

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg vildagliptino (*vildagliptinum*) ir 850 mg metformino hidrochlorido (*metformini hydrochloridum*) (atitinkančio 660 mg metformino).

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg vildagliptino (*vildagliptinum*) ir 1000 mg metformino hidrochlorido (*metformini hydrochloridum*) (atitinkančio 780 mg metformino).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonos spalvos, ovalios formos, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „GG2“, o kita pusė yra lygi. Tabletės dydis yra maždaug 20,15 x 8,00 mm.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

Tamsiai geltonos spalvos, ovalios formos, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „GG3“, o kita pusė yra lygi. Tabletės dydis yra maždaug 21,11 x 8,38 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord skirtas 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiems gydyti kartu su dieta ir fiziniais pratimais, siekiant geriau kontroliuoti glikemiją:

- pacientams, kuriems diabetas nėra tinkamai kontroliuojamas skiriant vien metformino hidrochlorido;
- pacientams, kuriems jau skiriamas gydymas atskirų vildagliptino ir metformino hidrochlorido tablečių deriniu;
- derinyje su kitais vaistiniais preparatais, skirtais diabetui gydyti, įskaitant insuliną, kai šių preparatų vartojimas neužtikrina tinkamos glikemijos kontrolės (turimi duomenys apie skirtingus derinius pateikiami 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusieji, kurių inkstų funkcija normali (GFG \geq 90 ml/min.)

Skiriant glikemiją mažinantį gydymą, Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord dozę reikia parinkti individualiai, remiantis šiuo metu paciento vartojamais vaistiniais preparatais, veiksmingumu

ir toleravimu bei neviršijant didžiausios rekomenduojamos 100 mg vildagliptino paros dozės. Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord galima pradėti skirti po vieną 50 mg/850 mg arba 50 mg/1000 mg stiprumo tabletes du kartus per parą, vieną tabletę vartojant ryte ir kitą vakare.

- Pacientams, kuriems nepavyksta tinkamai kontroliuoti glikemijos vartojant didžiausią toleruojamą metformino monoterapijos dozę:
 - pradinė Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord dozė turi atitikti po 50 mg du kartus skiriamą vildagliptino dozę (100 mg bendrąją paros dozę) ir paciento jau vartojamą metformino dozę.
- Atskiras vildagliptino ir metformino tabletes vartojantiems pacientams, kuriems keičiamas gydymas į Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord:
 - reikia skirti tokią pradinę Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord dozę, kuri atitiktų jau vartojamas vildagliptino ir metformino dozes.
- Pacientams, kuriems nepavyksta tinkamai kontroliuoti glikemijos vartojant dvigubą metformino ir sulfonilurėjos derinį:
 - Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord dozė turi atitikti po 50 mg du kartus skiriamą vildagliptino dozę (100 mg bendrąją paros dozę) ir būti panaši į paciento jau vartojamą metformino dozę. Vartojant Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord kartu su sulfonilurėja, galima svarstyti mažesnės sulfonilurėjos dozės skyrimą, kad būtų sumažinta hipoglikemijos pasireiškimo rizika.
- Pacientams, kuriems nepavyksta tinkamai kontroliuoti glikemijos vartojant dvigubą insulino ir didžiausios toleruojamos metformino dozės derinį:
 - Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord dozė turi atitikti po 50 mg du kartus skiriamą vildagliptino dozę (100 mg bendrąją paros dozę) ir būti panaši į paciento jau vartojamą metformino dozę.

Vildagliptino ir metformino derinio su tiazolidindionu, kaip trijų preparatų vartojamų per burną derinio, saugumas ir veiksmingumas nenustatytas.

Specialios pacientų grupės

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Kadangi metforminas išsiskiria pro inkstus, o senyvų pacientų inkstų funkcija linkusi silpnėti, Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord vartojantiems senyviems pacientams reikia reguliariai tirti inkstų funkciją (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Prieš pradėdant gydymą vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra metformino, ir po to mažiausiai kasmet reikia vertinti GFG. Pacientams, kuriems yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo tolesnio progresavimo rizika, ir senyviems žmonėms inkstų funkciją reikia vertinti dažniau, pvz., kas 3-6 mėnesius.

Pageidautina didžiausią metformino paros dozę reikia dalyti į 2-3 paros dozes. Prieš svarstant galimybę pradėti gydymą metforminu pacientams, kurių GFG < 60 ml/min., reikia peržiūrėti veiksnius, kurie gali didinti pieno rūgšties acidozės riziką (žr. 4.4 skyrių).

Jei nėra tinkamo Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord stiprumo, vietoj fiksuotų dozių derinio reikia vartoti atskirus vieną veikliąją medžiagą turinčius komponentus.

GFG ml/min.	Metforminas	Vildagliptinas
60-89	Didžiausia paros dozė yra 3 000 mg. Dėl silpnėjančios inkstų funkcijos galima apsvarstyti galimybę mažinti dozę.	Dozės koreguoti nereikia.
45-59	Didžiausia paros dozė yra 2 000 mg. Pradinė dozė yra ne daugiau kaip pusė didžiausios dozės.	Didžiausia paros dozė yra 50 mg.
30-44	Didžiausia paros dozė yra 1 000 mg. Pradinė dozė yra ne daugiau kaip pusė didžiausios dozės.	
< 30	Metformino vartoti negalima.	

Kepenų funkcijos sutrikimas

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord negalima vartoti pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, taip pat tiems pacientams, kuriems, prieš pradėdant gydymą, alaninaminotransferazės (ALT) ar aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas daugiau nei 3 kartus viršija viršutinę normos ribą (VNR) (žr. 4.3, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Vaikų populiacija

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams (< 18 metų). Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams (< 18 metų) neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord vartojant valgio metu ar iškart po valgio, galima sumažinti su metforminu susijusių nepageidaujamų virškinimo trakto sutrikimų pasireiškimą (taip pat žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Bet kokio tipo ūminė metabolinė acidozė (pvz., pieno rūgšties acidozė, diabetinė ketoacidozė).
-
- Diabetinė prekoma.
- Sunkus inkstų nepakankamumas (GFG < 30 ml/min.) (žr. 4.4 skyrių).
- Ūminės būklės, dėl kurių gali sutrikti inkstų funkcija, pvz.:
 - dehidratacija,
 - sunki infekcija,
 - šokas,
 - kontrastinių medžiagų, kurių sudėtyje yra jodo, intravaskulinis skyrimas (žr. 4.4 skyrių).
- Ūminės ar lėtinės ligos, galinčios sukelti audinių hipoksiją, pvz.:
 - širdies ar kvėpavimo nepakankamumas,
 - neseniai įvykęs miokardo infarktas,
 - šokas.
- Kepenų nepakankamumas (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).
- Ūminis apsinuodijimas alkoholiu, alkoholizmas.
- Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrosios pastabos

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord nėra insulino pakaitalas pacientams, kuriems reikia gydymo insulinu. Todėl Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord negalima vartoti 1 tipo diabetu

sergantiems pacientams.

Pieno rūgšties acidozė

Pieno rūgšties acidozė, labai reta, bet sunki metabolinė komplikacija, dažniausiai pasireiškia esant ūminiam inkstų funkcijos susilpnėjimui, širdies ir plaučių ligai arba sepsiui. Esant ūminiam inkstų funkcijos susilpnėjimui, metforminas kaupiasi ir didina pieno rūgšties acidozės riziką.

Esant dehidratacijai (sunkiam viduriavimui ar vėmimui, karščiavimui ar sumažėjusiam skysčių vartojimui), reikia laikinai nutraukti metformino vartojimą ir rekomenduojama kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą.

Vaistinius preparatus, kurie gali sukelti ūminį inkstų funkcijos sutrikimą (pvz., antihipertenzinius vaistinius preparatus, diuretikus ir NVNU), metforminu gydomiems pacientams reikia skirti atsargiai. Kiti pieno rūgšties acidozės rizikos veiksniai yra piktnaudžiavimas alkoholiu, kepenų nepakankamumas, nepakankamai kontroliuojamas diabetas, ketonemija, ilgalaikis badavimas ir su hipoksija susijusios būklės, taip pat vaistinių preparatų, kurie gali sukelti pieno rūgšties acidozė, vartojimas kartu (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Pacientus ir (arba) globėjus reikia informuoti apie pieno rūgšties acidozės riziką. Pieno rūgšties acidozei būdingas acidozinis dusulys, pilvo skausmas, raumenų mėšlungis, astenija ir hipotermija, po kurių išstinka koma. Įtarus simptomus, pacientas turi nutraukti metformino vartojimą ir nedelsdamas kreiptis pagalbos į medikus. Diagnostiniai laboratorinių tyrimų duomenys yra sumažėjęs kraujo pH (< 7,35), padidėjusi laktatų koncentracija plazmoje (> 5 mmol/l) ir padidėjęs anijoninis tarpas bei laktatų / piruvatų santykis.

Jodo turinčių kontrastinių medžiagų skyrimas

Jodo turinčių kontrastinių medžiagų suleidus į kraujagysles, gali pasireikšti kontrastinių medžiagų sukeliama nefropatija, dėl to gali kauptis metforminas ir padidėti pieno rūgšties acidozės rizika. Prieš vizualizacijos procedūrą arba jos metu metformino vartojimą reikia nutraukti. Vėl vartoti galima tik praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po procedūros ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Inkstų funkcija

Prieš pradėdant gydymą ir paskui reguliariai reikia vertinti GFG (žr. 4.2 skyrių). Metformino negalima vartoti pacientams, kurių GFG < 30 ml/min., jo vartojimą reikia laikinai nutraukti, esant būklems, kurios sutrikdo inkstų funkciją (žr. 4.3 skyrių).

Kartu vartoti vaistinių preparatų, kurie gali pažeisti inkstų funkciją, sukelti reikšmingų hemodinamikos pokyčių ar slopinti inkstų transporto mechanizmus ir didinti sisteminę metformino ekspoziciją, reikia atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord negalima gydyti pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, taip pat tiems pacientams, kuriems, prieš pradėdant gydymą, ALT ar AST aktyvumas daugiau nei 3 kartus viršija viršutinę normos ribą (VNR) (žr. 4.2, 4.3 ir 4.8 skyrių).

Kepenų fermentų koncentracijos stebėjimas

Nustatyta retų kepenų funkcijos sutrikimo (įskaitant hepatitą) atvejų vartojant vildagliptiną. Minėtais atvejais, pacientams paprastai nepasireiškė simptomų ir nebuvo klinikinių padarinių, o kepenų funkcija normalizavosi nutraukus gydymą. Prieš pradėdant gydymą vildagliptino ir metformino hidrochlorido deriniu, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus (KFT), kad būtų žinomos pradinės jų vertės. Pirmaisiais gydymo vildagliptino ir metformino hidrochlorido deriniu metais kepenų funkciją reikia tirti kas tris mėnesius ir reguliariai – vėlesniais gydymo metais. Pacientams, kuriems nustatoma padidėjusi transaminazių koncentracija, tyrimo rezultatui patvirtinti reikia atlikti antrąjį kepenų

funkcijos tyrimą (KFT), vėliau šiuos tyrimus reikia dažnai kartoti, kol pakitęs rodiklis (-iai) pasidarys normalus (-ūs). Jeigu AST ar ALT koncentracija išlieka padidėjusi 3 ar daugiau kartų virš viršutinės normos ribos (VNR), gydymą vildagliptino ir metformino hidrochlorido deriniu rekomenduojama nutraukti. Pacientai, kuriems pasireiškia gelta ar kiti kepenų funkcijos sutrikimo simptomai, turi nutraukti vildagliptino ir metformino hidrochlorido derinio vartojimą.

Po to, kai nutraukus Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord vartojimą kepenų funkcija tampa normalia, negalima atnaujinti gydymo Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord.

Odos sutrikimai

Ikiklinikinių toksiskumo tyrimų metu stebėtas beždžionių galūnių odos pažeidimas, įskaitant pūslių susidarymą ir išopėjimą (žr. 5.3 skyrių). Nors klinikinių tyrimų metu padidėjusio odos pažeidimo dažnio nebuvo stebėta, pacientų su diabetinėmis odos komplikacijomis gydymo patirties yra nedaug. Be to, vaistinių preparatų pateikus į rinką gauta pranešimų apie pūslius ir eksfoliacinius odos pažeidimus. Todėl be įprastinės medicininės priežiūros diabetu sergančius pacientus rekomenduojama stebėti dėl galimų odos sutrikimų, pvz., pūslių susidarymo ir išopėjimo.

Ūminis pankreatitas

Vildagliptino vartojimas buvo susijęs su ūminio pankreatito išsivystymo rizika. Pacientai turi būti informuoti apie ūminiam pankreatitui būdingą simptomą.

Įtarus pankreatitą, vildagliptino vartojimą reikia nutraukti; vildagliptino negalima pradėti vartoti jeigu yra patvirtintas ūminis pankreatitas. Reikia laikytis atsargumo gydant pacientus, kuriems yra buvęs ūminis pankreatitas.

Hipoglikemija

Žinoma, kad sulfonilurėjos preparatai sukelia hipoglikemiją. Pacientams, vartojantiems vildagliptiną kartu su sulfonilurėja, gali pasireikšti hipoglikemija. Kad būtų sumažinta hipoglikemijos pasireiškimo rizika, galima svarstyti mažesnės sulfonilurėjos dozės skyrimą.

Operacija

Operacijos metu taikant bendrąją, spinalinę arba epidurinę nejautrą, metformino vartojimą reikia nutraukti. Gydymą galima atnaujinti praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po operacijos arba po maitinimo per burną atnaujinimo ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord sąveikos tyrimų neatlikta. Toliau pateikiama informacija atspindi turimus duomenis apie kiekvieną veikliąją medžiagą.

Vildagliptinas

Vildagliptino sąveikos su kitais kartu vartojamais vaistiniaisiais preparatais tikimybė nedidelė. Kadangi vildagliptinas nėra citochromo P (CYP) 450 fermentų sistemos substratas, neslopina ir neindukuoja CYP 450 fermentų, todėl nėra tikėtina, kad jis sąveikautų su veikliosiomis medžiagomis, kurios yra šių fermentų substratai, inhibitoriai ar induktoriai.

Klinikinių tikslinės populiacijos tyrimų, kuriuose kartu su vildagliptinu buvo vartojama geriamųjų vaistinių preparatų nuo diabeto pioglitazono, metformino ir gliburido, rezultatai neparodė jokios kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimų, kai sveikiems savanoriams kartu su vildagliptinu buvo skiriama digoksino (P-glikoproteino substrato) ir varfarino (CYP 2C9 substrato), metu nenustatyta jokios

kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos.

Sveikiems savanoriams buvo tirta sąveika su amlodipinu, ramiprilu, valsartanu ir simvastatinu. Tyrimų metu nenustatyta jokios kliniškai reikšmingos farmakokinetinės šių vaistinių preparatų sąveikos su vildagliptinu. Tačiau tokia sąveika netirta tikslinėje populiacijoje.

Deriniai su AKF inhibitoriais

Gali būti padidinta angioneurozinės edemos rizika pacientams, kartu vartojantiems AKF inhibitorių (žr. 4.8 skyrių).

Kaip ir kitų geriamųjų vaistinių preparatų nuo diabeto, vildagliptino gliukozės koncentraciją kraujyje mažinantį poveikį gali slopinti tam tikros veikliosios medžiagos, pvz., tiazidai, kortikosteroidai, skydliaukės preparatai ir simpatomimetikai.

Metforminas

Nerekomenduojami deriniai

Alkoholis

Intoksikacija alkoholiu yra susijusi su padidėjusia pieno rūgšties acidozės rizika, ypač badavimo, prastos mitybos ar kepenų funkcijos sutrikimo atvejais.

Jodo turinčios kontrastinės medžiagos

Prieš vizualizacijos procedūrą arba jos metu metformino vartojimą reikia nutraukti. Vėl vartoti galima tik praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po procedūros ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Deriniai, kuriuos vartojant reikia imtis atsargumo priemonių

Kai kurie vaistiniai preparatai gali neigiamai veikti inkstų funkciją ir gali didinti pieno rūgšties acidozės riziką, pvz., NVNU, įskaitant selektyviuosius ciklooksigenazės (COX) II inhibitorius, AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių blokatoriai ir diuretikai, ypač kilpiniai diuretikai. Pradedant vartoti arba vartojant tokius vaistinius preparatus kartu su metforminu, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją.

Gliukokortikoidai, beta 2 adrenoreceptorių agonistai ir diuretikai pasižymi hiperglikeminiu poveikiu. Apie tai reikia informuoti pacientą bei dažniau tirti gliukozės kiekį jo kraujyje, ypač gydymo pradžioje. Skiriant kartu su minėtais preparatais ar nutraukiant šių derinių vartojimą, gali reikėti koreguoti Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord dozę.

Angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai gali mažinti gliukozės kiekį kraujyje. Prireikus reikia koreguoti padidėjusį gliukozės kiekį kraujyje mažinančio preparato dozę, kai jo skiriama kartu su šiais vaistiniais preparatais ir baigus pastarųjų vartojimą.

Vaistinių preparatų, kurie sąveikauja su dažniausiomis inkstų kanalėlių transporto sistemomis, dalyvaujančiomis metformino eliminacijoje pro inkstus (pvz., organinių katijonų nešiklio-2 (angl. *organic cationic transporter-2, OCT2*) ar daugelio vaistinių preparatų ir toksinų šalinimo (angl. *multidrug and toxin extrusion, MATE*) inhibitorių, tokių kaip ranolazinas, vandetanibas, dolutegraviras ir cimetidinas), vartojimas kartu gali didinti sisteminę metformino ekspoziciją.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė didelių vildagliptino dozių toksinį poveikį reprodukcijai. Metformino tyrimai su gyvūnais toksinio poveikio reprodukcijai neparodė. Su gyvūnais atlikti vildagliptino ir metformino tyrimai neparodė teratogeninio poveikio, tačiau skiriant patelėms toksiškas dozes stebėtas toksinis poveikis vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord nėštumo metu vartoti negalima.

Žindymas

Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad tiek metformino, tiek vildagliptino išsiskiria į gyvūnų pieną. Nežinoma, ar vildagliptino išsiskiria į motinos pieną, tačiau nedidelis metformino kiekis į pieną išskiriamas. Dėl galimo su metformino poveikiu susijusio hipoglikemijos pavojaus naujagimiui bei neturint duomenų apie vildagliptino išsiskyrimą į moters pieną, Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Poveikio žmogaus vaisingumui, susijusio su Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord vartojimu, tyrimų neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Pacientai, kuriems gali pasireikšti svaigulys, kaip nepageidaujama reakcija, turėtų vengti vairuoti automobilį ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Klinikinių tyrimų su Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord gydymais pacientais neatlikta. Tačiau nustatytas Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord ir kartu skiriamų atskirų vildagliptino bei metformino preparatų biologinis ekvivalentiškumas (žr. 5.2 skyrių). Šiame skyriuje pateikiami duomenys, susiję su kartu skiriamais vildagliptino bei metformino preparatais, kai vildagliptino buvo pridėta prie vartojamo metformino. Tyrimų, kai prie vartojamo vildagliptino būtų pridėta metformino, neatlikta.

Santrauka apie saugumą

Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo nesunkios ir laikinos, dėl jų gydymo nutraukti nereikėjo. Nenustatyta priklausomybės tarp nepageidaujamų reakcijų ir amžiaus, etninės grupės, vaistinio preparato vartojimo trukmės ar paros dozės.

Nustatyta retų kepenų funkcijos sutrikimo (įskaitant hepatitą) atvejų vartojant vildagliptiną. Minėtais atvejais, pacientams paprastai nepasireiškė simptomų ir nebuvo klinikinių padarinių, o kepenų funkcija normalizavosi nutraukus gydymą. Iki 24 savaičių trukmės kontroliuojamų gydymo vienu preparatu ar kombinuoto gydymo tyrimų duomenimis, ALT ar AST aktyvumo padidėjimas 3 ar daugiau kartų viršijantis VNR (nustatytas bent 2 iš eilės tyrimų metu arba paskutiniojo gydymo vizito metu) nustatytas, 0,2 %, po 50 mg vildagliptino vieną kartą per parą vartojusiems pacientams, 0,3 % po 50 mg vildagliptino du kartus per parą vartojusiems pacientams ir 0,2 % kitus palyginamuosius preparatus vartojusiems pacientams. Šis transaminazių aktyvumo padidėjimas paprastai buvo besimptomis, neprogresavo ir nebuvo susijęs su cholestaze ar gelta.

Skiriant vildagliptino retai pasireiškė angioedema, kurios dažnis buvo panašus kaip ir kontrolinių asmenų grupėje. Angioedemos atvejų pasireiškė dažniau, kai vildagliptino buvo skiriama kartu su AKF inhibitoriumi. Dauguma šių atvejų buvo nesunkūs ir praėjo savaime toliau vartojant vildagliptino.

Lentelės forma pateiktos nepageidaujamos reakcijos

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientams, kurie dvigubai aklų tyrimų metu vartojo vien vildagliptino arba šiuo vaistiniu preparatu papildant jau taikomą gydymą, išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir absoliutų pasireiškimo dažnį. 5 lentelėje nurodyti nepageidaujamų reakcijų duomenys paremti prieinama informacija iš ES registruoto metformino preparato charakteristikų

santraukos. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, registruotos pacientams, kurie dvigubai koduotų tyrimų metu vartojo prie metformino pridėtą 100 mg vildagliptino paros dozę, palyginus su placebo ir metformino deriniu (N = 208)

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažni	Hipoglikemija
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni	Tremoras
Dažni	Galvos skausmas
Dažni	Svaigulys
Nedažni	Nuovargis
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažni	Pykinimas

Atrinktų nepageidaujimų reakcijų aprašymas

Kontroliuojamųjų 100 mg vildagliptino paros dozės ir metformino derinio klinikinių tyrimų metu nei 100 mg vildagliptino paros dozės ir metformino derinio nei placebo ir metformino derinio grupių pacientai dalyvavimo tyrimuose dėl nepageidaujimų reakcijų nenutraukė.

Klinikinių tyrimų metu hipoglikemija buvo dažna vildagliptino kartu su metforminu vartojusiems pacientams (1 %) bei nedažna pacientams, vartojusiems placebo su metforminu (0,4 %). Vildagliptiną vartojusių grupėse sunkių hipoglikemijos atvejų neregistruota.

Klinikinių tyrimų duomenimis, pacientų kūno svoris lyginant su pradiniu nepakito, kai 100 mg vildagliptino paros dozė buvo pridėta prie metformino (atitinkamai + 0,2 kg ir - 1 kg vildagliptino ir placebo grupėse).

Ilgiau nei 2 metus trukusių klinikinių tyrimų, kuriuose vildagliptinas buvo pridėtas prie jau vartojamo metformino, metu papildomų saugumo signalų arba nenumatytų pavojų nustatyta nebuvo.

Derinys su sulfonilurėja

2 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, registruotos pacientams, kurie vartojo po 50 mg vildagliptino dozę du kartus per parą kartu su metforminu ir sulfonilurėja (N = 157)

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažni	Hipoglikemija
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni	Galvos svaigimas, tremoras
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažni	Sustiprėjęs prakaitavimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažni	Astenija

Atrinktų nepageidaujimų reakcijų aprašymas

Dėl pasireiškusių nepageidaujimų reakcijų dalyvavimo tyrime nenutraukė nė vienas pacientas vildagliptino su metforminu ir glimepiridu vartojusių grupėje, palyginus su 0,6 % pacientų placebo su metforminu ir glimepiridu vartojusių grupėje.

Abejose tiriamosiose grupėse hipoglikemija pasireiškė dažnai (5,1 % atvejų vildagliptino su metforminu ir glimepiridu vartojusių grupėje, palyginus su 1,9 % atvejų placebo su metforminu ir glimepiridu vartojusių grupėje). Vildagliptino vartojusių grupėje

pasireiškė vienas sunkios hipoglikemijos atvejis.

Tyrimo pabaigoje nustatytas poveikis vidutiniam kūno svoriui buvo neutralus (+ 0,6 kg vildagliptino vartojusiųjų grupėje ir - 0,1 kg placebo grupėje).

Derinys su insulinu

3 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, registruotos pacientams, kurie dvigubai koduotų tyrimų metu vartojo 100 mg vildagliptino paros dozę kartu su insulinu (bei kartu su metforminu ar be jo) (N = 371)

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažni	Sumažėjusi gliukozės koncentracija kraujyje
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni	Galvos skausmas, šaltkrėtis
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažni	Pykinimas, gastroezofaginio reflukso liga
Nedažni	Viduriavimas, pilvo pūtimas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų, kai buvo skiriama po 50 mg vildagliptino dozė du kartus per parą kartu su insulinu bei kartu su metforminu arba be jo, metu dalyvavimą tyrime dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų iš viso nutraukė 0,3 % pacientų vildagliptino vartojusiųjų grupėje, tuo tarpu placebo grupėje tokių pacientų nebuvo.

Hipoglikemijos pasireiškimo dažnis buvo panašus abejose tiriamosiose grupėse (14,0 % atvejų vildagliptino vartojusiųjų grupėje, palyginus su 16,4 % placebo grupėje). Sunkios hipoglikemijos atvejų pasireiškė dviem pacientams vildagliptino vartojusiųjų grupėje ir 6 pacientams placebo grupėje.

Tyrimo pabaigoje nustatytas poveikis vidutiniam kūno svoriui buvo neutralus (+ 0,6 kg pokytis lyginant su pradiniu vildagliptino vartojusiųjų grupėje, tuo tarpu jokio kūno svorio pokyčio nenustatyta placebo grupėje).

Papildoma informacija apie kiekvieną preparato veikliąją medžiagą

Vildagliptinas

4 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, registruotos pacientams, kurie vartojo 100 mg vildagliptino paros dozę dvigubai koduotų monoterapijos tyrimų metu (N = 1 855)

Infekcijos ir infestacijos	
Labai reti	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Labai reti	Nazofaringitas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Nedažni	Hipoglikemija
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni	Svaigulys
Nedažni	Galvos skausmas
Kraujagyslių sutrikimai	
Nedažni	Periferinė edema
Virškinimo trakto sutrikimai	
Nedažni	Vidurių užkietėjimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Nedažni	Artralgija

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Kontroliuojamųjų monoterapijos tyrimų metu bendras dalyvavimo tyrime nutraukimų dažnis dėl

nepageidaujamų reakcijų pacientų, vartojusių 100 mg vildagliptino paros dozę, grupėje (0,3 %) nebuvo didesnis nei pacientų, vartojusių placebo (0,6 %) ar palyginamuosius vaistinius preparatus (0,5 %), grupėse.

Palyginamųjų kontroliuojamų monoterapijos tyrimų metu hipoglikemija nedažnai registruota 0,4 % (7 iš 1 855) 100 mg vildagliptino paros doze gydytų pacientų, lyginant su 0,2 % (2 iš 1 082) veiklųjį palyginamąjį vaistinį preparatą ar placebo vartojusių pacientų grupėse; nei vienas atvejis nebuvo sunkus.

Klinikinių tyrimų duomenimis, pacientų kūno svoris, lyginant su pradiniu, nepakito, kai buvo skiriama 100 mg vildagliptino per parą monoterapija (atitinkamai - 0,3 kg ir - 1,3 kg vildagliptino ir placebo grupėse).

Iki 2 metų trukusių klinikinių tyrimų, kuriuose buvo vartojamas vien vildagliptinas, metu papildomų saugumo signalų arba nenumatytų pavojų nustatyta nebuvo.

Metforminas

5 lentelė Metformino nepageidaujamos reakcijos

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai reti	Sulėtėjusi vitamino B ₁₂ absorbcija ir pieno rūgšties acidozė*
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni	Metalo skonis burnoje
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas ir sumažėjęs apetitas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Labai reti	Pakitę kepenų funkcijos rodikliai ar hepatitas**
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai reti	Odos reakcijos, pvz., eritema, niežulys ir dilgėlinė
*Ilgai gydant metforminu, labai retai gali sulėtėti vitamino B ₁₂ absorbcija ir sumažėti jo kiekis serume. Į tai reikia atsižvelgti, jei pacientas susergera megaloblastine anemija.	
**Pranešta pavienių pakitusių kepenų funkcijos rodiklių ar hepatito atvejų, šie reiškiniai išnyksta nutraukus metformino vartojimą.	

Neigiamų virškinimo trakto reakcijų dažniausiai pasireiškia gydymo pradžioje ir daugeliu atveju jie išnyksta savaime. Norint išvengti šių sutrikimų, patariama metformino paros dozę vartoti per 2 kartus valgio metu arba po jo. Be to, vaistinis preparatas virškinimo trakte geriau toleruojamas, kai dozė didinama lėtai.

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką

6 lentelė Nepageidaujamos reakcijos vaistinį preparatą pateikus į rinką

Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažnis nežinomas	Pankreatitas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnis nežinomas	Hepatitis (grįžtamas nutraukus vaistinio preparato vartojimą) Pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodikliai (grįžtami nutraukus vaistinio preparato vartojimą)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažnis nežinomas	Mialgija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažnis nežinomas	Dilgėlinė Eksfoliaciniai ir bulioziniai (pūsliniai) odos pažeidimai, įskaitant buliozinį (pūslinį) pemfigoidą

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord perdozavimą nėra.

Vildagliptinas

Duomenų apie vildagliptino perdozavimą yra nedaug.

Simptomai

Informacija apie galimus vildagliptino perdozavimo simptomus gauta didėjančių dozių toleravimo tyrimo metu, kuriame dalyvavę sveiki savanoriai vildagliptino vartojo 10 dienų. Kai dozė buvo 400 mg, registruoti trys raumenų skausmo atvejai bei pavieniai nesunkios ir laikinos parestzijos, karščiavimo, edemos ir laikino lipazės aktyvumo padidėjimo atvejai. Kai dozė buvo 600 mg, vienam asmeniui pasireiškė pėdų ir rankų edema, padidėjo kreatinfosfokinazės (KFK), AST aktyvumas, C reaktyvaus baltymo (CRB) ir mioglobino koncentracija. Dar trims asmenims pasireiškė pėdų edema, dviem atvejais kartu buvo ir parestzija. Visi simptomai ir laboratorinių rodiklių pakitimai nutraukus tiriamojo vaistinio preparato vartojimą išnyko be gydymo.

Metforminas

Didelė metformino dozė (ar kai yra papildomų rizikos veiksnių) gali sukelti pieno rūgšties acidozę, kuriai pasireiškus būtina skubi medicininė pagalba, todėl ligonis turi būti gydomas ligoninėje.

Gydymas

Metforminas veiksmingiausiai iš organizmo pašalinamas hemodializės būdu. Tačiau vildagliptino negalima pašalinti hemodializės būdu, nors šiuo būdu galima pašalinti pagrindinį hidrolizės metu susidariusį metabolitą (LAY 151). Perdozavimo atveju rekomenduojamas simptominis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai, vartojami diabetui gydyti, geriamųjų gliukozės kiekį kraujyje mažinančių vaistinių preparatų deriniai, ATC kodas – A10BD08

Veikimo mechanizmas

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord sudėtyje yra dvi padidėjusį gliukozės kiekį kraujyje mažinančios veikliosios medžiagos, pasižyminčios panašiu veikimo mechanizmu gerinant 2 tipo diabetu sergančių pacientų glikemijos kontrolę: vildagliptinas, kasos saleles aktyvinantis preparatas, ir metformino hidrochloridas, biguanidų klasės atstovas.

Vildagliptinas, kasos saleles aktyvinantis preparatas, yra stiprus ir selektyvus dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitorius. Metforminas pirmiausia veikia mažindamas endogeninę gliukozės gamybą kepenyse.

Farmakodinaminis poveikis

Vildagliptinas

Vildagliptinas pirmiausia veikia slopindamas DPP-4. Šis fermentas atsakingas už hormonų inkretinų GPP-1 (į gliukagoną panašaus peptido-1) ir GIP (nuo gliukozės priklausomo insulintropinio polipeptido) degradaciją.

Pavartojus vildagliptino, greitai ir visiškai nuslopinamas DPP-4 aktyvumas, todėl padidėja endogeninių hormonų inkretinų GPP-1 ir GIP kiekis nevalgius ir po valgio.

Didindamas šių endogeninių hormonų inkretinų kiekį, vildagliptinas padidina beta ląstelių jautrumą gliukozei, dėl to pagerėja nuo gliukozės priklausoma insulino sekrecija. 2 tipo diabetu sergančių pacientų gydymas 50-100 mg vildagliptino paros doze reikšmingai pagerino beta ląstelių funkcijos žymenis, įskaitant HOMA-β (Homeostazės modelio įvertinimas, angl. *Homeostasis Model Assessment-β*), proinsulino ir insulino santykį bei beta ląstelių atsako į dažno maisto tolerancijos testą rodiklius. Diabetu nesergantiems asmenims (kurių gliukozės koncentracija normali), vildagliptinas nestimuliuoja insulino sekrecijos ir nemažina gliukozės koncentracijos.

Didindamas endogeninio GPP-1 kiekį, vildagliptinas taip pat padidina alfa ląstelių jautrumą gliukozei, dėl to gliukagono sekrecija labiau priklauso nuo gliukozės koncentracijos.

Kadangi dėl padidėjusio hormonų inkretinų kiekio padidėja insulino ir gliukagono santykis hiperglikemijos metu, sumažėja gliukozės gamyba kepenyse nevalgius ir po valgio, todėl sumažėja gliukozės koncentracija.

Žinoma, kad padidėjęs GPP-1 kiekis lėtina skrandžio ištuštinimą, bet gydymo vildagliptinu metu šis poveikis nepasireiškia.

Metforminas

Metforminas yra padidėjusį gliukozės kiekį kraujyje mažinantis biguanidas; jis mažina tiek bazinį, tiek padidėjusį po valgio (postprandinį) gliukozės kiekį kraujo plazmoje. Preparatas nestimuliuoja insulino sekrecijos ir todėl nesukelia hipoglikemijos bei nedidina kūno svorio.

Metforminas gali mažinti gliukozės koncentraciją trimis būdais:

- mažinti gliukozės susidarymą kepenyse, slopindamas gliukoneogenezę ir glikogenolizę,
- gerinti periferinį gliukozės įsisavinimą ir suvartojimą raumenyse, nedaug didindamas raumenų jautrumą insulinui,
- lėtinti gliukozės rezorbciją žarnyne.

Metforminas stimuliuoja glikogeno sintezę ląstelėse, aktyvindamas glikogeno sintetazę bei didina

specifinių tipų gliukozės transporto mechanizmų ląstelės membranoje (GLUT-1 ir GLUT-4) pajėgumą.

Nepriklausomai nuo poveikio glikemijai, metforminas pasižymi palankiu poveikiu žmogaus organizmo lipidų apykaitai. Tai įrodyta kontroliuojamųjų vidutinės ir ilgos trukmės klinikinių tyrimų metu, skiriant terapines metformino dozes: metforminas sumažina bendrojo cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio ir trigliceridų kiekį kraujo serume.

Prospektyvinio randomizuoto UKPDS (Jungtinės Karalystės prospektyvinio diabeto tyrimo, angl. *UK Prospective Diabetes Study*) tyrimo metu nustatyta ilgalaikė intensyvaus gliukozės kontroliavimo kraujyje nauda sergantiesiems 2 tipo diabetu. Viršsvorio turinčių pacientų, kuriems tik dieta buvo neveiksminga, gydymo metforminu rezultatų analizė įrodė, kad:

- metformino vartojusių pacientų grupėje reikšmingai sumažėjo absoliuti visų su cukriniu diabetu susijusių komplikacijų pasireiškimo rizika (29,8 atvejo/1 000 pacientų per metus), palyginus su tik dieta gydytų pacientų grupe (43,3 atvejo/1 000 pacientų per metus, $p = 0,0023$) ir palyginus su sulfonilurėjos preparatais ar tik insulinu gydytų pacientų grupėmis (40,1 atvejo/1 000 pacientų per metus, $p = 0,0034$);
- reikšmingai sumažėjo su diabetu susijusio mirtingumo absoliuti rizika: 7,5 atvejo/1 000 pacientų per metus metformino vartojusių pacientų grupėje, lyginant su 12,7 atvejo/1 000 pacientų per metus tik dieta gydytų pacientų grupėje ($p = 0,017$);
- reikšmingai sumažėjo bendrojo mirtingumo absoliuti rizika: 13,5 atvejo/1 000 pacientų per metus metformino vartojusių pacientų grupėje, lyginant su 20,6 atvejo/1 000 pacientų per metus tik dieta gydytų pacientų grupėje ($p = 0,011$) ir 18,9 atvejo/1 000 pacientų per metus sulfonilurėjos preparatais ar tik insulinu gydytų pacientų grupėmis ($p = 0,021$);
- reikšmingai sumažėjo miokardo infarkto absoliuti rizika: 11 atvejų/1 000 pacientų per metus metformino vartojusių pacientų grupėje, lyginant su 18 atvejų/1 000 pacientų per metus tik dieta gydytų pacientų grupėje ($p = 0,01$).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pacientams, kurių glikemijos kontrolė nepaisant vartojamos metformino monoterapijos buvo nepakankama, pridėjus vildagliptino, po 6 gydymo mėnesių statistiškai reikšmingai sumažėjo vidutinis HbA_{1c} kiekis, lyginant su placebo (atitinkamai - 0,7 % ir - 1,1 % vildagliptino 50 mg ir 100 mg grupėse). Pacientų, kuriems pasiektas $\geq 0,7$ % HbA_{1c} sumažėjimas lyginant su pradiniu, dalis buvo statistiškai reikšmingai didesnė abejose gydymo vildagliptinu ir metforminu grupėse (atitinkamai 46 % ir 60 %), palyginus su metformino ir placebo grupe (20 %).

24 savaičių tyrimo metu palygintas vildagliptino (vartojant po 50 mg du kartus per parą) ir pioglitazono (vartojant po 30 mg kartą per parą) poveikis pacientams, kuriems, vartojant metformino (vidutinė paros dozė 2020 mg), kontrolė buvo nepakankama. Prie metformino pridėjus vildagliptiną, vidutinis pradinio HbA_{1c} kiekio (8,4 %) sumažėjimas buvo - 0,9 %, o pridėjus pioglitazoną prie metformino – 1,0 %. Pacientų, kurie vartojo pioglitazoną kartu su metforminu, svoris padidėjo vidutiniškai 1,9 kg, lyginant su pacientų, kurie vartojo vildagliptiną kartu su metforminu, svoris padidėjo vidutiniškai 0,3 kg.

Klinikinio tyrimo, trukusio 2 metus, metu palygintas vildagliptino (vartojant po 50 mg per parą) ir glimepirido (vartojant iki 6 mg per parą, vidutinė dozė antraisiais metais 4,6 mg) poveikis metforminą (vidutinė paros dozė 1894 mg) vartojantiems pacientams. Po 1-ųjų tyrimo metų prie metformino pridėjus vildagliptiną, HbA_{1c} kiekio (nuo pradinio 7,3 %) sumažėjimas buvo - 0,4 %, o pridėjus glimepiridą prie metformino - - 0,5 %. Vartojančiųjų vildagliptiną kūno svorio pokytis buvo - 0,2 kg lyginant su + 1,6 kg tarp vartojančiųjų glimepiridą. Hipoglikemijos atvejų reikšmingai mažiau nustatyta vildagliptino grupėje (1,7 %), nei glimepirido grupėje (16,2 %). Tyrimo pabaigoje (po 2 metų) abiejose gydymo grupėse HbA_{1c} kiekis buvo panašus į pradinį ir kūno svorio bei hipoglikemijos atvejų skaičiaus skirtumas išliko.

52 savaičių trukmės klinikinio tyrimo metu palygintas vildagliptino (vartojant po 50 mg du kartus per parą) ir gliklazido (vidutinė paros dozė: 229,5 mg) poveikis pacientams, kuriems vartojant metformino

(didžiausia metformino dozė 1928 mg per parą) ligos kontrolė buvo nepakankama. Po 1-ųjų tyrimo metų vidutinis HbA_{1c} kiekio sumažėjimas, prie metformino pridėjus vildagliptino, buvo - 0,81 % (vidutinis pradinis HbA_{1c} kiekis buvo 8,4 %), o prie metformino pridėjus gliklazido – - 0,85 % (vidutinis pradinis HbA_{1c} kiekis buvo 8,5 %); pasiektas statistinis ne prastesnio poveikio rodiklis (95 % CI -0,11 – 0,20). Vartojančiųjų vildagliptino kūno svorio pokytis buvo + 0,1 kg, lyginant su kūno svorio padidėjimu + 1,4 kg vartojantiems gliklazido.

24 savaičių trukmės klinikinio tyrimo metu buvo tirtas fiksuotų dozių vildagliptino ir metformino derinio (dozė laipsniškai didinant iki po 50 mg/500 mg du kartus per parą arba iki po 50 mg/1000 mg du kartus per parą) veiksmingumas, skiriant kaip pradinį gydymą anksčiau negydytiems pacientams. Gydant vildagliptino ir metformino deriniu po 50 mg/1000 mg du kartus per parą, HbA_{1c} kiekis sumažėjo - 1,82 %, o gydant vildagliptino ir metformino deriniu po 50 mg/500 mg du kartus per parą, – - 1,61 %, metformino 1000 mg du kartus per parą - 1,36 % ir vildagliptino 50 mg du kartus per parą - 1,09 % (nuo vidutinio pradinio HbA_{1c} kiekio, kuris buvo 8,6 %). Pacientams, kurių pradinis HbA_{1c} kiekis buvo \geq 10,0 %, šio rodiklio sumažėjimas buvo didesnis.

Buvo atliktas 24 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 318 pacientų, siekiant įvertinti vildagliptino (po 50 mg du kartus per parą dozės) veiksmingumą ir saugumą, skiriant kartu su metforminu (\geq 1500 mg per parą) ir glimepiridu (\geq 4 mg per parą). Vildagliptino kartu su metforminu ir glimepiridu vartojusiųjų grupėje, palyginus su placebo poveikiu, reikšmingai sumažėjo HbA_{1c} kiekis. Su placebo palygintas vidutinio pradinio HbA_{1c} kiekio (kuris buvo 8,8 %) sumažėjimas buvo vidutiniškai - 0,76 %.

Atliktas penkerių metų trukmės, daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas tyrimas (VERIFY) 2 tipo diabetu sergantiems pacientams, siekiant įvertinti gydymo efektyvumą pacientams, kuriems buvo pirmą kartą nustatyta 2 tipo diabeto diagnozė, anksti paskyrus vildagliptino ir metformino derinio (N = 998), lyginant su įprastiniu gydymu paskyrus pradinę metformino monoterapiją bei vėliau pridėjus vildagliptino (nuoseklaus gydymo grupė) (N = 1 003). Pacientams, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas nuo 2 tipo diabeto, paskyrus gydymą vildagliptino po 50 mg du kartus per parą ir metformino deriniu, per 5 metų trukmės tyrimo laikotarpį (RS [95 % PI]: 0,51 [0,45; 0,58]; $p < 0,001$) buvo nustatytas statistiškai patikimas ir kliniškai reikšmingas „laiko iki pradinio gydymo nesėkmės“ (kai HbA_{1c} kiekis tampa \geq 7 %) rodmenis santykinės rizikos sumažėjimas, lyginant su metformino monoterapija. Pradinio gydymo nesėkmės (kai HbA_{1c} kiekis \geq 7 %) dažnis buvo 429 (43,6 %) pacientai derinio vartojimo grupėje ir 614 (62,1 %) pacientų nuoseklaus gydymo grupėje.

Buvo atliktas 24 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 449 pacientai, siekiant įvertinti vildagliptino (po 50 mg du kartus per parą dozės) veiksmingumą ir saugumą, skiriant kartu su stabilia bazinio ar mišraus poveikio insulino doze (vidutinė paros dozė buvo 41 vienetas) bei kartu su metforminu (N = 276) arba be metformino (N = 173). Vildagliptino kartu su insulinu vartojusiųjų grupėje, palyginus su placebo poveikiu, reikšmingai sumažėjo HbA_{1c} kiekis. Bendrojoje tyrimo populiacijoje nustatytas su placebo palygintas vidutinio pradinio HbA_{1c} kiekio (kuris buvo 8,8 %) sumažėjimas buvo vidutiniškai - 0,72 %. Tyrimo pogrupiuose skiriant kartu su insulinu bei kartu su metforminu arba be jo nustatytas su placebo palygintas vidutinis HbA_{1c} kiekio sumažėjimas buvo atitinkamai - 0,63 % ir - 0,84 %. Hipoglikemijos pasireiškimo dažnis bendrojoje tyrimo populiacijoje buvo 8,4 % ir 7,2 % atitinkamai vildagliptino vartojusiųjų grupėje ir placebo grupėje. Vildagliptino vartojusiems pacientams kūno svoris nepadidėjo (+ 0,2 kg pokytis), tuo tarpu placebo vartojusiems pacientams kūno svoris sumažėjo (- 0,7 kg pokytis).

Kito 24 savaičių trukmės klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo labiau pažengusiu 2 tipo diabetu sergantys pacientai, kai jiems skiriant insulino (trumpo ir ilgesnio poveikio, vidutinė insulino paros dozė buvo 80 TV) gliukemija buvo nepakankamai kontroliuojama, duomenimis, kartu su insulinu paskyrus vildagliptino (po 50 mg dozė du kartus per parą) vidutinis HbA_{1c} kiekio sumažėjimas buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei vartojusiems placebo ir insulino (atitinkamai 0,5 % ir 0,2 %). Vildagliptino vartojusiems pacientams hipoglikemijos pasireiškimo dažnis buvo mažesnis nei placebo grupėje (atitinkamai 22,9 % ir 29,6 %).

Širdies ir kraujagyslių sutrikimų pasireiškimo rizika

Atlikta nepriklausomai ir prospektyviu būdu atrinktų širdies ir kraujagyslių sutrikimų, pasireiškusių 37 daugiau kaip 2 metus trukusių (vidutinė vildagliptino ekspozicija 50 savaičių ir palyginamųjų preparatų 49 savaitės) III fazės klinikinių ir IV fazės monoterapinės ir kombinuotos terapijos tyrimų metu, metaanalizė bei nustatyta, kad vildagliptino vartojimas nebuvo susijęs su padidėjusia širdies ir kraujagyslių sutrikimų pasireiškimo rizika, lyginant su palyginamaisiais preparatais. Sudėtinė vertinamoji baigtis, t. y., pagrindiniai nepageidaujami širdies ir kraujagyslių reiškiniai (MACE), įskaitant ūminį miokardo infarktą, insultą ar mirties atvejus, susijusius su širdies ir kraujagyslių ligomis, buvo panaši tiek vartojusiųjų vildagliptino, tiek palyginamųjų veikliųjų preparatų ar placebo vartojusių pacientų grupėse [Mantel–Haenszel rizikos santykis (M-H RS) 0,82 (95 % PI 0,61-1,11)]. MACE pasireiškė 83 iš 9599 (0,86 %) vildagliptino vartojusiųjų pacientų ir 85 iš 7102 (1,20 %) palyginamąjį vaistinių preparatų vartojusiųjų pacientų grupėse. Vertinant kiekvieną konkretų MACE reiškinį, rezultatai padidintos rizikos (panašios į M-H RS) neparodė. Patvirtinti širdies nepakankamumo (ŠN) atvejai, ŠN atvejai, kuriems reikalingas hospitalizavimas arba naujai atsiradęs ŠN buvo pastebėti 41 (0,43 %) vildagliptino vartojusiajam pacientui ir 32 (0,45 %) palyginamųjų preparatų vartojusiųjų pacientų grupėse, M-H RS 1,08 (95 % PI 0,68-1,70).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti vildagliptino kartu su metforminu tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis antrojo tipo diabetui gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Absorbcija

Įrodytas trijų stiprumų Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord dozių (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg ir 50 mg/1000 mg) bei atitinkamų atskirų vildagliptino ir metformino hidrochlorido preparatų dozių biologinis ekvivalentiškumas.

Maistas neįtakoja vildagliptino absorbcijos iš Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord apimties ir greičio. Vartojant kartu su maistu, sumažėjo metformino absorbcijos iš Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg apimtis ir greitis: C_{max} sumažėjo 26 %, AUC – 7 %, o T_{max} pailgėjo 2,0-4,0 val.

Toliau nurodytos kiekvienos Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord veikliosios medžiagos farmakokinetinės savybės.

Vildagliptinas

Absorbcija

Jei vildagliptino išgeriama nevalgius, jis greitai absorbuojamas ir didžiausia koncentracija plazmoje susidaro po 1,7 valandos. Maistas šiek tiek pailgina laiką, per kurį susidaro didžiausia koncentracija plazmoje, iki 2,5 valandos, bet neįtakoja bendrosios ekspozicijos (AUC). Vildagliptino vartojant su maistu, 19 % sumažėjo C_{max} , palyginus su vartojimu nevalgius. Tačiau šis pokytis nėra kliniškai reikšmingas, todėl vildagliptino galima vartoti nevalgius ir valgio metu. Absolūtus biologinis prieinamumas yra 85 %.

Pasiskirstymas

Nedaug vildagliptino jungiasi su plazmos baltymais (9,3 %), jis tolygiai pasiskirsto plazmoje ir raudonosiose kraujo ląstelėse. Po injekcijos į veną, kai nusistovi pusiausvyrinė koncentracija, vidutinis vildagliptino pasiskirstymo tūris (V_{ss}) yra 71 litras, tai rodytų, kad vaistinis preparatas pasiskirsto ekstravaskuliariai.

Biotransformacija

Žmogui pagrindinis vildagliptino eliminavimo būdas yra metabolizmas, šiuo būdu pašalinama 69 % dozės. Pagrindinis metabolitas (LAY 151) yra farmakologiškai neaktyvus ciano grupės hidrolizės darinys, kuris sudaro 57 % dozės, vėliau susidaro amido grupės hidrolizės darinys (4 % dozės). *In vivo* tyrimų metu su žiurkėmis, kurioms trūko DPP-4, nustatyta, kad DPP-4 iš dalies dalyvauja vildagliptino hidrolizėje. Vildagliptino metabolizme CYP 450 fermentai nedalyvauja tiek, kad tai būtų galima išmatuoti. Todėl kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurie yra CYP 450 fermentų inhibitoriai ir (ar) induktoriai, neturėtų įtakoti vildagliptino metabolinio klirenso. *In vitro* tyrimai rodo, kad vildagliptinas neslopina ir neindukuoja CYP 450 fermentų. Todėl vildagliptinas neturėtų įtakoti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių biotransformacijoje dalyvauja CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ar CYP 3A4/5 fermentai, metabolinio klirenso.

Eliminacija

Išgėrus [¹⁴C] vildagliptino, su šlapimu išsiskyrė maždaug 85 % dozės, su išmatomis – 15 %. Išgėrus vaistinio preparato, per inkstus išsiskyrė maždaug 23 % nepakitusio vildagliptino. Sveikiems savanoriams sušvirkštus į veną, vildagliptino bendrasis plazmos ir inkstų klirensai yra, atitinkamai, 4 l/val. ir 13 l/val. Po injekcijos į veną, vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 2 valandos. Išgėrus vaistinio preparato, pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 3 valandos.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Vildagliptino C_{max} ir plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko kreivė (AUC) didėja maždaug proporcingai dozei, jei dozė yra terapinė.

Farmakokinetika specifinėse pacientų grupėse

Lytis: jokių kliniškai reikšmingų vildagliptino farmakokinetikos skirtumų tarp vyriškosios ir moteriškosios lyties sveikų savanorių, kai buvo platus amžiaus ir kūno masės indeksų (KMI) spektras, nestebėta. Lytis neįtakoja vildagliptino sukeliama DPP-4 slopinimo.

Senyvi pacientai

Amžius: sveikiems senyviems asmenims (≥ 70 metų) bendra vildagliptino (100 mg kartą per parą) ekspozicija buvo 32 % didesnė, o didžiausia koncentracija plazmoje 18 % didesnė, lyginant su jaunesniems sveikais asmenimis (18-40 metų). Tačiau šie skirtumai nėra laikomi kliniškai reikšmingais. Amžius neįtakoja vildagliptino sukeliama DPP-4 slopinimo.

Kepenų funkcijos sutrikimas: skiriant pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (A–C klasės pagal Child-Pugh), kliniškai reikšmingo vildagliptino ekspozicijos pokyčio nenustatyta (didžiausias pokytis buvo ~ 30 %).

Inkstų funkcijos sutrikimas: pacientams, kuriems buvo nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, sisteminė vildagliptino ekspozicija buvo didesnė (C_{max} 8-66 %; AUC 32-134 %), o bendrasis kūno klirensas – mažesnis, lyginant su asmenimis, kurių inkstų funkcija normali.

Etninės grupės: turimi riboti duomenys rodo, kad rasė neturi reikšmingos įtakos vildagliptino farmakokinetikai.

Metforminas

Absorbcija

Išgėrus metformino, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) pasiekama maždaug po 2,5 val. Absoliutus 500 mg metformino tabletės biologinis prieinamumas sveikų asmenų organizme yra maždaug 50-60 %. Su išmatomis išsiskiria 20-30 % nerezorbuoto išgerto metformino.

Išgerto metformino absorbcija yra įsotinamojo pobūdžio ir nevisiška. Manoma, kad metformino absorbcijos farmakokinetika yra nelineinio pobūdžio. Vartojant įprastinę dozę ir įprastiniais intervalais, pusiausvyrinė metformino koncentracija kraujo plazmoje susidaro per 24-48 valandas ir paprastai būna mažesnė nei 1 $\mu\text{g/ml}$. Kontroluojamųjų klinikinių tyrimų metu skiriant didžiausią dozę, didžiausia metformino koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) neviršijo 4 mikrogramų/ml.

Kartu vartojamas maistas nedaug lėtina ir mažina metformino absorbciją. Po valgio išgėrus 850 mg metformino dozę, didžiausia jo koncentracija kraujo plazmoje buvo 40 % mažesnė, AUC – 25 % mažesnis, o laikas iki didžiausios koncentracijos plazmoje susidarymo pailgėjo 35 min. Šių rodiklių pokyčio klinikinė reikšmė nežinoma.

Pasiskirstymas

Metforminas su kraujo plazmos baltymais beveik nesijungia. Jis prasiskverbia į eritrocitus. Vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris (V_d) yra 63-276 litrai.

Biotransformacija

Metforminas išskiriamas su šlapimu nepakitęs. Žmogaus organizme metformino metabolitų nenustatyta.

Eliminacija

Metforminas eliminuojamas inkstų ekskrecijos būdu. Metformino inkstų klirensas yra > 400 ml/min.; tai rodo, kad preparatas eliminuojamas glomerulų filtracijos ir inkstų kanalėlių sekrecijos būdu. Išgerto vaistinio preparato tariamas galutinis pusinės eliminacijos laikas yra apie 6,5 val. Sutrikus inkstų funkcijai, inkstų klirensas mažėja proporcingai kreatinino klirensui, todėl pailgėja pusinės eliminacijos laikas ir didėja metformino koncentracija kraujo plazmoje.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atlikti iki 13 savaičių trukmės vildagliptino / metformino hidrochlorido veikliųjų medžiagų derinio tyrimai su gyvūnais. Tyrimų metu jokio naujo su šiuo deriniu susijusio toksinio poveikio nenustatyta. Toliau nurodyti duomenys, nustatyti atliekant tyrimus atskirai su vildagliptinu ir metforminu.

Vildagliptinas

Šunims stebėtas intrakardinio impulso laidumo sulėtėjimas, tokio poveikio nesukėlus dozė buvo 15 mg/kg (7 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme pagal C_{max}).

Žiurkėms ir pelėms stebėtas putotų alveolinių makrofagų kaupimasis plaučiuose. Tokio poveikio žiurkėms nesukėlė 25 mg/kg dozė (5 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme pagal AUC), o pelėms – 750 mg/kg dozė (142 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme).

Šunims pasireiškė virškinimo trakto simptomų, t. y. minkštos išmatos, gleivingos išmatos, viduriavimas ir, skiriant didesnes dozes, kraujas išmatose. Tokio poveikio nesukeliantis dozės nebuvo nustatytos.

Įprastinių *in vitro* ir *in vivo* genotoksiškumo tyrimų metu vildagliptinas nebuvo mutageniškas.

Žiurkių vislumo ir ankstyvojo embriono vystymosi tyrimų metu nenustatyta, kad dėl vildagliptino skyrimo mažėtų vislumas, reprodukcinė funkcija ar būtų pažeistas ankstyvas embriono vystymasis. Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui vertintas žiurkėms ir triušiams. Žiurkėms stebėtas padidėjęs banguotų šonkaulių dažnis, susijęs su tuo, kad mažėjo patelių kūno svoris; tokio poveikio nebuvo skiriant 75 mg/kg dozę (10 kartų didesnę už ekspoziciją žmogaus organizme). Tik tada, kai pasireiškė stiprus toksinis poveikis patelei, triušiams stebėtas sumažėjęs vaisiaus svoris ir skeleto pakitimai, rodantys vystymosi sulėtėjimą; tokio poveikio nestebėta skiriant 50 mg/kg dozę (9 kartus didesnę už ekspoziciją žmogaus organizme). Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimai atlikti su žiurkėmis. Pakitimų, t. y. laikinai sumažėjęs kūno svoris ir sulėtėjęs motorinis aktyvumas F1 kartoje, stebėta tik tada, kai skiriant ≥ 150 mg/kg dozę pasireiškė toksinis poveikis patelei.

Dvejų metų trukmės kancerogeniškumo tyrimas atliktas su žiurkėmis, kurioms buvo skiriama geriamoji iki 900 mg/kg dozė (maždaug 200 kartų didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme, skiriant didžiausią rekomenduojamą dozę). Padidėjusio navikų dažnio dėl vildagliptino skyrimo nestebėta. Kitas dvejų metų trukmės kancerogeniškumo tyrimas atliktas su pelėmis, kurioms buvo skiriama

geriamoji iki 1000 mg/kg dozė. Stebėtas padidėjęs pieno liaukų adenokarcinomų ir hemangiosarkomų dažnis, tokio poveikio nesukėlė, atitinkamai, 500 mg/kg dozė (59 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme) ir 100 mg/kg dozė (16 kartų didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme). Manoma, kad padidėjęs šių navikų dažnis pelėms nerodo reikšmingos rizikos žmogui, nes vildagliptinas ir jo pagrindinis metabolitas nėra genotoksiški, be to, navikai vystėsi tik vienai gyvūnų rūšiai, kai buvo didelė sisteminė ekspozicija.

13 savaičių trukmės toksiškumo tyrimų su cynomolgus beždžionėmis metu skiriant ≥ 5 mg/kg per parą dozę, stebėtas odos pažeidimas. Šių pažeidimų buvo tik galūnėse (letenose, pėdose, ausyse ir uodegoje). Skiriant 5 mg/kg per parą dozę (maždaug atitinka žmogaus organizme susidarantią AUC ekspoziciją, kai vartojama 100 mg dozė), atsirado tik pūslių. Net ir tęsiant gydymą, jos išnyko savaime ir nebuvo susijusios su jokiais histopatologiniais sutrikimais. Besisluoksniuojanti oda, besilupanti oda, šašai ir opelės ant uodegos su būdingais histopatologiniais pakitimais stebėtos skiriant ≥ 20 mg/kg per parą dozę (maždaug 3 kartus didesnė už žmogaus organizme susidarantią AUC ekspoziciją, kai vartojama 100 mg dozė). Uodegos nekroziniai pažeidimai stebėti skiriant ≥ 80 mg/kg per parą dozę. Odos pažeidimai buvo negrįžtami per 4 savaičių gijimo periodą beždžionėms, kurioms buvo skiriama 160 mg/kg per parą.

Metforminas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių metformino tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Hidroksipropilceliuliozė
Mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė
Mikrokristalinė celiuliozė
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė 2910
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Makrogolis 6000
Talkas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio / aliuminio lizdinė plokštelė. Pakuotėje yra 30 arba 60 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1611/001-004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg vildagliptino ir 850 mg metformino hidrochlorido (atitinkančio 660 mg metformino).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1611/001-002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg tabletės
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg vildagliptino 1000 mg metformino hidrochlorido (atitinkančio 780 mg metformino).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1611/003-004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg tabletės
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės
vildagliptinas/metformino hidrochloridas (*vildagliptinum/metformini hydrochloridum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord
3. Kaip vartoti Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord ir kam jis vartojamas

Veikliosios Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord medžiagos, vildagliptinas ir metformino hidrochloridas, priklauso vaistų, vadinamų „geriamaisiais vaistais nuo diabeto“ grupei.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord vartojamas 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiems pacientams gydyti. Šis diabeto tipas dar vadinamas nuo insulino nepriklausomu cukriniu diabetu. Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord vartojamas, kai diabetas nėra tinkamai kontroliuojamas vien dieta ir fiziniais pratimais ir (arba) kitų diabetui gydyti vartojamų vaistų (insulino arba sulfonilkarbamido).

2 tipo diabetu susergama, kai organizmas gamina nepakankamai insulino, arba kai organizme susidaręs insulinas neveikia taip gerai, kaip turėtų. Juo taip pat galima susirgti, jei organizmas gamina per daug gliukagono.

Tiek insulinas, tiek gliukagonas gaminami kasoje. Insulinas padeda sumažinti cukraus koncentraciją kraujyje, ypač po valgio. Gliukagonas skatina cukraus gamybą kepenyse, dėl ko padidėja cukraus koncentracija kraujyje.

Kaip Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord veikia

Abi veikliosios medžiagos, vildagliptinas ir metforminas, padeda sureguliuoti cukraus koncentraciją kraujyje. Veiklioji medžiaga vildagliptinas veikia skatindamas insulino gamybą ir slopindamas gliukagono gamybą kasoje. Kita veiklioji medžiaga metforminas padeda organizmui geriau panaudoti insuliną. Įrodyta, kad šis vaistas mažina cukraus kiekį kraujyje, kas gali padėti užkirsti kelią Jūsų diabeto sukeliams komplikacijoms.

2. Kas žinotina prieš vartojant Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord vartoti negalima

- jeigu yra alergija vildagliptinui, metforminui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos

- išvardytos 6 skyriuje). Jeigu manote, kad galite būti alergiškas bet kuriai iš šių medžiagų, prieš pradėdami vartoti Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord pasitarkite su gydytoju;
- jeigu sergate nekontroliuojamu diabetu ir yra, pvz., sunki hiperglikemija (didelis gliukozės kiekis kraujyje), pasireiškia pykinimas, vėmimas, viduriavimas, greitas svorio kritimas, pieno rūgšties acidozė (žr. „Pieno rūgšties acidozės rizika“ toliau) arba ketoacidozė. Ketoacidozė yra būklė, kai kraujyje kaupiasi medžiagos, vadinamos „ketoniniais kūnais“, ji gali sukelti diabetinę prekomą. Simptomai gali būti pilvo skausmas, greitas ir gilus kvėpavimas, mieguistumas arba neįprastas vaisių kvapas iš burnos;
 - jeigu neseniai ištiko širdies smūgis arba jeigu sergate širdies nepakankamumu, yra ryškiai sutrikusi kraujo apytaka ar sunku kvėpuoti, tai gali būti širdies sutrikimų požymis;
 - jeigu yra labai susilpnėjusi inkstų funkcija;
 - jeigu sergate sunkia infekcija arba yra sunki dehidratacija (t. y. netekote daug organizmo skysčių);
 - jeigu Jums bus atliekamas rentgeninis tyrimas su kontrastu (specifinis rentgeninis tyrimas į kraujagysles švirkščiant kontrastinių medžiagų). Informaciją apie tai taip pat žr. skyriuje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“;
 - jeigu sutrikusi kepenų funkcija;
 - jeigu piktnaudžiaujate alkoholiu (kiekvieną dieną ar tik retkarčiais);
 - jeigu žindote kūdikį (taip pat žr. „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pieno rūgšties acidozės rizika

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord gali sukelti labai retą, bet labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze, ypač jei Jūsų inkstai neveikia tinkamai. Pieno rūgšties acidozės pasireiškimo rizika padidėja ir esant nekontroliuojamam diabetui, sunkioms infekcijoms, ilgalaikiam badavimui arba piktnaudžiavimui alkoholiu, dehidratacijai (žr. kitą informaciją toliau), kepenų funkcijos sutrikimams ir bet kurioms sveikatos būklėms, kai sumažėja organizmo dalies aprūpinimas deguonimi (pvz., ūminei sunkiai širdies ligai).

Jeigu Jums tinka bent vienas iš pirmiau nurodytų punktų, kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

Trumpam nustokite vartoti Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord, jeigu Jums yra būklė, kuri gali būti susijusi su dehidratacija (reikšmingu organizmo skysčių netekimu), pvz., sunkus vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, karščio poveikis arba mažesnis nei įprastai skysčių suvartojimas. Kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

Nustokite vartoti Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią liginę, jeigu Jums pasireiškė pieno rūgšties acidozės simptomų, nes ši būklė gali sukelti komą.

Pieno rūgšties acidozės simptomai gali būti:

- vėmimas;
- pilvo skausmas;
- raumenų mėšlungis;
- bendras prastos savijautos pojūtis su dideliu nuovargiu;
- pasunkėjęs kvėpavimas;
- sumažėjusi kūno temperatūra ir retas širdies plakimas.

Pieno rūgšties acidozė yra rimtas sutrikimas, kuris turi būti gydomas liginėje.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord nėra insulino pakaitalas. Todėl Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord negalima vartoti 1 tipo diabetui gydyti.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord, jeigu sergate ar sirgote kasos liga.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Vildagliptin/Metformin

hydrochloride Accord, jeigu vartojate sulfonilurėja vadinamo vaisto nuo diabeto. Siekdamas išvengti sumažėjusio gliukozės kiekio kraujyje (hipoglikemijos), gydytojas gali sumažinti Jūsų vartojamos sulfonilurėjos dozę, jeigu šio vaisto vartosite kartu su Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord.

Jei anksčiau vartojote vildagliptino, bet dėl pasireiškusių kepenų ligos turėjote nutraukti jo vartojimą, Jūs negalite vėl pradėti vartoti šio vaisto.

Odos pažeidimas yra dažna diabeto komplikacija. Rekomenduojama laikytis Jūsų gydytojo ar slaugytojo nurodytų odos ir pėdų priežiūros rekomendacijų. Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord vartojimo metu taip pat rekomenduojama ypatingai atkreipti dėmesį į naujai susidariusias pūsles ar opas. Jei jų atsirastų, nedelsiant pasikonsultuokite su gydytoju.

Jeigu Jums reikia atlikti didelę operaciją, turite nustoti vartoti Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord procedūros metu ir kurį laiką po procedūros. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord. Prieš pradėdant vartoti Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord, Jums bus iširta kepenų funkcija, šie tyrimai per pirmuosius gydymo metus bus kartojami kas tris mėnesius, o po to periodiškai. Tai daroma dėl to, kad kaip galima anksčiau nustatyti kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo požymius.

Jeigu esate senyvo amžiaus ir (arba) Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi, gydymo Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord metu gydytojas tikrins Jūsų inkstų funkciją mažiausiai kartą per metus arba dažniau.

Gydytojas reguliariai tirs cukraus kiekį Jūsų kraujyje ir šlapime.

Vaikams ir paaugliams

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Jeigu Jums reikia į kraują suleisti kontrastinės medžiagos, kurios sudėtyje yra jodo, pvz., atliekant rentgeno arba skenavimo tyrimą, prieš leidžiant arba leidimo metu turite nustoti vartoti Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Jums gali reikėti dažniau tirti gliukozės kiekį kraujyje ir inkstų funkciją arba gydytojui gali reikėti koreguoti Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord dozavimą. Ypač svarbu paminėti:

- gliukokortikoidų, paprastai vartojamų uždegiminėms ligoms gydyti,
- beta-2 agonistų, paprastai vartojamų kvėpavimo sutrikimui gydyti,
- kitų diabetui gydyti vartojamų vaistų,
- vaistus, kurie skatina šlapimo gamybą (diuretikai),
- vaistus, vartojamus skausmui ir uždegimui gydyti (NVNU ir COX-2 inhibitoriai, pvz., ibuprofenas ir celekoksibas),
- tam tikrus vaistus padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti (AKF inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai),
- tam tikrų skydliaukę veikiančių vaistų,
- tam tikrų nervų sistemą veikiančių vaistų,
- tam tikrų krūtinės anginai gydyti vartojamų vaistų (pvz., ranolazino),
- tam tikrų ŽIV infekcijai gydyti vartojamų vaistų (pvz., dolutegraviro),
- tam tikrų specifiniam skydliaukės vėžio tipui (meduliniam skydliaukės vėžiui) gydyti vartojamų vaistų (pvz., vandetanibo),
- tam tikrų rėmeniui ir pepsinėms opoms gydyti vartojamų vaistų (pvz., cimetidino).

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord vartojimas su alkoholiu

Vartodami Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord, venkite piktnaudžiauti alkoholiu, nes tai gali padidinti pieno rūgšties acidozės riziką (žr. skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Gydytojas aptars su Jumis galimą nėštumo metu vartojamo Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord sukeliama pavojų.
- Nėščiosioms ar žindyvėms Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord vartoti negalima (taip pat žr. „Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord vartoti negalima“).

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jei vartojant Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord jaučiate svaigulį, vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima.

3. Kaip vartoti Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord dozė, kurią reikia vartoti, gali būti įvairi, priklausomai nuo būklės. Gydytojas Jums tiksliai pasakys, kiek Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord tablečių gerti.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra po vieną 50 mg/850 mg arba 50 mg/1000 mg plėvele dengtą tabletę du kartus per parą.

Jeigu Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi, gydytojas gali skirti mažesnę dozę. Taip pat gydytojas gali paskirti mažesnę dozę tuo atveju, jeigu vartojate sulfonilurėją vadinamą vaistą nuo diabeto.

Gydytojas gali skirti šio vaisto vartoti vieno arba kartu su tam tikrais kitais vaistais, kurie mažina cukraus kiekį Jūsų kraujyje.

Kada ir kaip vartoti Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

- Tabletes nurykite nesmulkintas, užgerdami stikline vandens.
- Vieną tabletę išgerkite ryte, o kitą – vakare, valgio metu ar iškart po valgio. Vartojant tabletes iškart po valgio, sumažėja skrandžio sutrikimo pavojus.

Laikykitės visų Jūsų gydytojo nurodymų dėl dietos. Vartojant Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord ypatingai svarbu toliau laikytis dietos, jeigu laikotės sergančiųjų diabetu svorio reguliavimo dietos.

Ką daryti pavartojus per didelę Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord dozę?

Jeigu išgėrėte per daug Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord tablečių, arba jei kas nors kitas išgėrė Jūsų vaistų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką**. Tokiu atveju gali prireikti medicininės pagalbos. Jeigu reikia vykti pas gydytoją ar į ligoninę, kartu pasiimkite vaisto pakuotę ir šį pakuotės lapelį.

Pamiršus pavartoti Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Jei pamiršote išgerti tabletę, išgerkite ją kito valgio metu, nebent jau laikas gerti kitą dozę. Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų tablečių iškart) norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Tęskite šio vaisto vartojimą tol, kol nurodys Jūsų gydytojas, kad galima būtų kontroliuoti cukraus kiekį kraujyje. Nenutraukite Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord vartojimo, nebent gydytojas nurodys tai padaryti. Jeigu iškilo klausimų, kiek laiko vartoti šio vaisto, pasitarkite su

gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškia toliau nurodytas šalutinis poveikis, **nutraukite Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord vartojimą ir nedelsiant kreipkitės į gydytoją:**

- Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord gali sukelti labai retą (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 vartotojų), tačiau labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą **pieno rūgšties acidoze** (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“). Tokiu atveju turite **nustoti vartoti Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord ir nedelsdami kreiptis į gydytoją arba artimiausią ligoninę**, nes pieno rūgšties acidozės gali sukelti komą.
- Angioedema (retai: gali pasireikšti iki 1 iš 1 000 žmonių), kurios simptomai yra patinęs veidas, liežuvis ar gerklė, pasunkėjęs rijimas, pasunkėjęs kvėpavimas, staiga prasidėjęs išbėrimas ar dilgėlinė, šie požymiai gali rodyti, kad pasireiškė reakcija, vadinama „angioedema“.
- Kepenų liga (hepatitas) (retai), kurios simptomai yra pageltonavusi oda ir akys, pykinimas, apetito netekimas ar tamsios spalvos šlapimas, šie požymiai gali rodyti, kad pasireiškė kepenų liga (hepatitas).
- Kasos uždegimas (pankreatitas) (dažnis nežinomas): simptomai apima stiprų ir nepraeinantį skausmą pilve (skrandžio srityje), kuris gali plisti kiaurai į Jūsų nugarą, taip pat pykinimą ir vėmimą.

Kiti šalutiniai reiškiniai

Kai kuriems Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord vartojusiems pacientams pasireiškė toliau nurodytų šalutinių reiškinų:

- Labai dažni (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių): pykinimas, vėmimas, viduriavimas, skrandžio ar aplinkinių sričių skausmas (pilvo skausmas), sumažėjęs apetitas.
- Dažni (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių): svaigulys, galvos skausmas, nesuvaldomas drebinimas, metalo skonis burnoje, sumažėjusi gliukozės koncentracija kraujyje.
- Nedažni (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių): sąnarių skausmas, nuovargis, vidurių užkietėjimas, patinę rankos, čiurnos ar pėdos (edema).
- Labai reti (gali pasireikšti iki 1 iš 10 000 žmonių): gerklės skausmas, sloga, karščiavimas; padidėjusios pieno rūgšties koncentracijos kraujyje požymiai (vadinamoji pieno rūgšties acidozė), pvz., mieguistumas ar svaigulys, stiprus pykinimas ar vėmimas, pilvo skausmas, nereguliarus širdies ritmas ar gilus, padažnėjęs kvėpavimas; odos paraudimas, niežulys; sumažėjęs vitamino B12 kiekis (pablyškimas, nuovargis, sutrikusios sąmonės požymiai, pvz., sumišimas ar sutrikusi atmintis).

Kai kuriems Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord ir sulfonilurėjos vartojusiems pacientams pasireiškė toliau nurodytų šalutinių reiškinų:

- Dažni: galvos svaigimas, drebinimas, silpnumas, sumažėjęs gliukozės kiekis kraujyje, sustiprėjęs prakaitavimas.

Kai kuriems Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord ir insulino vartojusiems pacientams pasireiškė toliau nurodytų šalutinių reiškinų:

- Dažni: galvos skausmas, šaltkrėtis, pykinimas (šleikštulys), sumažėjęs gliukozės kiekis kraujyje, rėmuo.
- Nedažni: viduriavimas, vidurių pūtimas.

Nuo vaisto pateikimo į rinką pradžios, taip pat nustatytas toliau išvardytas šalutinis poveikis:

- Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis): niežintis išbėrimas,

kasos uždegimas, lokalizuotas odos lupimasis ar pūslės, raumenų skausmas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra vildagliptinas ir metformino hidrochloridas.
- Kiekvienoje Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg vildagliptino ir 850 mg metformino hidrochlorido (atitinkančio 660 mg metformino).
- Kiekvienoje Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg vildagliptino ir 1000 mg metformino hidrochlorido (atitinkančio 780 mg metformino).
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - tabletės branduolys: hidroksipropilceliuliozė, mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė, mikrokristalinė celiuliozė, magnio stearatas
 - Tabletės plėvelė: hipromeliozė, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), makrogolis, talkas.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonos spalvos, ovalios formos, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „GG2“, o kita pusė yra lygi. Tabletės dydis yra maždaug 20,15 x 8,00 mm.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg plėvele dengtos tabletės

Tamsiai geltonos spalvos, ovalios formos, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „GG3“, o kita pusė yra lygi. Tabletės dydis yra maždaug 21,11 x 8,38 mm.

Vildagliptin/ Metformin hydrochloride Accord tiekiamos aliuminio / aliuminio lizdinėse plokštelėse, kuriose yra 30 arba 60 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomińska 50,
95-200 Pabianice, Lenkija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>