt forekomst av bølgeformede ribben hos rotter i forbindelse med parametere for redusert kroppsvekt hos moren, med en nulleffektdose på 75 mg/kg (10 ganger human eksponering). Hos kaniner observerte man redusert fostervekt og skjelettvariasjoner, noe som kan indikere forsinkelser i utviklingen. Dette ble kun observert ved alvorlig maternell toksisitet, og med en nulleffektdose på 50 mg/kg (9 ganger human eksponering). En pre- og postnatal utviklingsstudie ble gjennomført hos rotter. Funn ble kun observert i forbindelse med maternell toksisitet ved doser $\geq$ 150 mg/kg. Disse inkluderte en forbigående reduksjon i kroppsvekt og nedsatt motorisk aktivitet hos F1-generasjonen.

En to-årig karsinogenitetsstudie med perorale doser opp til 900 mg/kg (ca. 200 ganger human eksponering ved maksimalt anbefalte dose) ble gjennomført hos rotter. Det ble ikke observert økt

forekomst av svulster som kan tilskrives vildagliptin. En annen to-årig karsinogenitetsstudie med perorale doser opp til 1000 mg/kg ble gjennomført hos mus. Økt forekomst av henholdsvis mammale adenokarsinomer og hemangiosarkomer ble observert ved en nulleffektdose på henholdsvis 500 mg/kg (59 ganger human eksponering) og 100 mg/kg (16 ganger human eksponering). Den økte forekomsten av disse svulstene hos mus antas ikke å representere en signifikant risiko for mennesker. Dette er basert på mangel på gentoksisitet av vildagliptin og hovedmetabolitten, forekomst av svulster hos kun én art, og det høye systemiske eksponeringsforholdet når svulster ble observert.

I en 13 ukers toksikologistudie hos cynomolgusaper er det observert hudlesjoner ved doser ≥ 5 mg/kg/dag. Disse var konsekvent lokalisert på ekstremitetene (hender, føtter, ører og hale). Ved 5 mg/kg/dag (tilsvarende tilnærmet human AUC-eksponering ved dosen 100 mg) ble det kun observert blemmer. De var reversible til tross for at behandlingen fortsatte, og ble ikke assosiert med histopatologiske abnormiteter. Avskallet hud, flass, skorpedannelse og sår på halen korrelerende med histopatologiske endringer ble registrert ved doser ≥ 20 mg/kg/dag (ca. 3 ganger human AUC-eksponering ved dosen 100 mg). Nekrotiske skader på halen ble observert ved ≥ 80 mg/kg/dag. Hudlesjonene var ikke reversible hos aper som fikk 160 mg/kg/dag i løpet av en 4 ukers restitueringsperiode.

Metformin

Prekliniske data for metformin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Hydroksypropylcellulose
Lavsubstituert hydroksypropylcellulose
Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose 2910
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, gul (E 172)
Makrogol 6000
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium blisterpakning. Pakningsstørrelser med 30, 60 eller 180 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1611/001-006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. mars 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig(e) for batch release

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

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

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,Utrecht,3526 KV,
Nederland

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny

informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 660 mg metformin).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV**

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INNERKARTONG (tre slike innerkartonger pakkes inn i en ytterkartong med 180 tabletter)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 660 mg metformin).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Komponent av flerpakning. Enkeltpakninger kan ikke selges separat.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg tabletter
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 780 mg metformin).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV**

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INNERKARTONG (tre slike innerkartonger pakkes inn i en ytterkartong med 180 tabletter)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 780 mg metformin).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Komponent av flerpakning. Enkeltpakninger kan ikke selges separat.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg tabletter
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter vildagliptin/metforminhydroklorid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord
3. Hvordan du bruker Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord er og hva det brukes mot

Virkestoffene i Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord, vildagliptin og metforminhydroklorid, tilhører en legemiddelgruppe som kalles ”perorale antidiabetika”.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord brukes til å behandle voksne pasienter med type 2-diabetes. Denne diabetesformen er også kjent som ikke-insulinavhengig diabetes mellitus. Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord brukes når diabetesen ikke kan kontrolleres med diett og trening alene og/eller med andre legemidler brukt til å behandle diabetes (insulin eller sulfonylurea).

Type 2-diabetes utvikles dersom kroppen ikke produserer nok insulin, eller dersom det insulinet som lages av kroppen ikke virker så bra som det skulle. Diabetes kan også utvikles dersom kroppen lager for mye glukagon.

Både insulin og glukagon lages i bukspyttkjertelen. Insulin hjelper til med å redusere blodsukkernivået, særlig etter måltider. Glukagon fremkaller produksjonen av sukker i leveren, og fører til at blodsukkernivået stiger.

Hvordan Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord virker

Begge virkestoffene, vildagliptin og metformin, hjelper til med å regulere blodsukkernivået.

Virkestoffet vildagliptin virker slik at bukspyttkjertelen lager mer insulin og mindre glukagon.

Virkestoffet metformin virker slik at kroppen bedre kan utnytte insulin. Dette legemidlet har vist å redusere blodsukkeret, som kan bidra til å hindre komplikasjoner av din diabetes.

2. Hva du må vite før du bruker Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Bruk ikke Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

- dersom du er allergisk overfor vildagliptin, metformin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med legen før du tar Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord dersom du tror du kan være allergisk overfor noen av disse substansene.

- dersom du har ukontrollert diabetes med for eksempel alvorlig hyperglykemi (høyt blodsukker), kvalme, oppkast, diaré, raskt vekttap, laktacidose (se “Risiko for laktacidose” nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand der substanser som kalles ketonlegemer, samles opp i blodet, og dette kan føre til diabetisk pre-koma. Symptomer omfatter magesmerter, rask og dyp pusting, søvnighet eller at pusten får en uvanlig og fruktaktig lukt.
- dersom du nylig har hatt et hjerteinfarkt eller du har hjertesvikt, alvorlige problemer med blodsirkulasjonen eller problemer med å puste, noe som kan være tegn på hjerteproblemer.
- dersom du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon.
- dersom du har en alvorlig infeksjon eller er kraftig dehydrert (har mistet mye vann fra kroppen).
- dersom du skal gjennomgå kontrastrøntgen (en spesiell form for røntgen som involverer et injiserbart fargestoff). Se også informasjon om dette under avsnittet ”Advarsler og forsiktighetsregler”.
- dersom du har leverproblemer.
- dersom du drikker overdrevne mengder alkohol (enten hver dag eller av og til).
- dersom du ammer (se også ”Graviditet og amming”).

Advarsler og forsiktighetsregler

Risiko for laktacidose

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord kan forårsake en svært sjelden, men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose, spesielt dersom nyrene dine ikke fungerer skikkelig. Risikoen for utvikling av laktacidose er også forhøyet ved ukontrollert diabetes, alvorlige infeksjoner, langvarig faste eller alkoholinntak, dehydrering (se ytterligere informasjon nedenfor), leverproblemer og enhver medisinsk tilstand der en del av kroppen har nedsatt oksygentilførsel (som akutt alvorlig hjertesykdom).

Snakk med legen for ytterligere informasjon dersom noe av det ovennevnte gjelder deg.

Avbryt behandlingen med Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord i en kort periode dersom du har en tilstand som kan være forbundet med dehydrering (har mistet mye kroppsvæske), som kraftig oppkast, diaré, feber, eksponering for varme eller dersom du drikker mindre væske enn normalt. Snakk med legen for ytterligere informasjon.

Avbryt behandlingen med Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord og kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av symptomene på laktacidose, da denne tilstanden kan føre til koma.

Symptomer på laktacidose omfatter:

- oppkast
- magesmerter (buksmerter)
- muskelkramper
- en generell følelse av uvelhet med kraftig tretthet
- pustevansker
- redusert kroppstemperatur og puls

Laktacidose krever øyeblikkelig medisinsk behandling og må behandles på sykehus.

Snakk med legen din så fort som mulig for flere instruksjoner dersom:

- du vet at du lider av en genetisk nedarvet sykdom som påvirker mitokondriene (komponentene i celler som produserer energi), for eksempel MELAS-syndrom (mitokondriell encefalopati med laktacidose og slagliknende episoder) eller maternalt (fra mor) nedarvet diabetes og døvhets (MIDD).
- du har noen av disse symptomene etter oppstart av metformin: anfall, reduserte kognitive evner, vanskeligheter med kroppsbevegelser, symptomer som tyder på nerveskade (f.eks. smerter eller nummenhet), migrene og døvhets.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord er ikke en erstatning for insulin. Du skal derfor ikke få Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord som behandling for din type 1 diabetes.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord dersom du har eller har hatt sykdom i bukspyttkjertelen.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord dersom du bruker en type legemiddel mot diabetes som kalles sulfonylurea. Legen vil muligens redusere dosen av sulfonylurea dersom du bruker det sammen med Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord for å unngå lavt blodsukkernivå (hypoglykemi).

Dersom du tidligere har brukt vildagliptin, men måtte slutte å bruke det på grunn av leversykdom, bør du ikke bruke dette legemidlet.

Diabetiske hudproblemer er en vanlig komplikasjon av diabetes. Du rådes til å følge de anbefalingene for hud- og fotpleie som du får fra lege eller sykepleier. Du bør også være ekstra oppmerksom på nye tilfeller av blemmer eller sår som oppstår mens du bruker Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord. Ta raskt kontakt med legen dersom dette skulle oppstå.

Dersom du må gjennomgå en omfattende operasjon, må du avbryte behandlingen med Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord under og i en tid etter inngrepet. Legen vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord og når den kan gjenopptas.

En leverfunksjonstest vil tas før du kan starte behandlingen med Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord samt hver tredje måned i løpet av det første behandlingsåret og deretter periodisk. Dette for å oppdage tegn på forhøyede leverenzymer så tidlig som mulig.

Under behandlingen med Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord vil legen sjekke nyrefunksjonen din minst én gang per år, eller oftere dersom du er eldre og/eller dersom du har forverret nyrefunksjon.

Legen vil undersøke innholdet av sukker i blodet og urinen din regelmessig.

Barn og ungdom

Bruk av Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord anbefales ikke hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Dersom du må ha en injeksjon i blodet med et kontrastmiddel som inneholder jod, for eksempel i sammenheng med en røntgenundersøkelse eller skanning, må du avbryte behandlingen med Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord før eller på tidspunktet for injeksjonen. Legen vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord og når den kan gjenopptas.

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det kan hende at det må tas hyppigere blodprøver og nyrefunksjonsprøver, eller det kan hende at legen må justere dosen av Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord. Det er spesielt viktig å nevne følgende:

- glukokortikoider, som vanligvis brukes ved behandling av betennelse
- beta-2-agonister, som vanligvis brukes ved behandling av lidelser i luftveiene
- andre legemidler som brukes ved behandling av diabetes
- legemidler som øker urinproduksjonen (diuretika)
- legemidler til behandling av smerter og betennelse (NSAIDs og COX-2-hemmere, som ibuprofen og celekoksib)
- visse legemidler til behandling av høyt blodtrykk (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister)
- visse legemidler som påvirker skjoldbruskkjertelen
- visse legemidler som påvirker nervesystemet
- visse legemidler til behandling av angina (f. eks. ranolazin)

- visse legemidler til behandling av hiv-infeksjon (f. eks. dolutegravir)
- visse legemidler til behandling av en spesifikk type kreft i skjoldbruskkjertelen (medullært thyreoideakarsinom) (f. eks. vandetanib)
- visse legemidler til behandling av halsbrann og magesår (f. eks. cimetidin)

Inntak av Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord sammen med alkohol

Unngå høyt alkoholinntak mens du bruker Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord, siden det kan øke risikoen for laktacidose (se avsnittet “Advarsler og forsiktighetsregler”).

Graviditet og amming

- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil diskutere potensielle risikoer ved bruk av Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord under graviditet med deg.
- Bruk ikke Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord dersom du er gravid eller ammer (se også ”Bruk ikke Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord”).

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør eller bruk verktøy eller maskiner dersom du føler deg svimmel når du bruker Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord.

3. Hvordan du bruker Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Hvor mye Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord en person skal ta er avhengig av hans/hennes tilstand. Legen vil fortelle deg nøyaktig hvor mange tabletter du skal ta av Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er en filmdrasjert tablett med enten 50 mg/850 mg eller 50 mg/1000 mg to ganger daglig.

Dersom du har nedsatt nyrefunksjon, kan det hende legen forskriver en lavere dose. Legen kan også forskrive en lavere dose dersom du tar et legemiddel mot diabetes som kalles sulfonylurea.

Legen kan forskrive kun dette legemidlet eller sammen med enkelte andre legemidler som senker blodsukkeret ditt.

Når og hvordan du skal ta Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

- Svelg tablettene hele med et glass vann
- Ta en tablett om morgenen og den andre om kvelden, med eller umiddelbart etter mat. Ved å ta tablettene umiddelbart etter mat vil risikoen for urolig mage reduseres.

Fortsett å følge de kostholdsanbefalingene du har fått fra legen. Dersom du følger en diabetisk vektkontrollerende diett er det spesielt viktig at du fortsetter med dette mens du tar Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord.

Dersom du tar for mye av Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Kontakt lege eller apotek umiddelbart dersom du tar for mange tabletter av Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord eller noen andre har tatt tablettene dine. Det kan være nødvendig med medisinsk tilsyn. Dersom du må oppsøke lege eller sykehus skal du ta med deg pakningen og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Dersom du glemmer å ta en tablett skal du ta den med neste måltid med mindre du skal ta en uansett. Du skal ikke ta dobbel dose (to tabletter) som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Fortsett med dette legemidlet så lenge som legen forskriver det slik at det kan kontrollere blodsukkeret ditt. Du må ikke avbryte behandlingen med Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord med mindre legen forteller deg det. Dersom du har spørsmål om hvor lenge du skal bruke dette legemidlet, ta kontakt med legen.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du bør **slutte å bruke Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord og oppsøke lege umiddelbart** dersom du opplever følgende bivirkninger:

- Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord kan forårsake en svært sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer), men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose (se avsnittet "Advarsler og forsiktighetsregler"). Dersom dette skjer med deg, må du **avbryte behandlingen med Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord og kontakte lege eller nærmeste sykehus umiddelbart**, da laktacidose kan føre til koma.
- Angioødem (sjelden: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer): symptomer inkluderer hevelse i ansikt, tunge eller hals, svelgeproblemer, pusteproblemer, plutselig opptreden av utslett eller elveblest, som kan være tegn på en reaksjon som kalles "angioødem".
- Leversykdom (hepatitt) (mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer): symptomer inkluderer gul farge i huden og øynene, kvalme, appetittløshet eller mørk urin, som kan være tegn på leversykdom (hepatitt).
- Betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) (mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer): Symptomer inkluderer sterke og vedvarende smerter i magen (mageregionen), som kan spre seg gjennom til ryggen din, samt kvalme og oppkast.

Andre bivirkninger

Noen pasienter har opplevd følgende bivirkninger mens de har brukt Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord:

- Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer): sår hals, rennende nese, feber, kløende utslett, ekstrem svetting, leddsmerter, svimmelhet, hodepine, ukontrollerbar skjelving, forstoppelse, kvalme, oppkast, diaré, flatulens, halsbrann, smerter i og rundt magen (buk smerter).
- Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer): tretthet, svakhet, metallaktig smak, lavt blodsukker, nedsatt appetitt, hevelse i hender, ankler eller føtter (ødemer), frysninger, inflammasjon i bukspyttkjertelen, muskelsmerter.
- Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer): symptomer på høyt nivå av melkesyre i blodet (kjent som laktacidose) slik som søvnighet eller svimmelhet, betydelig kvalme eller oppkast, buksmerter, uregelmessig hjerterytme eller dyp, rask pust; rødhet i huden, kløe; reduserte nivåer av vitamin B12 (blekhet, tretthet, mentale symptomer som forvirring eller hukommelsesforstyrrelser).

Etter at legemidlet kom på markedet, har også følgende bivirkninger blitt rapportert:

- Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data): lokalisert hudavskalling eller blemmer, blodårebetennelse (vaskulitt) som kan føre til hudutslett eller opphøyde, flate, røde, runde flekker under hudens overflate eller blåmerker.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger

som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisteren og esken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

- Virkestoffer er vildagliptin og metforminhydroklorid.
- Hver Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 660 mg metformin).
- Hver Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 780 mg metformin).
- Andre innholdsstoffer er:
- Tablettkjerne: lavsubstituert hydroksypropylcellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat
- Filmdrasjering: hypromellose, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172), makrogol, talkum.

Hvordan Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord ser ut og innholdet i pakningen

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

Gul, oval, bikonveks, filmdrasjert tablett merket med "GG2" på én side og blank på den andre siden. Tabletten er omtrent 20,15 x 8,00 mm.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

Mørkegul, oval, bikonveks, filmdrasjert tablett merket med "GG3" på én side og blank på den andre siden. Tabletten er omtrent 21,11 x 8,38 mm.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord er tilgjengelig i aluminium/aluminium blisterpakninger med 30, 60 eller 180 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park

Paola, PLA 3000
Malta

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,Utrecht,3526 KV,
Nederland

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.