RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vildagliptin e Metformina Sandoz 50 mg/850 mg compresse rivestite con film
Vildagliptin e Metformina Sandoz 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vildagliptin e Metformina Sandoz 50 mg/850 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di vildagliptin e 850 mg di metformina cloridrato (pari a 660 mg di metformina).

Vildagliptin e Metformina Sandoz 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di vildagliptin e 1000 mg di metformina cloridrato (pari a 780 mg di metformina)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Vildagliptin e Metformina Sandoz 50 mg/850 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film di colore giallo, ovali, con bordi smussati, con "NVR" su un lato e "SEH" sull'altro.
Lunghezza: circa 20,1 mm
Larghezza: circa 8,0 mm

Vildagliptin e Metformina Sandoz 50 mg/1000 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film di colore giallo scuro, ovali con bordi smussati, con "NVR" su un lato e "FLO" sull'altro.
Lunghezza: circa 21,1 mm
Larghezza: circa 8,4 mm

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vildagliptin e Metformina Sandoz è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2:

- Vildagliptin e Metformina Sandoz è indicato nel trattamento di pazienti adulti che non sono in grado di ottenere un sufficiente controllo glicemico con la dose massima tollerata della sola metformina orale o che sono già in terapia con una associazione di vildagliptin e metformina somministrate in compresse separate.
- Vildagliptin e Metformina Sandoz è indicato in combinazione con una sulfonilurea (triplice terapia di associazione) come terapia aggiuntiva alla dieta ed all'esercizio fisico in pazienti adulti non adeguatamente controllati con metformina ed una sulfonilurea.
- Vildagliptin e Metformina Sandoz è indicato per la triplice terapia di associazione con insulina come terapia aggiuntiva alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti adulti per i quali l'insulina a dose stabile e metformina da sole non forniscono un controllo glicemico adeguato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Posologia

Adulti con normale funzione renale (GFR ≥ 90 mL/min)

La dose di terapia anti-iperglicemica con Vildagliptin e Metformina Sandoz deve essere individualizzata sulla base dell'attuale regime terapeutico del paziente, dell'efficacia e della tollerabilità senza superare la dose massima giornaliera raccomandata di 100 mg di vildagliptin. Vildagliptin e Metformina Sandoz può essere iniziato o con la compressa da 50 mg/850 mg o con la compressa da 50 mg/1000 mg due volte al giorno, una compressa al mattino e l'altra alla sera.

- Per pazienti non adeguatamente controllati alla dose massima tollerata di metformina in monoterapia:
  La dose iniziale di Vildagliptin e Metformina Sandoz deve fornire 50 mg di vildagliptin due volte al giorno (100 mg di dose totale giornaliera) più la dose di metformina già in uso.

- Per pazienti che passano da una co-somministrazione di vildagliptin e metformina in compresse separate:
  Vildagliptin e Metformina Sandoz deve essere iniziato con la dose di vildagliptin e metformina già in uso.

- Per pazienti non adeguatamente controllati con la duplice associazione con metformina e una sulfonilurea:
  Le dosi di Vildagliptin e Metformina Sandoz devono fornire 50 mg di vildagliptin due volte al giorno (100 mg di dose totale giornaliera) e la dose di metformina simile alla dose già in uso. Quando Vildagliptin e Metformina Sandoz è utilizzato in associazione con una sulfonilurea, per ridurre il rischio di ipoglicemia, può essere presa in considerazione una dose di sulfonilurea più bassa.

- Per pazienti non adeguatamente controllati con la duplice terapia di associazione con insulina e la dose massima tollerata di metformina:
  La dose di Vildagliptin e Metformina Sandoz deve fornire 50 mg di vildagliptin due volte al giorno (100 mg di dose totale giornaliera) ed una dose di metformina simile alla dose già in uso.

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

Popolazioni speciali

Anziani (≥ 65 anni)

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

Compromissione renale

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

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

Qualora non fosse disponibile un dosaggio adeguato di Vildagliptin e Metformina Sandoz, i singoli monocomponenti devono essere utilizzati al posto dell'associazione a dose fissa.

GFR ml/min	Metformina	Vildagliptin

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

60-89	La massima dose giornaliera è 3.000 mg. Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.	Nessun aggiustamento di dose
45-59	La massima dose giornaliera è 2.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	La dose massima giornaliera totale è 50 mg
30-44	La massima dose giornaliera è 1.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	
<30	Metformina è controindicata.	

Compromissione della funzionalità epatica

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

Popolazione pediatrica
L'uso di Vildagliptin e Metformina Sandoz non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni). La sicurezza e l'efficacia di Vildagliptin e Metformina Sandoz nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione
Uso orale.
Assumere Vildagliptin e Metformina Sandoz con il cibo, oppure immediatamente dopo il pasto, può ridurre i sintomi gastrointestinali associati con la metformina (vedere anche paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generali
Vildagliptin e Metformina Sandoz non è un sostituto dell'insulina nei pazienti insulino dipendenti e non deve essere usato in pazienti con diabete di tipo 1.

Acidosi lattica

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

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

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

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

Compromissione della funzionalità epatica
I pazienti con compromissione della funzionalità epatica, compresi i pazienti con ALT o AST > 3x ULN prima del trattamento, non devono essere trattati con Vildagliptin e Metformina Sandoz (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Controllo degli enzimi epatici
Con vildagliptin sono stati riportati rari casi di disfunzione epatica (compresa epatite). In questi casi i pazienti sono stati generalmente asintomatici, senza conseguenze cliniche e gli esami di funzionalità epatica sono ritornati nella norma dopo la sospensione del trattamento. Prima di iniziare il trattamento con Vildagliptin e Metformina Sandoz si devono effettuare esami di funzionalità epatica per conoscere il valore basale del paziente. Durante il trattamento con Vildagliptin e Metformina Sandoz la funzionalità epatica deve essere controllata ogni tre mesi durante il primo anno di trattamento e in seguito periodicamente. I pazienti che sviluppano un aumento dei livelli delle transaminasi devono essere controllati con una seconda valutazione della funzionalità epatica per confermare i risultati e devono essere poi seguiti con frequenti test di funzionalità epatica fino a quando la(le) anormalità ritorna(no) a valori normali. Se l'aumento dei livelli di AST o ALT persiste a 3 volte il limite superiore della norma o oltre, si raccomanda di sospendere la terapia con Vildagliptin e Metformina Sandoz. I pazienti che sviluppano ittero o altri segni che suggeriscono disfunzione epatica, devono sospendere il trattamento con Vildagliptin e Metformina Sandoz.

Dopo la sospensione del trattamento con Vildagliptin e Metformina Sandoz e la normalizzazione dei

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

parametri della funzionalità epatica, il trattamento con Vildagliptin e Metformina Sandoz non deve essere ripreso.

Patologie della cute
In studi non clinici di tossicologia, con vildagliptin sono state riportate lesioni della pelle, incluse vescicole ed ulcerazioni, alle estremità delle scimmie (vedere paragrafo 5.3). Benché negli studi clinici non sia stata osservata un'aumentata incidenza di lesioni della cute, c'è stata una limitata esperienza in pazienti con complicanze diabetiche della cute. Inoltre, ci sono state segnalazioni post- marketing di lesioni cutanee bollose ed esfoliative. In conformità alla cura routinaria del paziente diabetico, si raccomanda pertanto il monitoraggio di eventuali patologie della cute, come vescicole e ulcerazioni.

Pancreatite acuta
L'uso di vildagliptin è stato associato ad un rischio di sviluppare pancreatite acuta. I pazienti devono essere informati del sintomo caratteristico della pancreatite acuta.

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione per Vildagliptin e Metformina Sandoz. Quanto segue riflette le informazioni disponibili sulle singole sostanze attive.

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

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

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

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

Associazione con ACE-inibitori
Vi può essere un rischio maggiore di angioedema in pazienti che assumono in concomitanza ACE- inibitori (vedere paragrafo 4.8).

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Metformina
Combinazioni non raccomandate

Alcol
L'intossicazione acuta da alcol è associata a un aumentato rischio di acidosi lattica, in particolare nei casi di digiuno, malnutrizione o compromissione epatica.
Agenti di contrasto iodati
La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Principi attivi cationici
I principi attivi cationici eliminati tramite secrezione renale tubulare (es. cimetidina) possono interagire con la metformina perché competono con gli stessi sistemi di trasporto tubulare renale e ridurre in tal modo l'eliminazione della metformina, aumentando il rischio di acidosi lattica. Uno studio condotto su volontari sani ha dimostrato che la cimetidina, somministrata alla dose di 400 mg due volte al giorno, aumenta del 50% l'esposizione sistemica (AUC) alla metformina. Durante la co- somministrazione di medicinali cationici che vengono eliminati tramite secrezione renale tubulare, si devono pertanto prendere in considerazione un attento monitoraggio del controllo glicemico, l'aggiustamento del dosaggio nell'ambito della posologia raccomandata e modifiche nella terapia del diabete (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di Vildagliptin e Metformina Sandoz in donne in gravidanza. Gli studi con vildagliptin effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva ad alte dosi. Gli studi con metformina effettuati su animali non hanno evidenziato tossicità riproduttiva. Gli studi con vildagliptin e metformina effettuati su animali non hanno evidenziato teratogenicità, ma effetti fetotossici a dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Vildagliptin e Metformina Sandoz non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento
Gli studi condotti su animali hanno evidenziato che sia vildagliptin che metformina sono escreti nel latte. Non è noto se vildagliptin sia escreto nel latte materno, ma la metformina viene escreta in piccole quantità nel latte umano. Vildagliptin e Metformina Sandoz non deve essere utilizzato durante l'allattamento, sia

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

per il potenziale rischio di ipoglicemia nel neonato dovuto alla metformina, che per la mancanza di dati nell'essere umano con vildagliptin (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità
Non sono stati condotti studi sull'effetto di Vildagliptin e Metformina Sandoz sulla fertilità umana (vedere paragrafo 5.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Non sono stati effettuati studi clinici a scopo terapeutico con Vildagliptin e Metformina Sandoz. E' stata comunque dimostrata la bioequivalenza di Vildagliptin e Metformina Sandoz con vildagliptin e metformina somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 5.2). I dati qui presentati si riferiscono alla somministrazione contemporanea di vildagliptin e metformina, dove vildagliptin è stato aggiunto alla metformina. Non sono stati effettuati studi in cui la metformina è stata aggiunta a vildagliptin.

Riassunto del profilo di sicurezza
La maggior parte delle reazioni avverse è stata di natura lieve e transitoria e non ha richiesto l'interruzione della terapia. Non è stata rilevata alcuna associazione tra le reazioni avverse e l'età, l'etnia, la durata dell'esposizione o la dose giornaliera.

Con vildagliptin sono stati riportati rari casi di disfunzione epatica (compresa epatite). In questi casi i pazienti sono stati generalmente asintomatici, senza conseguenze cliniche e la funzionalità epatica è ritornata nella norma dopo la sospensione del trattamento. Dai dati di studi controllati in monoterapia o in terapia di associazione aggiuntiva (add-on) della durata fino a 24 settimane, l'incidenza degli aumenti di livelli di ALT o AST ≥3 volte il limite superiore della norma (classificato come presente in almeno 2 controlli consecutivi o alla visita finale durante il trattamento) è risultata rispettivamente 0,2%, 0,3% e 0,2% per vildagliptin 50 mg una volta al giorno, vildagliptin 50 mg due volte al giorno e tutti i farmaci di confronto. Questi aumenti delle transaminasi sono stati generalmente asintomatici, di natura non progressiva e non associati a colestasi o ittero.

Sono stati riportati rari casi di angioedema con vildagliptin, con un'incidenza simile al gruppo di controllo. La maggioranza dei casi è stata riportata quando vildagliptin è stato somministrato in associazione a un ACE inibitore. La maggior parte degli eventi è stata di moderata severità e si è risolta nel corso del trattamento con vildagliptin.

Tabella delle reazioni avverse
Le reazioni avverse riportate in pazienti che hanno ricevuto vildagliptin in studi in doppio-cieco come monoterapia e terapie di associazione aggiuntiva (add-on), sono elencate di seguito secondo la classificazione sistemica organica e la frequenza assoluta. Le reazioni avverse elencate in Tabella 5 si basano sulle informazioni dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della metformina disponibili a livello europeo (EU). La frequenza è definita come molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse riportate in pazienti che hanno ricevuto 100 mg di vildagliptin al giorno in associazione aggiuntiva (add-on) con metformina in confronto a placebo più metformina in studi in doppio cieco (N=208)

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Ipoglicemia
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Tremore
Comune	Mal di testa
Comune	Capogiri
Non comune	Affaticamento
Patologie gastrointestinali	
Comune	Nausea

Descrizione di reazioni avverse selezionate
Negli studi clinici controllati effettuati con l'associazione di vildagliptin 100 mg al giorno più metformina non sono stati riportati ritiri dovuti a reazioni avverse, sia nel gruppo vildagliptin 100 mg al giorno più metformina che nel gruppo placebo più metformina.

Negli studi clinici, l'incidenza di ipoglicemia è risultata comune nei pazienti che hanno ricevuto vildagliptin in associazione a metformina (1%) e non comune nei pazienti che hanno ricevuto placebo + metformina (0,4%). Non sono stati riportati gravi eventi ipoglicemici nei bracci con vildagliptin.

Negli studi clinici, il peso non è variato rispetto al basale quando alla metformina sono stati associati 100 mg di vildagliptin al giorno (+0,2 kg e -1,0 kg per vildagliptin e placebo, rispettivamente).

Studi clinici di durata fino a più di 2 anni non hanno mostrato alcun segnale aggiuntivo di sicurezza o rischi non previsti quando vildagliptin era associato a metformina.

Associazione con una sulfonilurea

Tabella 2 Reazioni avverse riportate in pazienti che hanno ricevuto 50 mg di vildagliptin due volte al giorno in associazione con metformina e una sulfonilurea (N=157)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Ipoglicemia
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Capogiri, tremore
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Iperidrosi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Astenia

Descrizione di reazioni avverse selezionate
Non ci sono stati ritiri dovuti a reazioni avverse riportate nel gruppo di trattamento con vildagliptin+metformina+glimepiride rispetto allo 0,6% nel gruppo di trattamento con placebo+metformina+glimepiride.

L'incidenza di ipoglicemia è stata comune in entrambi i gruppi di trattamento (5,1% per il gruppo vildagliptin+metformina+glimepiride rispetto a 1,9% del gruppo placebo+metformina+glimepiride). Nel gruppo vildagliptin è stato segnalato un evento di ipoglicemia grave.

Alla fine dello studio l'effetto sul peso corporeo medio è stato neutro (+0,6 kg nel gruppo vildagliptin e -0,1 kg nel gruppo placebo).

Associazione con insulina

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 3 Reazioni avverse riportate in pazienti che hanno ricevuto 100 mg di vildagliptin al giorno in associazione con insulina (con o senza metformina) in studi in doppio cieco (N=371)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Diminuzione di glucosio nel sangue
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Mal di testa, brividi
Patologie gastrointestinali	
Comune	Nausea, malattia da riflusso gastro-esofageo
Non comune	Diarrea, flatulenza

Descrizione di reazioni avverse selezionate
Negli studi clinici controllati effettuati con l'associazione di vildagliptin 50 mg due volte al giorno più insulina, con o senza metformina in concomitanza, l'incidenza complessiva di ritiri dovuti a reazioni avverse è stata di 0,3% nel gruppo di trattamento con vildagliptin e non ci sono stati ritiri nel gruppo placebo.

L'incidenza di ipoglicemia è stata simile in entrambi i gruppi di trattamento (14,0% nel gruppo vildagliptin rispetto a 16,4% nel gruppo placebo). Due pazienti nel gruppo vildagliptin e 6 pazienti nel gruppo placebo hanno riportato eventi ipoglicemici gravi.

Alla fine dello studio l'effetto sul peso corporeo medio è stato neutro (+0,6 kg dal basale nel gruppo vildagliptin e nessuna variazione di peso nel gruppo placebo).

Ulteriori informazioni sui singoli principi attivi dell'associazione fissa

Vildagliptin

Tabella 4 Reazioni avverse riportate in pazienti che hanno ricevuto 100 mg di vildagliptin al giorno come monoterapia in studi in doppio cieco (N=1855)

Infezioni e infestazioni	
Molto raro	Infezione del tratto respiratorio superiore
Molto raro	Nasofaringite
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune	Ipoglicemia
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Capogiri
Non comune	Mal di testa
Patologie vascolari	
Non comune	Edema periferico
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Stipsi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Artralgia

Descrizione di reazioni avverse selezionate
L'incidenza complessiva dei ritiri da studi controllati in monoterapia dovuti a reazioni avverse non è stata superiore nei pazienti trattati con vildagliptin a dosi di 100 mg al giorno (0,3%) rispetto a quelli trattati con placebo (0,6%) o medicinali di confronto (0,5%).

In studi controllati comparativi in monoterapia, l'ipoglicemia è risultata non comune e riportata nello 0,4% (7 su 1.855) dei pazienti trattati con vildagliptin alla dose di 100 mg al giorno rispetto allo 0,2% (2 su

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

1.082) dei pazienti nei gruppi trattati con un medicinale di confronto o con placebo, senza alcun evento serio o severo segnalato.

Negli studi clinici, il peso non è variato rispetto al basale quando vildagliptin 100 mg al giorno è stato somministrato in monoterapia (-0,3 kg e -1,3 kg per vildagliptin e placebo, rispettivamente).

Studi clinici di durata fino a 2 anni non hanno mostrato alcun segnale aggiuntivo di sicurezza o rischi non previsti quando vildagliptin era associato a metformina.

Metformina

Tabella 5 Reazioni avverse relative al componente metformina

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto raro	Riduzione dell'assorbimento della vitamina B12 e acidosi lattica*
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Sapore metallico
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito
Patologie epatobiliari	
Molto raro	Anomalie dei test di funzionalità epatica o epatite**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto raro	Reazioni cutanee quali eritema, prurito e orticaria

**Molto raramente è stata osservata una riduzione nell'assorbimento della vitamina B12 con riduzione dei livelli serici in pazienti trattati con metformina per lunghi periodi. Se il paziente presenta anemia megaloblastica, si raccomanda di considerare tale eziologia.*
***Sono stati riportati casi isolati di anomalie dei test di funzionalità epatica o epatite che si sono risolti dopo sospensione della metformina.*

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

Esperienza post-marketing

Tabella 6 Reazioni avverse post-marketing

Patologie gastrointestinali	
Non nota	Pancreatite
Patologie epatobiliari	
Non nota	Epatite (reversibile dopo interruzione del medicinale) Test di funzionalità epatica alterati (reversibili dopo interruzione del medicinale)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota	Mialgia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota	Orticaria Lesioni cutanee bollose ed esfoliative, inclusa la pemfigoide bollosa

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sul sovradosaggio con Vildagliptin e Metformina Sandoz.

Vildagliptin
Le informazioni sul sovradosaggio con vildagliptin sono limitate.

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione
Vildagliptin e Metformina Sandoz associa due agenti ipoglicemizzanti con meccanismo di azione complementare per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: vildagliptin, un componente della classe dei farmaci modulatori della funzione delle isole pancreatiche e la metformina cloridrato, un componente della classe delle biguanidi.

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

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

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

La metformina può diminuire il livello di glucosio mediante tre meccanismi:
- riducendo la produzione di glucosio epatico mediante inibizione della gluconeogenesi e glicogenolisi;
- nel muscolo, aumentando moderatamente la sensibilità all'insulina, migliorando l'uptake e l'utilizzo periferico del glucosio;
- ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio.

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

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

Lo studio prospettico randomizzato UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) ha stabilito il beneficio a lungo termine del controllo intensivo del glucosio ematico nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati di pazienti sovrappeso, trattati con metformina dopo fallimento della sola dieta, ha dimostrato:
- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicazione correlata al diabete nel gruppo con metformina (29,8 eventi/1.000 anni-paziente) verso il gruppo con sola dieta (43,3 eventi/1.000 anni-paziente), p=0,0023, e verso la combinazione dei gruppi in monoterapia con sulfanilurea e insulina (40,1 eventi/1.000 anni-paziente), p=0,0034;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 12,7 eventi/1.000 anni-paziente, p=0,017;
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità complessiva: metformina 13,5 eventi/1.000 anni-paziente verso la sola dieta 20,6 eventi/1.000 anni-paziente (p=0,011) e verso la combinazione dei gruppi in monoterapia con sulfanilurea e insulina
- 18,9 eventi/1.000 anni-paziente (p=0,021);
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto del miocardio: metformina 11 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 18 eventi/1.000 anni-paziente (p=0,01).

<u>Efficacia e sicurezza clinica</u>
Vildagliptin, somministrato a pazienti il cui controllo glicemico non era soddisfacente nonostante il

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

trattamento in monoterapia con metformina, dopo 6 mesi di trattamento ha prodotto ulteriori riduzioni medie dell'HbA1c statisticamente significative rispetto al placebo (differenze tra gruppi rispettivamente da -0,7% a -1,1% per vildagliptin 50 mg e 100 mg). La proporzione di pazienti che hanno ottenuto una riduzione dell'HbA1c ≥ 0,7% rispetto al basale è stata superiore in modo statisticamente significativo in entrambi i gruppi vildagliptin più metformina (46% e 60%, rispettivamente) rispetto al gruppo metformina più placebo (20%).

In uno studio clinico di 24 settimane, vildagliptin (50 mg due volte al giorno) è stato confrontato verso pioglitazone (30 mg una volta al giorno) in pazienti non adeguatamente controllati con metformina (dose media giornaliera: 2020 mg). Rispetto all'HbA1c basale di 8,4%, le riduzioni medie sono state -0,9% con vildagliptin in associazione con metformina e -1,0% con pioglitazone in associazione con metformina. Nei pazienti che ricevevano pioglitazone in associazione con metformina è stato osservato un incremento medio di peso di +1,9 kg rispetto a +0,3 kg osservato in quelli che ricevevano vildagliptin in associazione con metformina.

In uno studio di durata fino a più di 2 anni, vildagliptin (50 mg due volte al giorno) è stato confrontato verso glimepiride (fino a 6 mg/die – dose media a 2 anni:4,6 mg) in pazienti trattati con metformina (dose media giornaliera: 1894 mg). Dopo 1 anno le riduzioni medie di HbA1c sono state -0,4% con vildagliptin in associazione con metformina e -0,5% con glimepiride in associazione con metformina, rispetto a un valore basale medio di HbA1c di 7,3%. La modifica di peso corporeo è stata -0,2 kg con vildagliptin rispetto a +1,6 kg con glimepiride. L'incidenza di ipoglicemia è stata significativamente inferiore nel gruppo vildagliptin (1,7%) rispetto al gruppo glimepiride (16,2%). All'endpoint dello studio (2 anni), in entrambi i gruppi di trattamento l'HbA1c è risultata simile ai valori basali e sono state mantenute le modifiche di peso corporeo e le differenze di ipoglicemia.

In uno studio della durata di 52 settimane, vildagliptin (50 mg due volte al giorno) è stato confrontato verso gliclazide (dose media giornaliera: 229,5 mg) in pazienti non adeguatamente controllati con metformina (dose basale di metformina 1928 mg/die). Dopo 1 anno le riduzioni medie di HbA1c sono state -0,81% con vildagliptin in associazione con metformina (HbA1c basale medio 8,4%) e -0,85% con gliclazide in associazione con metformina (HbA1c basale medio 8,5%); è stata raggiunta la non inferiorità statistica (95% IC -0,11 – 0,20). La modifica di peso corporeo è stata pari a+0,1 kg con vildagliptin rispetto ad un aumento di peso di +1,4 kg con gliclazide.

In uno studio della durata di 24 settimane è stata valutata l'efficacia della combinazione fissa di vildagliptin e metformina (titolata gradualmente ad una dose di 50 mg/500 mg due volte al giorno o 50 mg/1000 mg due volte al giorno) come terapia iniziale in pazienti non precedentemente trattati (de- novo). L'HbA1c è stata ridotta del -1,82% con vildagliptin/metformina 50 mg/1000 mg due volte al giorno, del -1,61% con vildagliptin/metformina 50 mg/500 mg due volte al giorno, del -1,36% con metformina 1000 mg due volte al giorno e del -1,09% con vildagliptin 50 mg due volte al giorno partendo da un valore di HbA1c medio al basale di 8,6%. La riduzione di HbA1c osservata nei pazienti con un basale ≥10,0% è stata più importante.

Uno studio di 24 settimane, randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo è stato condotto su 318 pazienti per valutare l'efficacia e la sicurezza di vildagliptin (50 mg due volte al giorno) in associazione con metformina (≥1500 mg al giorno) e glimepiride (≥4 mg al giorno). Vildagliptin in associazione con metformina e glimepiride ha diminuito significativamente HbA1c rispetto a placebo La riduzione media di HbA1c, aggiustata rispetto a placebo, da un valore basale medio di 8,8% è stata pari a -0,76%.

Uno studio di 24 settimane, randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo è stato condotto su 449 pazienti per valutare l'efficacia e la sicurezza di vildagliptin (50 mg due volte al giorno) in associazione con una dose stabile di insulina basale o premiscelata (dose media giornaliera 41 unità), con l'uso concomitante di metformina (N=276) o senza metformina concomitante (N=173). Vildagliptin in associazione con insulina ha diminuito significativamente HbA1c rispetto a placebo. Nella popolazione generale, la riduzione mediadi HbA1c, aggiustata rispetto a placebo, da un valore medio basale di HbA1c di 8,8% è stata pari a -0,72%. Nei sottogruppi trattati con insulina con o senza metformina concomitante, la riduzione media di HbA1c, aggiustata rispetto a placebo, è stata rispettivamente di -0,63% e -0,84%.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'incidenza di ipoglicemia nella popolazione generale è stata rispettivamente di 8,4% e 7,2% nei gruppi vildagliptin e placebo. I pazienti riceventi vildagliptin non hanno manifestato aumento di peso (+0,2 kg) mentre i pazienti riceventi placebo hanno manifestato riduzione di peso (-0,7 kg).

In un altro studio di 24 settimane in pazienti con diabete di tipo 2 più avanzato non controllati adeguatamente con insulina (a breve e più lunga durata di azione, dose media di insulina di 80 UI/die) la riduzione media di HbA1c, quando vildagliptin (50 mg due volte al giorno) è stato aggiunto ad insulina è stata statisticamente e significativamente maggiore che con placebo+insulina (0,5% vs. 0,2%). L'incidenza di ipoglicemia è stata più bassa nel gruppo vildagliptin che nel gruppo placebo (22,9% vs. 29,6%).

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

Le informazioni di seguito riportate riflettono le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di Vildagliptin e Metformina Sandoz.

Vildagliptin
Assorbimento
In seguito a somministrazione orale a digiuno, vildagliptin viene assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche di picco che si osservano a 1,7 ore. Il cibo ritarda lievemente (2,5 ore) il tempo necessario per raggiungere la concentrazione plasmatica di picco, ma non altera l'esposizione complessiva (AUC). La somministrazione di vildagliptin con il cibo risulta in una ridotta C_{max} (19%) rispetto alla somministrazione a digiuno. L'entità della variazione non è tuttavia clinicamente significativa, cosicché

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

vildagliptin può essere assunto indipendentemente dal cibo. La biodisponibilità assoluta è dell'85%.

Distribuzione
Il legame di vildagliptin con le proteine plasmatiche è basso (9,3%) e vildagliptin si distribuisce equamente tra plasma e globuli rossi. In seguito a somministrazione endovenosa, il volume medio di distribuzione di vildagliptin allo stato stazionario (Vss) è di 71 litri, suggerendo una distribuzione extravascolare.

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

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

Linearità/non-linearità
Nell'ambito delle dosi terapeutiche, la C_{max} e l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica nel tempo (AUC) di vildagliptin aumentano in modo pressoché proporzionale alla dose.

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

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

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

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

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

<u>Metformina</u>
Assorbimento
Dopo una dose orale di metformina, la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) si ottiene dopo circa 2,5 ore. La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina da 500 mg è circa del 50-60% in

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

soggetti sani. Dopo una dose orale la frazione non assorbita che si ritrova nelle feci risulta del 20-30%.

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

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Con le sostanze associate in Vildagliptin e Metformina Sandoz sono stati effettuati studi su animali della durata fino a13 settimane. Non è stata identificata nessuna nuova tossicità correlata all'associazione. I seguenti dati sono i risultati degli studi effettuati individualmente con vildagliptin o metformina.

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

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

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

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

Nei ratti, uno studio di fertilità e sviluppo embrionale iniziale non ha evidenziato che vildagliptin provochi una compromissione della fertilità, delle capacità riproduttive o dello sviluppo embrionale iniziale. La tossicità embrio-fetale è stata valutata nei ratti e nei conigli. Nei ratti, è stato osservato un aumento dell'incidenza di costole fluttuanti in associazione ad una riduzione dei parametri materni di peso corporeo, con una dose senza effetto di 75 mg/kg (10 volte l'esposizione nell'uomo). Nei conigli, una riduzione del peso fetale e variazioni scheletriche, indicative di un ritardo nello sviluppo, sono state osservate solo in presenza di grave tossicità materna, con una dose senza effetto di 50 mg/kg (9 volte l'esposizione nell'uomo). Uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale è stato eseguito su ratti. Sono stati osservati effetti solo in associazione a tossicità materna con ≥ 150 mg/kg e comprendenti una transitoria riduzione di peso corporeo ed una ridotta attività motoria nella generazione F1.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Metformina
I dati non-clinici sulla metformina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *sicurezza farmacologica* , tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato

Film di rivestimento:
Ipromellosa 2910 3cP
Titanio diossido (E 171)
Ferro ossido giallo (E 172)
Macrogol 4000
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister PA/Alu/PVC//Alu: 2 anni
Blister PCTFE/PVC/Alu: 18 mesi
Blister PVC/PE/PVDC/Alu: 18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- Blister Alluminio/Alluminio (PA/Alu/PVC//Alu)
- Blister Policlorotrifluoroetilene (PCTFE)/PVC//Alu
- Blister Polivinilcloruro/Polietilene/Polivinilidencloruro/Alluminio (PVC/PE/PVDC//Alu)

Disponibile in confezioni contenenti 10, 30, 60, 120 o 180 compresse rivestite con film e in confezioni multiple contenenti 120 (2 scatole da 60) o 180 (3 scatole da 60) compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A.
L.go U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA)
Italia

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

045374016 - "50 MG/850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL
045374028 - "50 MG/850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PCTFE/PVC/AL
045374030 - "50 MG/850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL
045374042 - "50 MG/850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PCTFE/PVC/AL
045374055 - "50 MG/850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL
045374067 - "50 MG/850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER PCTFE/PVC/AL
045374079 - "50 MG/850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 120 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL
045374081 - "50 MG/850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 120 COMPRESSE IN BLISTER PCTFE/PVC/AL
045374093 - "50 MG/850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 180 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL
045374105 - "50 MG/850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 180 COMPRESSE IN BLISTER PCTFE/PVC/AL
045374117 - "50 MG/850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 120(2X60) COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL
045374129 - "50 MG/850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 120(2X60) COMPRESSE IN BLISTER PCTFE/PVC/AL
045374131 - "50 MG/850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 180(3X60) COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL
045374143 - "50 MG/850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 180(3X60) COMPRESSE IN BLISTER PCTFE/PVC/AL
045374156 - "50 MG/1000 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL
045374168 - "50 MG/1000 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PCTFE/PVC/AL
045374170 - "50 MG/1000 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL
045374182 - "50 MG/1000 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PCTFE/PVC/AL
045374194 - "50 MG/1000 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL
045374206 - "50 MG/1000 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER PCTFE/PVC/AL
045374218 - "50 MG/1000 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 120 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL
045374220 - "50 MG/1000 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 120 COMPRESSE IN BLISTER PCTFE/PVC/AL
045374232 - "50 MG/1000 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 180 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL
045374244 - "50 MG/1000 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 180 COMPRESSE IN BLISTER PCTFE/PVC/AL
045374257 - "50 MG/1000 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 120(2X60) COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL
045374269 - "50 MG/1000 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 120(2X60) COMPRESSE IN BLISTER PCTFE/PVC/AL
045374271 - "50 MG/1000 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 180(3X60) COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL
045374283 - "50 MG/1000 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 180(3X60) COMPRESSE IN BLISTER PCTFE/PVC/AL
045374295 - "50 MG/850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

045374307 - "50 MG/850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
045374319 - "50 MG/850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
045374321 - "50 MG/850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 120 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
045374333 - "50 MG/850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 180 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
045374345 - "50 MG/850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 120(2X60) COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
045374358 - "50 MG/850 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 180(3X60) COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
045374360 - "50 MG/1000 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
045374372 - "50 MG/1000 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
045374384 - "50 MG/1000 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
045374396 - "50 MG/1000 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 120 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
045374408 - "50 MG/1000 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 180 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
045374410 - "50 MG/1000 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 120(2X60) COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL
045374422 - "50 MG/1000 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 180(3X60) COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28/05/2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).