1. LEGEMIDLETS NAVN

Vildagliptin/Metformin Sandoz 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
Vildagliptin/Metformin Sandoz 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Vildagliptin/Metformin Sandoz 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjert tablett inneholder 50 mg vildagliptin og 850 mg metforminhydroklorid (tilsvarende 660 mg metformin).

Vildagliptin/Metformin Sandoz 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjert 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.

Vildagliptin/Metformin Sandoz 50 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
Gul, oval, filmdrasjert tablett med skåret kant, merket med "NVR" på én side og "SEH" på den andre siden. Lengde: ca. 20,1 mm. Bredde: ca. 8,0 mm.

Vildagliptin/Metformin Sandoz 50 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter
Mørkegul, oval, filmdrasjert tablett med skåret kant, merket med "NVR" på én side og "FLO" på den andre siden. Lengde: ca. 21,1 mm. Bredde: ca. 8,4 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Vildagliptin/Metformin Sandoz 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 ≥ 90 ml/min)
Doseringen av antihyperglykemisk behandling med Vildagliptin/Metformin Sandoz 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 Sandoz 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 tabletten om kvelden.

- Pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollerte med metformin monoterapi ved sin maksimalt tolererte dose: Den innledende dosen av Vildagliptin/Metformin Sandoz 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 Sandoz skal tilsvare dosen vildagliptin og metformin som allerede brukes.

- Pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med kombinasjon av metformin og sulfonylurea: Dosen av Vildagliptin/Metformin Sandoz skal gi 50 mg vildagliptin to ganger daglig (100 mg totalt) og metformindose skal tilsvare den som allerede brukes. Når Vildagliptin/Metformin Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

GFR bør måles før oppstart av behandling med metforminholdige legemidler 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 Sandoz 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 Sandoz bør ikke brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, inkludert de med alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) > 3 ganger øvre normalgrense ved behandlingsstart (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.8).

Pediatrisk populasjon
Vildagliptin/Metformin Sandoz er ikke anbefalt til barn og ungdom (< 18 år). Sikkerhet og effekt av Vildagliptin/Metformin Sandoz 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 Sandoz sammen med eller umiddelbart etter mat (se også pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene 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 Sandoz 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, abdominale 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 døvhet (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 > 3x øvre normalgrense før behandlingsstart, bør ikke behandles med Vildagliptin/Metformin Sandoz (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.8).

Monitorering av leverenzymer
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/Metformin Sandoz igangsettes slik at pasientens utgangsnivå er kjent. Leverfunksjonstester bør gjennomføres hver tredje måned i løpet av det første behandlingsåret med Vildagliptin/Metformin Sandoz, 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/Metformin Sandoz seponeres. Pasienter som får gulsott eller andre tegn på leverskade bør avbryte behandlingen med Vildagliptin/Metformin Sandoz.

Behandlingen med Vildagliptin/Metformin Sandoz 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 Sandoz. Følgende opplysninger reflekterer den informasjonen som er tilgjengelig for de individuelle virkestoffene i Vildagliptin/Metformin Sandoz.

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 induserer CYP 450-enzymer, er det ikke sannsynlig at vildagliptin vil interagere med virkestoffer som er substrater, hemmere eller indusere 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 Sandoz 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 eliminasjon 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 Sandoz 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 Sandoz skal ikke brukes under graviditet.

Amming

Studier fra dyr har vist utskillelse avbåde 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 Sandoz brukes ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det er ikke blitt utført studier vedrørende effekt på fertilitet hos mennesker for Vildagliptin/Metformin Sandoz (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

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsdata ble innhentet fra totalt 6197 pasienter som fikk vildagliptin/metformin i randomiserte placebokontrollerte 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 Sandoz. Det er imidlertid vist at Vildagliptin/Metformin Sandoz 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 risiko for utvikling av pankreatitt. Laktacidose er rapportert etter bruk av metformin, spesielt hos pasienter med underliggende nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Rapporterte bivirkninger hos pasienter som fikk vildagliptin som monoterapi i dobbeltblinde studier og tilleggsbehandlinger er angitt nedenfor etter organklassesystem og absolutt frekvens. Følgende frekvensinndeling er benyttet: svært vanlige (≥1/10); vanlige (≥1/100 til <1/10); mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100); sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås uti fra 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

Organklassesystem - 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
Abdominalsmerter 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 vildalgiptin+metformin i fastdose-kombinasjon. Se preparatomtalen for metformin for ytterligere informasjon.

† Basert på erfaring etter markeds

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 . 3 x 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 monoterapistudier 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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

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

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: A10B D08

Virkningsmekanisme

Vildagliptin/Metformin Sandoz 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 insulinotropt 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-ß (*Homeostasis Model Assessment*- ß), proinsulin/insulin-forhold og måling av betacellerespons 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 beskjeden 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 sulfonylurea 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 sulfonylurea 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_{lc} 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_{lc} 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 èn 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 ≥ 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" (HbA1c-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 (HbA1c-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 pediatriske populasjonen med diabetes mellitus type 2 (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Vildagliptin og metformin
Absorpsjon
Det er vist bioekvivalens mellom vildagliptin og metformin tre dosestyrker (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg og 50 mg/1000 mg) og frie kombinasjoner av vildagliptin- og metforminhydrokloridtabletter ved tilsvarende dose.

Mat påvirker ikke grad og hastighet av absorpsjonen av vildagliptin fra Vildagliptin/Metformin Sandoz. Hastigheten og graden av absorpsjon av metformin fra Vildagliptin/Metformin Sandoz 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 Sandoz.

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-enzymer. 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-enzymer. 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 forsinker 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/Metformin Sandoz. 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 ≥ 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
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:
Hypromellose
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, gul (E 172)
Makrogol 4000
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

PA/alu/PVC/alu-blister: 2 år
PCTFE/PVC/alu-blister: 18 måneder
PVC/PE/PVDC/alu-blister: 18 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

- Aluminium/Aluminium (PA/alu/PVC/alu) blisterpakning
- Polyklorotrifluoroetylen (PCTFE/PVC/alu) blisterpakning
- Polyvinylklorid/Polyetylen/Polyvinylidenklorid/Aluminium (PVC/PE/PVDC/alu) blisterpakning

Tilgjengelig i pakninger med 10, 30, 60, 120, 180 eller 360 filmdrasjerte tabletter og i multipakninger som inneholder 120 (2 pakninger med 60), 180 (3 pakninger med 60) eller 360 (6 pakninger med 60) 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

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-13861
21-13862

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. juni 2021
Dato for siste fornyelse: 17.05.2022

10. OPPDATERINGSDATO

26.03.2025