

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord 50 mg/850 mg филмирани таблетки
Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord 50 mg/1000 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord 50 mg/850 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин (*vildagliptin*) и 850 mg метформинов хидрохлорид (*metformin hydrochloride*) (еквивалентни на 660 mg метформин).

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord 50 mg/1000 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин (*vildagliptin*) и 1000 mg метформинов хидрохлорид (*metformin hydrochloride*) (еквивалентни на 780 mg метформин).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord 50 mg/850 mg филмирани таблетки

Жълта, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка, с вдлъбнато релефно означение "GG2" от едната страна и гладка от другата страна. Размерът на таблетката е приблизително 20,15 x 8,00 mm.

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord 50 mg/1000 mg филмирани таблетки

Тъмно жълта, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка, с вдлъбнато релефно означение "GG3" от едната страна и гладка от другата страна. Размерът на таблетката е приблизително 21,11 x 8,38 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord е показан като допълнение към диетата и упражненията за подобрене на гликемичния контрол при възрастни със захарен диабет тип 2:

- при пациенти, при които не е възможно да се постигне адекватен контрол само с метформинов хидрохлорид.
- при пациенти, които вече се лекуват с комбинацията вилдаглиптин и метформинов хидрохлорид под формата на отделни таблетки.
- в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на диабет, включително инсулин, когато те не осигуряват адекватен гликемичен контрол (вж. точка 4.4, 4.5 и 5.1 за налични данни относно различните комбинации).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни с нормална бъбречна функция ($GFR \geq 90$ ml/мин)

Дозата при антихипергликемичното лечение с Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord трябва да бъде индивидуализирана въз основа на текущата схема на пациента, ефективността и поносимостта, като не се превишава максималната препоръчителна дневна доза от 100 mg вилдаглиптин. Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord може да се започне или като таблетка от 50 mg/850 mg или като таблетка от 50 mg/1000 mg, приложена два пъти дневно, една таблетка сутрин и една вечер.

- При пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с максималната поносима доза метформин, прилаган като монотерапия: Началната доза на Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord трябва да предоставя вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза) плюс дозата на метформин, приемана до момента.
- При пациенти, при които са прилагани едновременно вилдаглиптин и метформин като отделни таблетки: Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord трябва да се започне в същите дози на вилдаглиптин и метформин, както приеманите до момента.
- При пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с двойна комбинация с метформин и сулфонилурейно производно: Дозата на Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord трябва да предоставя вилдаглиптин в доза от 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза), а дозата на метформин трябва да бъде подобна на приеманата до момента. Когато Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord се прилага в комбинация със сулфонилурейно производно, може да се има предвид по-ниска доза на сулфонилурейното производно, за да се намали риска от хипогликемия.
- При пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с двойна комбинирана терапия с инсулин и максимална поносима доза метформин: Дозата на Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord трябва да предоставя вилдаглиптин в доза от 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза), а дозата на метформин трябва да бъде подобна на дозата, приемана до момента.

Безопасността и ефикасността на вилдаглиптин и метформин, прилагани като тройна перорална терапия в комбинация с тиазолидиндион, не са установени.

Специални групи пациенти

Старческа възраст (≥ 65 години)

Тъй като метформин се екскретира през бъбреците, а пациентите в старческа възраст показват тенденция към намаляване на бъбречната функция, при пациентите в старческа възраст, които приемат Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord, редовно трябва да се проследява функцията на бъбреците (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Преди започване на лечение с продукти, съдържащи метформин, трябва да се направи оценка на GFR стойностите, а след това - поне веднъж годишно. При пациенти с повишен риск от по-нататъшно прогресиране на бъбречно увреждане и при пациенти в старческа възраст трябва често да се прави оценка на бъбречната функция, например на всеки 3-6 месеца.

За предпочитане е максималната дневна доза метформин да бъде разделена на 2-3 дневни дози. Фактори, които могат да увеличат риска от лактатна ацидоза (вж. точка 4.4), трябва да бъдат преразгледани, преди да се обмисли започването на лечение с метформин при пациенти с $GFR < 60$ ml/min.

Ако не е достъпна дозова форма на Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord с адекватно количество на активното вещество, вместо комбинация с фиксирани дози трябва да се използват отделните монокомпоненти.

GFR ml/min	Метформин	Вилдаглиптин
60-89	Максималната дневна доза е 3000 mg. Може да се обмисли намаляване на дозата при влошаване на бъбречната функция.	Не се налага коригиране на дозата.
45-59	Максималната дневна доза е 2000 mg. Началната доза е поне половината от максималната доза.	Максималната дневна доза е 50 mg.
30-44	Максималната дневна доза е 1000 mg. Началната доза е поне половината от максималната доза.	
<30	Метформин е противопоказан.	

Чернодробно увреждане

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord не трябва да се прилага при пациенти с чернодробно увреждане, включително тези със стойности на аланин аминотрансфераза (АЛАТ) или аспартат аминотрансферазата (АСАТ) преди започване на лечението > 3 пъти горната граница на нормалното (ГГН) (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord при деца и юноши (< 18 години). Безопасността и ефикасността на Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord при деца и юноши (< 18 години) не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Приемът на Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord по време или веднага след хранене, може да намали стомашно-чревните симптоми, свързани с метформин (вж. също точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Всеки тип остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза)
- Диабетна прекома
- Тежка бъбречна недостатъчност (GFR < 30 ml/min) (вж. точка 4.4)
- Остри състояния, които могат да променят бъбречната функция, като:
 - дехидратация,
 - тежка инфекция,
 - шок,
 - вътресъдово приложение на йодирани контрастни вещества (вж. точка 4.4).
- Остро или хронично заболяване, което може да причини тъканна хипоксия, като:
 - сърдечна или дихателна недостатъчност,
 - скорошен миокарден инфаркт,
 - шок.
- Чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8)
- Остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм
- Кърмене (вж. точка 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord не е заместител на инсулина при инсулин-зависими пациенти и не трябва да се прилага при пациенти със захарен диабет тип 1.

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза, много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, най-често настъпва при остро влошаване на бъбречната функция, кардио-респираторно заболяване или сепсис. Натрупването на метформин настъпва при остро влошаване на бъбречната функция и увеличава риска от лактатна ацидоза.

В случай на дехидратация (тежка диария или повръщане, треска или намален прием на течности) трябва временно да се спре приема на метформин и е препоръчително да се установи връзка с медицински специалист.

Приемът на лекарствени продукти, които могат остро да увредят бъбречната функция (като антихипертензивни средства, диуретици и НСПВС) трябва да се започне с повишено внимание при пациенти, лекувани с метформин. Други рискови фактори за лактатна ацидоза са прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност, недостатъчно контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване и всякакви състояния, свързани с хипоксия, както и едновременната употреба на лекарствени продукти, които могат да причинят лактатна ацидоза (вж. точки 4.3 и 4.5).

Пациентите и/или болногледачите трябва да бъдат информирани за риска от лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнея, коремна болка, мускулни крампи, астения и хипотермия, последвани от кома. В случай на съмнение за симптоми пациентът трябва да спре приема на метформин и незабавно да потърси лекарска помощ. Диагностичните лабораторни находки са понижено рН на кръвта (< 7,35), повишени нива на плазмения лактат (> 5 mmol/l) и повишена анионна разлика и съотношение лактат/пируват.

Приложение на йодирани контрастни вещества

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до контраст-индуцирана нефропатия, водеща до натрупването на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза. Метформин не трябва да се приема преди или по време на процедурата за образна диагностика и приемът не трябва да се възобновява поне 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна (вж. точки 4.2 и 4.5).

Бъбречна функция

Преди започване на лечението трябва да се направи оценка на стойностите на GFR и редовно след това (вж. точка 4.2). Метформин е противопоказан при пациенти с GFR < 30 ml/min и трябва да бъде временно спряно при наличие на състояния, които променят бъбречната функция (вж. точка 4.3).

Съпътстващото приложение на лекарствени продукти, които могат да повлияят бъбречната функция, да доведат до значима хемодинамична промяна или да инхибират бъбречния транспорт и да повишат системната експозиция на метформин, трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точка 4.5).

Чернодробно увреждане

Пациенти с чернодробно увреждане, включително тези със стойности на АЛАТ или АСАТ преди започване на лечението > 3 пъти ГГН, не трябва да бъдат лекувани с Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.8).

Проследяване на чернодробните ензими

Има съобщения за редки случаи на нарушена чернодробна функция (включително хепатит) след прием на вилдаглиптин. В тези случаи пациентите като цяло са без симптоми, без клинични последици и стойностите на изследванията за чернодробна функция (ИЧФ) се възвръщат до нормалните след прекратяване на лечението. Преди започване на лечението с вилдаглиптин/метформинов хидрохлорид трябва да се проведат ИЧФ, за да се знае какви са изходните нива при пациента. По време на лечението с вилдаглиптин/метформинов хидрохлорид, чернодробната функция трябва да се наблюдава на тримесечни интервали през първата година и периодично след това. Пациентите, при които се повишат стойностите на трансаминазите, трябва да бъдат проследени чрез повторна оценка на чернодробната функция за потвърждаване на данните и след това ИЧФ да се правят често, докато отклоненията се върнат към нормалните стойности. Ако покачането на АСАТ или АЛАТ >3 пъти ГГН, персистира, се препоръчва преустановяване на лечението с вилдаглиптин/метформинов хидрохлорид. Пациентите, които развият иктер или други признаци, предполагащи нарушена чернодробна функция, трябва да прекратят лечението си с вилдаглиптин/метформинов хидрохлорид.

След прекратяване на лечението с Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord и нормализиране на ИЧФ, лечението с Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord не трябва да се започва отново.

Нарушения на кожата

Кожни лезии, включително поява на мехури и улцерации по крайниците на маймуни се съобщават при приложение на вилдаглиптин в неклинични проучвания за токсичност (вж. точка 5.3). Въпреки че в клиничните проучвания не се наблюдава поява на кожни лезии с повишена честота, опитът при пациенти с кожни усложнения на диабета е ограничен. Освен това има постмаркетингови съобщения за булозни и ексфолиативни кожни лезии. Ето защо, като част от рутинните грижи при пациентите с диабет, се препоръчва проследяване за нарушения на кожата, като поява на мехури или улцерации.

Остър панкреатит

Употребата на вилдаглиптин е свързана с риск от развитие на остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерния симптом на остър панкреатит.

Ако се подозира наличие на панкреатит, приемът на вилдаглиптин трябва да се преустанови, ако се потвърди наличие на остър панкреатит, лечението с вилдаглиптин не трябва да се подновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за прекаран остър панкреатит.

Хипогликемия

Известно е, че сулфонилуриите може да предизвикат хипогликемия. Пациентите, приемащи вилдаглиптин в комбинация със сулфонилурейно производно, могат да бъдат изложени на риск от възникване на хипогликемия. Поради тази причина, може да се обмисли прилагането на по-ниска доза на сулфонилурейното производно, за да се намали риска от възникване на хипогликемия.

Операция

Метформин трябва да се спре по време на операция под обща, спинална или епидурална анестезия. Лечението може да бъде възобновено не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяването на храненето през уста, и при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействия с Вилдаглиптин/Метформин хидрохлорид Accord. Следните данни отразяват информацията, налична за отделните активни вещества.

Вилдаглиптин

Вилдаглиптин има нисък потенциал за взаимодействия при едновременното му приложение с други лекарствени продукти. Тъй като вилдаглиптин не е субстрат на ензима цитохром Р (СУР) 450 и не инхибира, и не индуцира ензимите СУР 450, няма вероятност за взаимодействие с активни вещества, които са субстрати, инхибитори или индуктори на тези ензими.

Резултатите от клинични проучвания, проведени с пероралните антидиабетни продукти пиоглитазон, метформин и глибурид, в комбинация с вилдаглиптин, не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия в целевата популация.

Проучвания за лекарствените взаимодействия с дигоксин (субстрат на Р-гликопротеин) и варфарин (субстрат на СУР2С9) при здрави индивиди не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия след едновременно приложение с вилдаглиптин.

Проучвания за лекарствени взаимодействия при здрави индивиди са проведени с амлодипин, рамиприл, валсартан и симвастатин. При тези проучвания, след едновременно приложение с вилдаглиптин, не се наблюдават клинично значими фармакокинетични взаимодействия. Това обаче, не е установено за целевата популация.

Комбинация с АСЕ инхибитори

Възможен е повишен риск от развитие на ангиоедем при пациенти със съпътстващ прием на АСЕ инхибитори (вж. точка 4.8).

Както и при другите перорални антидиабетни продукти, хипогликемичния ефект на вилдаглиптин може да бъде намален от определени активни вещества, включващи тиазиди, кортикостероиди, тироидни препарати и симпатомиметици.

Метформин

Комбинации, които не се препоръчват

Алкохол

Алкохолната интоксикация се свързва с повишен риск от лактатна ацидоза, особено в случаи на гладуване, недोхранване или чернодробна недостатъчност.

Йодирани контрастни вещества

Задължително е метформин да не се приема преди или по време на процедурата за образна диагностика и приемът не трябва да се възобновява поне 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна (вж. точки 4.2 и 4.4).

Комбинации, които изискват предпазни мерки при употреба

Някои лекарствени продукти могат да се отразят неблагоприятно на бъбречната функция, което може да увеличи риска от лактатна ацидоза, например НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа (СОХ) II, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, особено бримкови диуретици. При започването или употребата на такива продукти в комбинация с метформин е необходимо внимателно проследяване на бъбречната функция.

Глюкокортикоидите, бета-2-агонистите и диуретиците имат присъща хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде информиран за това и трябва да се извършва по-често проследяване на кръвната захар, особено в началото на лечението. Ако е необходимо, дозата на

Вилдаглиптин/Метформин хидрохлорид Accord може да бъде коригирана по време на съпътстващото лечение и след преустановяването му.

Инхибиторите на ангиотензин конвертирация ензим (АСЕ) могат да понижат нивото на кръвната захар. Ако е необходимо, дозата на антихипергликемичния лекарствен продукт трябва да бъде коригирана по време и при преустановяване на лечението с друг лекарствен продукт.

Съпътстващата употреба на лекарствени продукти, които влияят на общите бъбречни тубулни транспортни системи, участващи в бъбречното елиминиране на метформин (напр., инхибитори на транспортера на органични катиони-2 [ОСТ2]/транспортера за екструзия на множество лекарства и токсини [multidrug and toxin extrusion, MATE], като ранолазин, вандетаниб, долутегравир и циметидин), може да повиши системната експозиция на метформин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на Вилдаглиптин/Метформин хидрохлорид Accord при бременни жени. За вилдаглиптин експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози. За метформин, проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност. Експерименталните проучвания при животни проведени с вилдаглиптин и метформин не са показали доказателства за тератогенност, но са показали фетотоксични ефекти при токсични за майката дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Вилдаглиптин/Метформин хидрохлорид Accord не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене

Проучванията при животни показват екскреция както на метформин, така и на вилдаглиптин в млякото. Не е известно дали вилдаглиптин се екскретира в кърмата, но метформин се екскретира в кърмата в малки количества. Поради потенциалния риск от хипогликемия на новороденото, свързана и с метформин и с липсата на данни за вилдаглиптин при хора, Вилдаглиптин/Метформин хидрохлорид Accord не трябва да се използва по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта на Вилдаглиптин/Метформин хидрохлорид Accord върху фертилитета при хора (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които получават замаяване като нежелана реакция, трябва да избягват да шофират и да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Данни за безопасност са получени от общо 6 197 пациенти с експозиция на вилдаглиптин/метформин в рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания. От тях 3 698 пациенти получават вилдаглиптин/метформин, а 2 499 пациенти получават плацебо/метформин.

Няма проведени клинични проучвания за лечение с Вилдаглиптин/Метформин хидрохлорид Accord. Установено е обаче, че биоеквивалентността на Вилдаглиптин/Метформин

хидрохлорид Accord е както на едновременно приложени вилдаглиптин и метформин (вж. точка 5.2).

По-голямата част от нежеланите реакции са леки и преходни, и не изискват преустановяване на лечението. Не е установена връзка между нежеланите реакции и възрастта, етническата принадлежност, продължителността на експозицията или дневната доза. Употребата на вилдаглиптин се свързва с риск от развитие на панкреатит. Съобщава се за възникване на лактатна ацидоза след употребата на метформин, особено при пациенти със съществуващо бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции съобщавани при пациенти, които получават вилдаглиптин в двойнослепи клинични изпитвания като монотерапия и допълващо лечение, са изброени по-долу по системно-органна класификация и абсолютна честота. По честота се дефинират като много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при пациенти, които получават вилдаглиптин и метформин (като монокомпоненти или като фиксирана дозова комбинация) или в комбинация с други антидиабетни лечения в клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит

Системо-органен клас – нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфестации	
Инфекция на горните дихателни пътища	Чести
Назофарингит	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	
Хипогликемия	Нечести
Загуба на апетит	Нечести
Намалена абсорбция на витамин В ₁₂ и лактатна ацидоза	Много редки*
Нарушения на нервната система	
Замаяност	Чести
Главоболие	Чести
Тремор	Чести
Метален вкус	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	
Повръщане	
Диария	Чести
Гадене	Чести
Гастрофарингеална рефлуксна болест	Чести
Флатуленция	Чести
Запек	Чести
Коремна болка, включително в горната част на корема	Чести
Панкреатит	Нечести
Хепатобилиарни нарушения	
Хепатит	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Хиперхидроза	Чести
Пруритус	Чести
Обрив	Чести
Дерматит	Чести
Еритем	Нечести
Уртикария	Нечести

Ексфолиативни и булозни кожни лезии, включително булозен пемфигоид	С неизвестна честота [†]
Кожен васкулит	С неизвестна честота [†]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Артралгия	Чести
Миалгия	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Астения	Чести
Умора	Нечести
Втрисане	Нечести
Периферен оток	Нечести
Изследвания	
Отклонения в чернодробните функционални показатели	Нечести
* Нежелани реакции, съобщени при пациенти, които получават метформин като монотерапия и не са наблюдавани при пациенти, които получават вилдаглиптин+метформин като фиксирана дозова комбинация. За допълнителна информация, вижте кратката характеристика на продукта за метформин	
† Въз основа на постмаркетинговия опит.	

Описание на избрани нежелани реакции

Вилдаглиптин

Чернодробно увреждане

Има съобщения за редки случаи на нарушена чернодробна функция (включително хепатит) след прием на вилдаглиптин. В тези случаи пациентите като цяло са без симптоми, без клинични последици и чернодробната функция се възвръща до нормална след прекратяване на лечението. В данните от контролирани изпитвания като монотерапия и като допълваща терапия с продължителност до 24 седмици, честотата на повишаване на АЛАТ или АСАТ ≥ 3 пъти ГГН (класифицирана като наличие при най-малко 2 последователни измервания или при финалната on-treatment визита) е 0,2%, 0,3% и 0,2% съответно за вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно, вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно и всички сравнителни продукти. Тези повишавания на трансаминазите като цяло са безсимптомни, непрогресиращи по характер и не са свързани с холестаза или жълтеница.

Ангиоедем

При лечение с вилдаглиптин се съобщава за редки случаи на ангиоедем с честота сходна с тази на контролите. По-голямата част от случаите са съобщени, когато вилдаглиптин е прилаган в комбинация с АСЕ инхибитор. По-голямата част от събитията са леки по тежест и отзвучават при продължаване на лечението с вилдаглиптин.

Хипогликемия

В сравнителни, контролирани проучвания на монотерапия, хипогликемията е нечеста при използване на вилдаглиптин (0,4%) като монотерапия спрямо активен сравнителен продукт или плацебо (0,2%). Няма съобщения за тежки или сериозни събития на хипогликемия. При употреба като допълваща терапия към метформин, хипогликемия възниква при 1% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 0,4% от пациентите на плацебо. При добавяне на пиоглитазон, хипогликемия възниква при 0,6% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 1,9% от пациентите, лекувани с плацебо. При добавяне на сулфониурейно производно, хипогликемия възниква при 1,2% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 0,6% от пациентите на плацебо. При добавяне на сулфониурейно производно и метформин, хипогликемия възниква при 5,1% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 1,9% от пациентите на плацебо. При пациенти, приемащи вилдаглиптин в комбинация с инсулин, честотата на възникване на хипогликемия е 14% за вилдаглиптин и 16% за плацебо.

Метформин

Намалена абсорбция на витамин B₁₂

Намаление на абсорбцията на витамин В₁₂ с понижаване на серумните нива се наблюдава много рядко при пациенти, които са лекувани с метформин за дълъг период от време. Препоръчва се да се има предвид подобна етиология, ако при пациент е налична мегалобластна анемия.

Чернодробна функция

Съобщава се за изолирани случаи на отклонения в стойностите на чернодробните функционални показатели или хепатит, които отшумяват след прекратяване приема на метформин.

Стомашно-чревни нарушения

Стомашно-чревните нежелани реакции възникват най-често при започване на лечението и отзвучават спонтанно в повечето случаи. За да бъдат предотвратени се препоръчва дневната доза метформин да се раздели в два приема по време на, или след хранене. Бавното увеличаване на дозата може също да подобри стомашно-чревната поносимост.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма данни свързани с предозиране с Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord.

Вилдаглиптин

Информацията по отношение на предозиране с вилдаглиптин е ограничена.

Симптоми

Информацията за вероятните симптоми на предозиране с вилдаглиптин е получена от проучване за поносимост на увеличаваща се доза при здрави индивиди, на които е прилаган вилдаглиптин за 10 дни. При доза от 400 mg е имало три случая на мускулни болки и отделни случаи на леки и преходни парестезии, висока температура, отоци и преходно повишаване на нивото на липазата. При доза от 600 mg едно лице е получило оток на стъпалата и ръцете, и повишаване на нивата на креатинфосфокиназата (КФК), АСАТ, С-реактивния протеин (CRP) и миоглобина. Три други лица са получили отоци по ходилата, в два от случаите с парестезии. Всички симптоми и отклонения в лабораторните показатели отзвучават без лечение след преустановяване приема на изследвания лекарствения продукт.

Метформин

Предозиране с висока доза метформин (или при съпътстващ риск от лактатна ацидоза) може да доведе до лактатна ацидоза, която представлява спешно състояние и трябва да се лекува в болница.

Лечение

Най-ефективният метод за отстраняване на метформин е хемодиализата. Вилдаглиптин, обаче, не може да бъде отстранен чрез хемодиализа, но основният му метаболит след хидролиза (LAY 151) може да се диализира. Препоръчва се поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, комбинация от перорални, понижаващи кръвната захар лекарства, АТС код: A10BD08

Механизъм на действие

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord комбинира две антихипергликемични средства с взаимно допълващи се механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: вилдаглиптин, представител на класа лекарствени продукти стимулиращи клетките в островите на панкреаса и метформинов хидрохлорид, представител на класа на бигванидите.

Вилдаглиптин, който спада към класа лекарствени продукти стимулиращи островните клетки в панкреаса, е мощен и селективен инхибитор на дипептидил пептидаза-4 (DPP-4). Метформин действа основно чрез намаляване на ендогенното образуване на глюкоза в черния дроб.

Фармакодинамични ефекти

Вилдаглиптин

Вилдаглиптин действа основно чрез инхибиране на DPP-4, ензимът отговорен за разграждането на инкретиновите хормони GLP-1 (глюкагон подобен пептид-1) и GIP (глюкозо-зависим инсулинотропен полипептид).

Приложението на вилдаглиптин води до бързо и пълно инхибиране на активността на DPP-4, в резултат на което се повишават ендогенните нива на инкретиновите хормони GLP-1 и GIP, както на гладно така и след нахранване.

Посредством повишаване на ендогенните нива на тези инкретинови хормони, вилдаглиптин повишава чувствителността на бета клетките към кръвната захар, което води до подобряване на глюкозо-зависимата инсулинова секреция. Лечението с вилдаглиптин 50-100 mg дневно при пациенти с диабет тип 2 значимо подобрява показателите за бета-клетъчната функция, които включват НОМА-β (Homeostasis Model Assessment –β), съотношението проинсулин спрямо инсулин и измерването на реактивността на бета клетките при теста за толерантност при често даване на храна. При лица, които нямат диабет (нормогликемия), вилдаглиптин не стимулира секрецията на инсулин и не намалява нивото на кръвната захар.

Чрез повишаване на ендогенното ниво на GLP-1, вилдаглиптин повишава чувствителността на алфа клетките към кръвната захар, което води до по-адекватна на кръвната захар секреция на глюкагон.

Повишаването на инкретиновите хормони в условията на хипергликемия води до засилено увеличаване на съотношението инсулин/глюкагон и намаляване продукцията на глюкоза от черния дроб, както на гладно, така и след нахранване, с което се намалява гликемията.

Известният ефект, че повишеното ниво на GLP-1 забавя стомашното изпразване не се наблюдава при лечение с вилдаглиптин.

Метформин

Метформин е биганид с антихипергликемичен ефект, който намалява стойностите на глюкоза в плазмата, както на гладно така и след нахранване. Той не стимулира секрецията на инсулин и поради това не води до хипогликемия или увеличаване на телесното тегло.

Метформин може да оказва своя глюкозо-понижаващ ефект посредством три механизма:

- посредством намаляване на образуването на глюкоза в черния дроб чрез инхибиране на

- глюконеогенезата и гликогенолизата;
 - в мускулите посредством умерено изразено увеличаване на инсулиновата чувствителност, подобрявайки периферното поемане и усвояване на глюкозата;
 - посредством забавяне на абсорбцията на глюкозата в червата.
- Метформин стимулира вътреклетъчния синтез на гликоген, посредством повлияване на гликоген синтазата и повишава транспортния капацитет на специфични типове мембранни глюкозни транспортери (GLUT-1 и GLUT-4).

При хора, независимо от влиянието си върху гликемията, метформин има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. В средно- и дългосрочни клинични проучвания, при прием на терапевтични дози е показано, че: метформин понижава серумните нива на общия холестерол, LDL- холестерола и триглицеридите.

Проспективното, рандомизирано проучване UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) установява дългосрочните ползи от интензивния контрол на кръвната захар при пациенти с диабет тип 2. Анализът на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспех от лечение само с диета показват:

- значимо намаляване на абсолютния риск от всяко свързано с диабета усложнение в групата на метформин (29,8 събития/1 000 пациент-години) спрямо пациентите оставени само на диета (43,3 събития/1 000 пациент-години), $p=0,0023$ и спрямо групите на комбинирана терапия със сулфонилурейни продукти и на монотерапия с инсулин (40,1 събития/1 000 пациент-години), $p=0,0034$;
- значимо намаляване на абсолютния риск от свързана с диабета смъртност: метформин 7,5 събития/1 000 пациент-години, само на диета 12,7 събития/1 000 пациент-години, $p=0,017$;
- значимо намаляване на абсолютния риск от обща смъртност: метформин 13,5 събития/1 000 пациент-години спрямо само на диета 20,6 събития/1 000 пациент-години ($p=0,011$) и спрямо групите на комбинирана терапия със сулфонилурейни продукти и на монотерапия с инсулин 18,9 събития/1 000 пациент-години ($p=0,021$);
- значимо намаляване на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: метформин 11 събития/1 000 пациент-години, само на диета 18 събития/1 000 пациент-години ($p=0,01$).

Клинична ефикасност и безопасност

Прибавянето на вилдаглиптин към лечението на пациенти, чийто гликемичен контрол не е задоволителен въпреки монотерапията с метформин, след 6-месечно лечение води до допълнително статистически значимо средно понижаване на стойностите на HbA_{1c} в сравнение с плацебо (разлики между групите от -0,7% до -1,1%, съответно, за вилдаглиптин 50 mg и 100 mg). Процентът на пациентите, които постигат понижаване на стойностите на HbA_{1c} с $\geq 0,7\%$ спрямо изходните е статистически значимо по-висок в двете групи на вилдаглиптин плюс метформин (съответно 46% и 60%) спрямо групата на метформин плюс плацебо (20%).

В 24-седмично клинично изпитване, вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с пиоглитазон (30 mg веднъж дневно) при пациенти, при които не е постигнат адекватен гликемичен контрол с метформин (средна дневна доза: 2020 mg). Средното понижаване на нивата на HbA_{1c} , при среден изходен HbA_{1c} от 8,4%, е -0,9% при добавяне на вилдаглиптин към метформин и -1,0% при добавяне на пиоглитазон към метформин. Средното повишаване на телесното тегло, наблюдавано при пациентите, приемащи пиоглитазон в допълнение към метформин е +1,9 kg, спрямо +0,3 kg при пациентите, приемащи вилдаглиптин в допълнение към метформин.

В клинично изпитване с 2-годишна продължителност вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с глимепирид (до 6 mg/ден - средна доза през 2-те години: 4,6 mg) след добавяне към терапията на пациенти, лекувани с метформин (средна дневна доза: 1894 mg). След 1 година средното понижаване на нивата на HbA_{1c} е -0,4% при добавяне на вилдаглиптин към метформин и -0,5% при добавяне на глимепирид към метформин, при среден изходен HbA_{1c} от 7,3%.

Промяната в телесното тегло при вилдаглиптин е $-0,2$ kg спрямо $+1,6$ kg при глимепирид. Честотата на случаите на хипогликемия е сигнификантно по-ниска в групата на вилдаглиптин (1,7%) в сравнение с групата на глимепирид (16,2%). В крайната точка на проучването (след 2 години) стойностите на HbA_{1c} са подобни на изходните стойности в двете терапевтични групи, а различията по отношение на промяната в телесното тегло и случаите на хипогликемия се запазват.

В 52-седмично изпитване вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с гликлазид (средна дневна доза: 229,5 mg/ден) след добавяне към терапията на пациенти, непостижали контрол с метформин (изходна доза на метформин 1928 mg/ден). След 1 година средното понижаване на HbA_{1c} е $-0,81\%$ при добавяне на вилдаглиптин към метформин (при среден изходен HbA_{1c} 8,4%) и $-0,85\%$ при добавяне на гликлазид към метформин (при среден изходен HbA_{1c} 8,5%); показана е статистически значима не по-малка ефикасност (95% CI $-0,11 - 0,20$). Промяната в телесното тегло е $+0,1$ kg при вилдаглиптин спрямо $+1,4$ kg при гликлазид.

В 24-седмично клинично изпитване е оценена ефикасността на фиксираната дозова комбинация от вилдаглиптин и метформин (постепенно титрирана до доза от 50 mg/500mg два пъти дневно или 50 mg/1000 mg два пъти дневно), приложена като първоначална терапия при пациенти, неприемали преди това други лекарства. Комбинацията вилдаглиптин/метформин 50 mg/1000 mg, приложена два пъти дневно, понижава HbA_{1c} с $-1,82\%$, вилдаглиптин/метформин 50 mg/500 mg, приложена два пъти дневно, с $-1,61\%$, метформин 1000 mg, приложен два пъти дневно, с $-1,36\%$, а вилдаглиптин 50 mg, приложен два пъти дневно, с $-1,09$ при изходен HbA_{1c} 8,6%. Понижението на HbA_{1c} , наблюдавано при пациенти с изходен $HbA_{1c} \geq 10,0\%$, е по-голямо.

24-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано изпитване е проведено при 318 пациенти, за да се оцени ефикасността и безопасността на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) в комбинация с метформин (≥ 1500 mg дневно) и глимепирид (≥ 4 mg дневно). Вилдаглиптин в комбинация с метформин и глимепирид сигнификантно понижава HbA_{1c} спрямо плацебо. Коригираната спрямо плацебо разлика в средното понижаване на HbA_{1c} спрямо изходната стойност от 8,8% е $-0,76\%$.

Проведено е петгодишно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо проучване (VERIFY) при пациенти със захарен диабет тип 2, за да се оцени ефектът на ранно лечение с комбинацията вилдаглиптин и метформин (N=998) спрямо стандартна първоначална монотерапия с метформин, последвана от комбинация с вилдаглиптин (група на последователно лечение) (N=1003) при новодиагностицирани пациенти със захарен диабет тип 2. Схемата с комбинацията на вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно плюс метформин води до статистически и клинично значимо относително намаляване на риска "време до потвърден неуспех на първоначалното лечение" (стойност на $HbA_{1c} \geq 7\%$), спрямо монотерапия с метформин при нелекувани до момента пациенти със захарен диабет тип 2 през 5-годишната продължителност на проучването (HR [95%CI]: 0,51 [0,45, 0,58]; $p < 0,001$). Честотата на неуспех на първоначалното лечение (стойност на $HbA_{1c} \geq 7\%$) е 429 (43,6%) пациенти в групата на лечение с комбинацията и 614 (62,1%) пациенти в групата на последователно лечение.

24-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано изпитване е проведено при 449 пациенти, за да се оцени ефикасността и безопасността на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) в комбинация с постоянна доза базален или смесен инсулин (средна дневна доза от 41 единици), със съпътстващ прием на метформин (N=276) или без съпътстващ прием на метформин (N=173). Вилдаглиптин в комбинация с инсулин сигнификантно понижава HbA_{1c} спрямо плацебо. В общата популация коригираната спрямо плацебо разлика в средното понижаване на HbA_{1c} при средна изходната стойност на HbA_{1c} 8,8%, е $-0,72\%$. В подгрупите, лекувани с инсулин, със или без съпътстващ прием на метформин, коригираното спрямо плацебо средно понижаване на HbA_{1c} е съответно $-0,63\%$ и $-0,84\%$. Честотата на хипогликемия в общата популация е 8,4% и 7,2%, съответно в групите на вилдаглиптин и плацебо. При пациентите, приемащи вилдаглиптин, не се наблюдава повишаване на теглото ($+0,2$ kg), докато при приемащите плацебо се наблюдава понижаване на теглото ($-0,7$ kg).

В друго 24-седмично проучване при пациенти с по-напреднал захарен диабет тип 2, при които не е постигнат адекватен контрол с лечението с инсулин (кратко и бързодействащ, средна инсулинова доза от 80 IU/дневно), средното понижаване на HbA_{1c} при добавяне на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) към инсулина е статистически значимо по-голямо, отколкото при комбинацията плацебо плюс инсулин (0,5% спрямо 0,2%). Честотата на хипогликемия е по-ниска в групата на вилдаглиптин, отколкото в плацебо групата (22,9% спрямо 29,6%).

Сърдечносъдов риск

Мета анализ на независимо и предварително определените сърдечносъдови нежелани събития от 37 фаза III и IV клинични изпитвания при монотерапия и комбинирана терапия, с продължителност над 2 години (средна експозиция 50 седмици за вилдаглиптин и 49 седмици за сравнителните продукти), показва, че лечението с вилдаглиптин не е свързано с повишаване на сърдечносъдовия риск спрямо сравнителните продукти. Съставната крайна точка на предварително определените големи сърдечносъдови събития (major adverse cardiovascular events – MACE), включително миокарден инфаркт, инсулт или смърт поради сърдечносъдова причина, е подобна при вилдаглиптин спрямо комбинирани активни и плацебо сравнителни продукти [Относителен риск по Mantel–Haenszel (M-H RR) 0,82 (95% CI 0,61-1,11)]. MACE настъпва при 83 от 9 599 (0,86%) пациенти, лекувани с вилдаглиптин и при 85 от 7 102 (1,20%) пациенти, лекувани със сравнителен продукт. Оценката на всеки отделен компонент на MACE не показва повишен риск (подобен M-H RR). Събития с потвърдена сърдечна недостатъчност (CH), дефинирана като CH, изискваща хоспитализация, или новопоявила се CH, се съобщават при 41 (0,43%) от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 32 (0,45%) от пациентите, лекувани със сравнителен продукт M-H RR 1,08 (95 CI 0,68-1,70).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с вилдаглиптин в комбинация с метформин във всички подгрупи на педиатричната популация със захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord

Абсорбция

Доказана е биоеквивалентност на Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord при три различни дозировки (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg и 50 mg/1 000 mg) спрямо комбинация от отделни таблетки вилдаглиптин и метформинов хидрохлорид в съответстващите дози.

Храната не повлиява степента и скоростта на абсорбция на вилдаглиптин от Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord. Скоростта и степента на абсорбция на метформин от Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord 50 mg/1 000 mg са намалени, когато се прилага едновременно с храна, което се отразява в понижаване на C_{max} с 26%, AUC с 7% и забавяне на достигането на T_{max} (2,0 до 4,0 часа).

Последващото изложение отразява фармакокинетичните свойства на отделните активни вещества в Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord.

Вилдаглиптин

Абсорбция

След перорално приложение на гладно вилдаглиптин се абсорбира бързо с пикова плазмена концентрация наблюдавана на 1,7 час. Храната слабо забавя времето за достигане на пиковата плазмена концентрация до 2,5 часа, но не повлиява общата експозиция (AUC). Приложението

на вилдаглиптин с храна води до понижаване на C_{max} (19%) спрямо приложение на гладно. Степента на промяна, обаче, не е клинично значима, така че вилдаглиптин може да се прилага със или без храна. Абсолютната бионаличност е 85%.

Разпределение

Свързването на вилдаглиптин с плазмените протеини е слабо (9,3%) и вилдаглиптин се разпределя поравно между плазмата и червените кръвни клетки. Средния обем на разпределение на вилдаглиптин в стационарно състояние след интравенозно приложение (V_{ss}) е 71 литра, което предполага екстраваскуларно разпределение.

Биотрансформация

Метаболизмът е основният път на елиминиране на вилдаглиптин при хора, което се отнася за 69% от дозата. Основният метаболит (LAY 151) е фармакологично неактивен и е продукт на хидролизата на циано групата, съставлява 57% от дозата, последван от продукт на amidна хидролиза (4% от дозата). DPP-4 допринася частично за хидролизата на вилдаглиптин, което се основава на *in vivo* проучване, в което са използвани плъхове с дефицит на DPP-4. Вилдаглиптин не се метаболизира от CYP 450 ензимите до степен, която може да бъде определена. Следователно, не се очаква метаболитният клирънс на вилдаглиптин да се повлияе от едновременното приложение с CYP 450 инхибитори и/или индуктори. *In vitro* проучванията показват, че вилдаглиптин не инхибира/индуцира ензимите CYP 450. Ето защо, няма вероятност вилдаглиптин да повлиява метаболитния клирънс на едновременно прилаганите лекарства, метаболизирани от CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 или CYP 3A4/5.

Елиминиране

След перорално приложение на [^{14}C] вилдаглиптин, приблизително 85% от дозата се екскретира в урината и 15% от дозата се открива във фецеса. Бъбречната екскреция на непроменен вилдаглиптин съставлява 23% от дозата след перорално приложение. След интравенозно приложение на здрави индивиди, общият плазмен и бъбречен клирънс на вилдаглиптин е, съответно, 41 и 13 л/час. Средният елиминационен полуживот след интравенозно приложение е приблизително 2 часа. Елиминационният полуживот след перорално приложение е приблизително 3 часа.

Линейност/нелинейност

C_{max} на вилдаглиптин и площта под кривата плазмена концентрация спрямо време (AUC) се повишават по приблизително доза-пропорционален начин в рамките на терапевтичния дозов интервал.

Характеристики при пациентите

Пол: Не се наблюдават клинично значими разлики във фармакокинетиката на вилдаглиптин при здрави мъже и жени в широк диапазон на възраст и индекс на телесна маса (ИТМ). Инхибирането на DPP-4 от вилдаглиптин не се повлиява от пола.

Възраст: При здрави индивиди в старческа възраст (≥ 70 години), общата експозиция на вилдаглиптин (100 mg веднъж дневно) се увеличава с 32%, с 18% повишаване на пиковата плазмена концентрация в сравнение със здрави млади индивиди (18-40 години). Счита се, обаче, че тези промени не са клинично значими. Инхибирането на DPP-4 от вилдаглиптин не се повлиява от възрастта.

Чернодробно увреждане: При пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане (Child-Plugh A-C) няма клинично значими промени (максимум ~30%) при експозицията на вилдаглиптин.

Бъбречно увреждане: При индивиди с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане системната експозиция на вилдаглиптин се увеличава (C_{max} 8-66%; AUC 32-134%) и тоталния телесен клирънс намалява в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция.

Етническа група: Ограничените данни предполагат, че етническата принадлежност не оказва голямо влияние върху фармакокинетиката на вилдаглиптин.

Метформин

Абсорбция

След перорален прием на метформин, максималната плазмена концентрация (C_{max}) се достига след около 2,5 часа. Абсолютната бионаличност на таблетка метформин от 500 mg при здрави индивиди е приблизително 50-60%. След перорален прием, неабсорбираната част, която се установява във фецеса е 20-30%.

След перорално приложение абсорбцията на метформин е насищаща и непълна. Приема се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин не е линейна. При обичайните дози на метформин и схеми на приложение, стационарна плазмена концентрация се достига в рамките на 24-48 часа и общо взето е под 1 $\mu\text{g/ml}$. При контролирани клинични проучвания максималните плазмени нива на метформин (C_{max}) не надвишават 4 $\mu\text{g/ml}$, дори при максимални дози.

Храната слабо забавя и намалява степента на абсорбция на метформин. След приложение на доза от 850 mg пиковата плазмена концентрация е с 40% по-ниска, AUC е намалена с 25% и времето за достигане на пикова плазмена концентрация е удължено с 35 минути. Не е ясна клиничната значимост на това намаление.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформин се разпределя в еритроцитите. Средният обем на разпределение (V_d) варира между 63 и 276 литра.

Биотрансформация

Метформин се екскретира непроменен в урината. При хора не се установяват метаболити.

Елиминиране

Метформин се елиминира чрез бъбречна екскреция. Бъбречният клирънс на метформин е $> 400 \text{ ml/min}$, което показва, че метформин се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорален прием, привидния терминален елиминационен полуживот е приблизително 6,5 часа. При увредена бъбречна функция, бъбречният клирънс е намален пропорционално на креатининовия клирънс и поради това елиминационният полуживот е удължен, което води до повишаване ниво на метформин в плазмата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При животни са проведени експериментални проучвания с продължителност до 13 седмици с комбинацията от веществата, съдържащи се в вилдаглиптин/метформинов хидрохлорид. Не се установяват нови прояви на токсичност с тази комбинация. Следващите данни са установени в проучвания проведени с вилдаглиптин и метформин поотделно.

Вилдаглиптин

При кучета се наблюдава удължаване на интракардиалното провеждане при доза, при която няма ефект, от 15 mg/kg (7-пъти над експозицията при хора въз основа на C_{max}).

Кумулиране на пенести алвеоларни макрофаги в белите дробове се наблюдава при плъхове и мишки. Дозата, при която не се наблюдава подобен ефект при плъхове е 25 mg/kg (5-пъти над експозицията при хора въз основа на AUC) и 750 mg/kg при мишки (142-пъти над експозицията при хора).

Стомашно-чревните симптоми, особено меки изпражнения, изпражнения със слуз, диария и при по-високи дози кръв в изпражненията, са наблюдавани при кучета. Ниво, при което не се

наблюдава ефект не е установено.

Вилдаглиптин не е мутагенен при конвенционалните *in vitro* и *in vivo* изследвания за генотоксичност.

Проучване за фертилитет и ранно ембрионално развитие при плъхове не дава данни за нарушения във фертилитета, репродукцията или ранното ембрионално развитие в резултат на лечението с вилдаглиптин. Ембрио-феталната токсичност е оценявана при плъхове и зайци. Повишена честота на вълнообразни ребра се наблюдава при плъхове във връзка с намалени параметри на телесното тегло на майчиния организъм с доза, при която няма ефект, от 75 mg/kg (10-пъти над експозицията при хора). При зайци, намалено телесно тегло и промени на скелета, показателни за забавяне в развитието, са отбелязани само при наличието на тежка токсичност за майчиния организъм с доза, при която няма ефект, 50 mg/kg (9 пъти над експозицията при хора). При плъхове е проведено пре- и постнатално проучване за развитие. Находки се наблюдават само във връзка с токсичност при майчиния организъм при ≥ 150 mg/kg и включват преходно намаляване на телесното тегло и намалена двигателна активност в F1 поколението.

Двугодишно проучване за карциногенност е проведено при плъхове при перорални дози до 900 mg/kg (приблизително 200 пъти експозицията при хора при максимално препоръчваната доза). Не се наблюдава повишаване на честотата на туморите, които биха могли да се отнесат към вилдаглиптин. Друго двугодишно проучване за карциногенност е проведено при мишки с перорални дози до 1 000 mg/kg. Повишената честота на аденокарцином на гърдата и хемангиосарком се наблюдава при доза, при която няма ефект, съответно, от 500 mg/kg (59 пъти експозицията при хора) и 100 mg/kg (16 пъти експозицията при хора). Счита се, че повишената честота на тези тумори при мишки не представлява значим риск за хората, въз основа на липсата на генотоксичност на вилдаглиптин и основния му метаболит, появата на туморите само при един вид и високите съотношения на системна експозиция, при която са наблюдавани туморите.

В 13-седмично проучване за токсичност при маймуни макаци, кожни лезии са отбелязани при дози ≥ 5 mg/kg/ден. Те се локализират винаги по крайниците (ръцете, ходилата, ушите и опашката). При 5 mg/kg/ден (приблизителен еквивалент на AUC експозицията при хора при доза 100 mg), са наблюдавани само мехури. Те са обратими независимо от това, че лечението е продължено и не са свързани с хистопатологични аномалии. Напукана кожа, лющеща се кожа, струпей и рани на опашката с корелиращи хистопатологични промени са наблюдавани при дози ≥ 20 mg/kg/ден (приблизително 3 пъти AUC експозицията при хора при доза 100 mg). Некротични лезии на опашката се наблюдават при ≥ 80 mg/kg/ден. Кожните лезии не са обратими при маймуни лекувани с 160 mg/kg/ден по време на 4-седмичния възстановителен период.

Метформин

Неклиничните данни за метформин не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно приложение, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Хидроксипропилцелулоза
Частично заместена хидроксипропилцелулоза
Микрокристална целулоза

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза 2910

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Макрогол 6000

Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от алуминий/алуминий. Опаковки по 30, 60 или 180 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковките могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1611/001-006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24 март 2022 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подобна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на

Европейската агенция по лекарствата

<http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord 50 mg/850 mg филмирани таблетки
вилдаглиптин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин и 850 mg метформинов хидрохлорид
(еквивалентни на 660 mg метформин).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
180 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА

**ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord 50 mg/850 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА (Три такива вътрешни опаковки ще бъдат опаковани в
групова външна опаковка от 180 таблетки)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord 50 mg/850 mg филмирани таблетки
вилдаглиптин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин и 850 mg метформинов хидрохлорид
(еквивалентни на 660 mg метформин).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Компонент на груповата опаковка. Индивидуалната опаковка не може да се продава поотделно.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord 50 mg/850 mg таблетки
вилдаглиптин/метформинов хидрохлорид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. Друго

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord 50 mg/1000 mg филмирани таблетки
вилдаглиптин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин и 1000 mg метформинов хидрохлорид
(еквивалентни на 780 mg метформин).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
180 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord 50 mg/1000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА (Три такива вътрешни опаковки ще бъдат опаковани в
групова външна опаковка от 180 таблетки)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord 50 mg/1000 mg филмирани таблетки
вилдаглиптин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин и 1000 mg метформинов хидрохлорид
(еквивалентни на 780 mg метформин).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Компонент на груповата опаковка. Индивидуалната опаковка не може да се продава поотделно.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord 50 mg/1000 mg таблетки
вилдаглиптин/метформинов хидрохлорид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord 50 mg/850 mg филмирани таблетки
Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord 50 mg/1000 mg филмирани таблетки
vildagliptin/metformin hydrochloride
(вилдаглиптин/метформинов хидрохлорид)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord
3. Как да приемате Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord и за какво се използва

Активните вещества в Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord, вилдаглиптин и метформинов хидрохлорид, принадлежат към група лекарства, наречени “перорални антидиабетни средства”.

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord се използва за лечение на възрастни пациенти с диабет тип 2. Този тип диабет също така е известен като инсулинонезависим захарен диабет. Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord се използва, когато диабетът не може да бъде контролиран само чрез диета и упражнения и/или с други лекарства, използвани за лечение на диабет (инсулин или сулфонилурея).

Диабет тип 2 се развива, ако организъмът не произвежда достатъчно инсулин или ако инсулинът, който организъмът произвежда, не действа така добре, както би трябвало. Може също така да се развие, ако организъмът произвежда прекалено много глюкагон.

Както инсулинът, така и глюкагонът се произвеждат в панкреаса. Инсулинът спомага за понижаване на нивото на захарта в кръвта, особено след нахранване. Глюкагонът отключва процеса на произвеждане на захар от черния дроб, което води до повишаване на нивото на кръвната захар.

Как действа Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord

Двете активни вещества вилдаглиптин и метформин спомагат за контрола на нивото на кръвната захар. Веществото вилдаглиптин действа така, че панкреасът да произвежда повече инсулин и по-малко глюкагон. Веществото метформин действа като подпомага организма да използва инсулина по по-добър начин. Установено е, че това лекарство понижава нивото на

кръвната захар, което може да помогне за предотвратяване на усложненията на диабета.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord

Не приемайте Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord

- ако сте алергични към вилдаглиптин, метформин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако мислите, че сте алергични към някоя от тях, говорете с Вашия лекар преди да приемете Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord;
- ако имате неконтролиран диабет, например с тежка хипергликемия (висока кръвна захар), гадене, повръщане, диария, бърза загуба на тегло, лактатна ацидоза (вижте „Риск от лактатна ацидоза“ по-долу) или кетоацидоза. Кетоацидозата е състояние, при което веществата, наречени „кетонни тела“, се натрупват в кръвта и това може да доведе до диабетна прекома. Симптомите включват болки в стомаха, учестено и дълбоко дишане, сънливост или необичаен плодов аромат на дъха Ви;
- ако наскоро сте преживели сърдечен удар или ако имате сърдечна недостатъчност или сериозни проблеми с кръвообращението или затруднения в дишането, което може да бъде признак на сърдечни проблеми;
- ако имате силно намалена бъбречна функция;
- ако имате тежка инфекция или сериозно обезводняване (загубили сте много вода от организма си);
- ако Ви предстои контрастно рентгеново изследване (специфичен вид рентгеново изследване, което включва инжектиране на багрило). Моля вижте също информацията относно това в раздел „Предупреждения и предпазни мерки“;
- ако имате проблеми с черния дроб;
- ако пиете прекалено много алкохол (независимо дали всеки ден или само от време на време);
- ако кърмите (вижте също „Бременност и кърмене“).

Предупреждения и предпазни мерки

Риск от лактатна ацидоза

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord може да причини много рядка, но много сериозна нежелана реакция, наречена лактатна ацидоза, особено ако бъбреците Ви не функционират правилно. Рискът от развитие на лактатна ацидоза се увеличава и при неконтролиран диабет, тежки инфекции, продължително гладуване или прием на алкохол, дехидратация (вижте още информация по-долу), чернодробни проблеми и всякакви състояния, при които част от тялото има намалено снабдяване с кислород (като остро протичаща тежка болест на сърцето).

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар за допълнителни указания.

Спрете приема на Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord за кратък период от време, ако имате заболяване, което може да бъде свързано с дехидратация (значителна загуба на телесни течности) като тежко повръщане, диария, треска, излагане на топлина или ако пиете по-малко течности от нормалното. Говорете с Вашия лекар за допълнителни указания.

Спрете приема на Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord и незабавно се свържете с лекар или най-близката болница, ако имате някои от симптомите на лактатна ацидоза, тъй като това състояние може да доведе до кома.

Симптомите на лактатна ацидоза включват:

- повръщане;
- болки в стомаха (коремни болки);
- мускулни спазми;

- общо усещане за неразположение, придружено с тежка умора;
- затруднено дишане;
- понижена телесна температура и пулс.

Лактатната ацидоза е състояние, изискващо спешна медицинска помощ, и трябва да се лекува в болница.

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord не замества инсулина. Поради тази причина Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord не трябва да се прилага за лечение на захарен диабет тип 1.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord, ако имате или сте имали заболяване на панкреаса.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord, ако приемате противодиабетно лекарство, известно като сулфониурейно лекарство. Вашият лекар може да поиска да намали дозата на сулфониурейното лекарство, когато я приемате едновременно с Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord, за да избегне риска от ниска кръвна захар (хипогликемия).

Ако сте приемали вилдаглиптин, но се е наложило да прекратите приема му поради чернодробно заболяване, не трябва да приемате това лекарство.

Диабетните кожни лезии са често усложнение на диабета. Препоръчва се да спазвате препоръките за грижи за кожата и краката, които сте получили от Вашия лекар или медицинска сестра. Също така се препоръчва да обръщате особено внимание на появата на нови мехури или рани, докато приемате Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord. В случай, че се появят такива, трябва незабавно да се консултирате с Вашия лекар.

Ако Ви се налага да претърпите сериозна операция, трябва задължително да спрете приема на Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord по време на и известно време след процедурата. Вашият лекар ще реши кога трябва да спрете и кога да възобновите лечението с Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord.

Ще Ви бъде направено изследване за определяне функцията на черния дроб, преди започване на лечение с Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord, на тримесечни интервали през първата година и периодично след това. Това е необходимо, за да може признаците на повишени чернодробни ензими да бъдат открити възможно най-скоро.

По време на лечението с Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord Вашият лекар ще проверява бъбречната Ви функция поне веднъж годишно или по-често, ако сте в старческа възраст и/или ако имате влошена бъбречна функция.

Вашият лекар редовно ще изследва кръвта и урината Ви, за да определя стойностите на захарта.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord

Ако трябва да Ви бъде поставена инжекция с контрастно средство, съдържащо йод, в кръвообращението, например в контекста на рентген или скенер, трябва да спрете приема на Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord преди или по време на инжекцията. Вашият лекар ще реши кога трябва да спрете и кога да възобновите лечението с Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Може да се наложи по-често да се изследва глюкозата в кръвта и функционирането на бъбреците или Вашият лекар може да коригира дозата на Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord. Изключително важно е да споменете следното:

- глюкокортикоиди, които основно се използват за лечение на възпаление;
- бета-2 агонисти, които основно се използват за лечение на дихателни заболявания;
- други лекарства, използвани за лечение на диабет;
- лекарства, които увеличават отделянето на урина (диуретици);
- лекарства, използвани за лечение на болка и възпаление (НСПВС и COX-2 инхибитори, като ибупрофен и целекоксиб);
- някои лекарства за лечение на високо кръвно налягане (АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти);
- някои лекарства, действащи на щитовидната жлеза;
- някои лекарства, действащи на нервната система;
- някои лекарства, използвани за лечение на стенокардия (напр., ранолазин);
- някои лекарства, използвани за лечение на ХИВ-инфекция (напр., долутегравир);
- някои лекарства, използвани за лечение на конкретен вид рак на щитовидната жлеза (медуларен карцином на щитовидната жлеза) (напр., вандетаниб);
- някои лекарства, използвани за лечение на киселини в стомаха и пептични язви (напр. циметидин).

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord с алкохол

Избягвайте прекомерната употреба на алкохол, докато приемате Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord, тъй като това може да увеличи риска от лактатна ацидоза (моля вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“).

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна, смятате че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможния риск от приема на Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord по време на бременност.
- Не приемайте Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord, ако сте бременна или кърмите (вижте също точка „Не приемайте Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord“).

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Ако чувствате замаяност по време на приема на Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord, не шофирайте и не работете с инструменти и машини.

3. Как да приемате Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord

Количеството Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord, което хората трябва да приемат, е различно и зависи от тяхното състояние. Вашият лекар ще Ви каже точно каква доза Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord да приемате.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една филмирана таблетка от 50 mg/850 mg или 50 mg/1000 mg, приета два пъти дневно.

Ако имате намалена бъбречна функция, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза.

Също така, ако приемате антидиабетно лекарство, известно като сулфониурейно производно, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза.

Вашият лекар може да Ви предпише това лекарство самостоятелно или с определени други лекарства, които понижават нивото на кръвната захар.

Кога и как да приемате Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord

- Погълнете таблетката цяла с чаша вода
- Вземайте едната таблетка сутрин и другата вечер по време на или веднага след хранене. Приемането на таблетката веднага след хранене ще намали риска от дразнене на стомаха.

Продължавайте да спазвате всички съвети по отношение на диетата, която е назначена от Вашия лекар. Особено ако сте на диета за контрол на телесното тегло при диабет, продължете да я спазвате, докато приемате Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord.

Ако сте приели повече от необходимата доза Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord

Ако сте приели прекалено много таблетки Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord, или ако някой друг приеме Вашите таблетки, **незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт**. Може да се нуждаете от медицински грижи. Вземете опаковката и тази листовка с Вас, ако е необходимо да посетите лекар или да отидете в болница.

Ако сте пропуснали да приемете Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord

Ако сте пропуснали да приемете таблетка, приемете я със следващото хранене, освен ако тогава не трябва да приемете следващата. Не вземайте двойна доза (две таблетки наведнъж), за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord

Продължете да приемате това лекарство толкова дълго, колкото е предписано от Вашия лекар, за да продължите да контролирате нивото на Вашата кръвна захар. Не спирайте приема на Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord, освен ако Вашият лекар не Ви каже. Ако имате въпроси относно това, колко дълго да приемате това лекарство, говорете с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва да **спрете приема на Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord и да се свържете с Вашия лекар незабавно**, в случай че получите следните нежелани реакции:

- **Лактатна ацидоза** (много рядка: може да засегне до 1 на 10 000 души): Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord може да доведе до много рядка (може да засегне до 1 потребител на 10 000), но много сериозна нежелана реакция, наречена лактатна ацидоза (вижте точка „Предупреждения и предпазни мерки“). Ако това се случи, трябва задължително да **спрете приема на Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord и незабавно да се свържете с лекар или най-близката болница**, тъй като лактатната ацидоза може да доведе до кома.
- **Ангиоедем** (рядка: може да засегне до 1 на 1 000 души): Симптомите включват подуване на лицето, езика или гърлото, затруднено преглъщане, затруднено дишане, внезапна поява на обрив или копривна треска, които може да сигнализират за реакция, известна като „ангиоедем“;
- **Чернодробно заболяване (хепатит)** (нечеста: може да засегне до 1 на 100 души): Симптомите включват пожълтяване на кожата и очите, гадене, загуба на апетит или

тъмно оцветяване на урината, които може да сигнализират за чернодробно заболяване (хепатит);

- Възпаление на панкреаса (панкреатит) (нечеста: може да засегне до 1 на 100 души): Симптомите включват силна и персистираща болка в корема (в областта на стомаха), която може да се разпространи към гърба, гадене и повръщане.

Други нежелани реакции

Някои пациенти получават следните нежелани реакции, докато приемат

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord:

- Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души): възпалено гърло, хрема, повишена температура, сърбящ обрив, прекомерно потене, болки в ставите, замаяност, главоболие, треперене, което не може да се контролира, запек, гадене, повръщане, диария, газове, киселини, болка във и около стомаха (коремна болка).
- Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души): умора, метален вкус, ниска кръвна захар, загуба на апетит, подуване на ръцете, глезените и ходилата (оток), втрисане, възпаление на панкреаса, болки в мускулите.
- Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души): признаци за високо ниво на млечната киселина в кръвта (известно като лактатна ацидоза), като сънливост или замаяност, тежко изразено гадене или повръщане, коремна болка, неравномерен пулс или дълбоко, учестено дишане; зачервяване на кожата, сърбеж; понижено ниво на витамин В₁₂ (бледност, умора, психични симптоми като обърканост или нарушения на паметта).

Откакто продуктът е на пазара, се съобщават също така следните нежелани реакции:

- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка): локализирано белене на кожата или образуване на мехури, възпаление на кръвоносен съд (васкулит), което може да доведе до поява на кожен обрив или точковидни, плоски, червени, кръгли петна под повърхността на кожата или образуване на синини.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка.
- Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец след “EXP/Годен до:”.
- Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vildagliptin/ Metformin hydrochloride Accord

- Активни вещества: вилдаглиптин и метформинов хидрохлорид.
- Всяка филмирана таблетка Vildagliptin/ Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg съдържа 50 mg вилдаглиптин и 850 mg метформинов хидрохлорид (еквивалентни на 660 mg метформин).

- Всяка филмирана таблетка Vildagliptin/ Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg съдържа 50 mg вилдаглиптин и 1000 mg метформинов хидрохлорид (еквивалентни на 780 mg метформин).
- Други съставки:
- Ядро на таблетката: хидроксипропилцелулоза, частично заместена хидроксипропилцелулоза, микрокристална целулоза, магнезиев стеарат
- Филмово покритие: хипромелоза, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), макрогол, талк

Как изглежда Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord и какво съдържа опаковката

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord 50 mg/850 mg филмирани таблетки
 Жълта, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка, с вдлъбнато релефно означение "GG2" от едната страна и гладка от другата страна. Размерът на таблетката е приблизително 20,15 x 8,00 mm.

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord 50 mg/1000 mg филмирани таблетки
 Тъмножълта, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка, с вдлъбнато релефно означение "GG3" от едната страна и гладка от другата страна. Размерът на таблетката е приблизително 21,11 x 8,38 mm.

Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид Accord се предлага в блистери от алуминий/алуминий по 30, 60 или 180 филмирани таблетки.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.