

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg vildagliptīna (*vildagliptinum*) un 850 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*) (atbilst 660 mg metformīna).

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg vildagliptīna (*vildagliptinum*) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*) (atbilst 780 mg metformīna).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Dzeltena, ovāla, abpusēji izliekta apvalkotā tablete, kurai vienā pusē iespiests „GG2” un otra puse gluda. Tabletes izmērs ir aptuveni 20,15 x 8,00 mm.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Tumši dzeltena, ovāla, abpusēji izliekta apvalkotā tablete, kurai vienā pusē iespiests „GG3” un otra puse gluda. Tabletes izmērs ir aptuveni 21,11 x 8,38 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord ir indicēts papildus diētai un fiziskajām aktivitātēm, lai uzlabotu glikēmijas kontroli pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu:

- pacientiem, kuru stāvoklis netiek pietiekami kontrolēts tikai ar metformīna hidrohlorīdu;
- pacientiem, kuri ir jau ārstēti ar vildagliptīna un metformīna hidrohlorīda kombināciju atsevišķu tablešu veidā;
- kombinācijā ar citām zālēm diabēta ārstēšanai, tai skaitā insulīnu, ja tās nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli (skatīt 4.4., 4.5., un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie ar normālu nieru darbību ($G\bar{F}\bar{A} \geq 90$ ml/min)

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord antihiperlikēmiskās terapijas deva jāpielago katram pacientam individuāli, pamatojoties uz jau lietoto zāļu dozēšanas režīmu, efektivitāti un panesamību, kā arī nepārsniedzot vildagliptīna maksimālo ieteicamo dienas devu 100 mg. Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord lietošanu vajadzētu uzsākt ar 50 mg/850 mg vai 50 mg/1000 mg tabletēm divas

reizes dienā, lietojot vienu tableti no rīta un otru vakarā.

- Pacientiem, kuriem maksimālās panesamās metformīna devas lietošana monoterapijā nenodrošina pietiekamu (glikēmijas) kontroli: Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord sākumdevai vajadzētu nodrošināt 50 mg vildagliptīna divas reizes dienā (kopējā dienas deva 100 mg) plus jau lietotā metformīna deva.
- Pacientiem, kuriem tiek mainīta terapija no vildagliptīna un metformīna kā atsevišķu tablešu vienlaicīgas lietošanas: Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord lietošanu vajadzētu uzsākt ar vildagliptīna un metformīna devām, kuras atbilst jau lietotajām.
- Pacientiem, kuriem divkārša kombinētā terapijā ar metformīna un sulfonilurīnvielas atvasinājumiem nenodrošina pietiekamu (glikēmijas) kontroli: Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord devām vajadzētu nodrošināt 50 mg vildagliptīna divas reizes dienā (kopējā dienas deva 100 mg) un metformīna devu, kura ir līdzīga lietotajai. Ja Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord tiek lietots kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, hipoglikēmijas riska mazināšanai jāapsver mazāku devu lietošana.
- Pacientiem, kuriem divkārša kombinētā terapijā ar maksimālo panesamo metformīna devu un insulīnu nenodrošina pietiekamu (glikēmijas) kontroli: Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord devai vajadzētu nodrošināt 50 mg vildagliptīna divas reizes dienā (kopējā dienas deva 100 mg) un metformīna devu, kura ir līdzīga lietotajai.

Nav klīniskas pieredzes par vildagliptīna un metformīna drošumu un efektivitāti, lietojot tos trīskāršā kombinētā terapijā ar tiazolidīndionu.

Īpašas pacientu grupas

Vecāka gadagājuma pacienti (≥ 65 gadi)

Metformīns tiek izvadīts caur nierēm, un gados vecākiem pacientiem ir nosliece uz pavājinātu nieru darbību, tāpēc vecāka gadagājuma pacientiem, kuri lieto Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord, ir regulāri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

GFĀ jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas ar metformīnu saturošām zālēm un vismaz reizi gadā ārstēšanas periodā. Pacientiem ar paaugstinātu nieru darbības traucējumu progresēšanas risku un gados vecākiem cilvēkiem nieru darbība jānovērtē biežāk, piemēram, reizi 3–6 mēnešos.

Kopējo maksimālo metformīna dienas devu vajadzētu sadalīt 2–3 dienas devās. Pacientiem ar GFĀ <60 ml/min pirms metformīna lietošanas sākšanas jāpārskata faktori, kas var palielināt laktātacidozes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja nav pieejams atbilstoša stipruma Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord, jāizmanto atsevišķi monokomponenti, nevis fiksētas devas kombinācija.

GFĀ ml/min	Metformīns	Vildagliptīns
60-89	Maksimālā dienas deva ir 3 000 mg Ja nieru darbība pavājinās, jāapsver devas samazināšana.	Deva nav jāpielāgo.
45-59	Maksimālā dienas deva ir 2 000 mg Sākuma deva ir ne vairāk kā puse no maksimālās devas.	Maksimālā kopējā dienas deva ir 50 mg.
30-44	Maksimālā dienas deva ir 1 000 mg. Sākuma deva ir ne vairāk kā puse no maksimālās devas.	
<30	Metformīns ir kontrindicēts	

Aknu darbības traucējumi

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord nedrīkst lietot pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tai skaitā tiem pacientiem, kuriem pirms ārstēšanas uzsākšanas alanīnaminotransferāzes (ALAT) vai aspartāminotransferāzes (ASAT) līmenis vairāk kā 3 reizes pārsniedz augšējo normas robežu (ANR) (skatīt 4.3, 4.4 un 4.8. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem (< 18 gadi). Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem (< 18 gadi), nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord lietošana ēšanas laikā vai uzreiz pēc ēšanas var mazināt gastrointestinālos simptomus, kas saistīti ar metformīna lietošanu (skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Jebkurš no akūtas metaboliskās acidozes veidiem (piemēram, laktātacidoze, diabētiskā ketoacidoze).
- Diabētiskā pre-koma.
- Smaga nieru mazspēja (GFĀ < 30 ml/min) (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Akūti stāvokļi, kas var ietekmēt nieru darbību, piemēram:
 - dehidratācija,
 - smaga infekcija,
 - šoks,
 - intravaskulāra jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Akūta vai hroniska slimība, kas var izraisīt aušu hipoksiju, piemēram:
 - sirds vai elpošanas mazspēja,
 - neseno pārciests miokarda infarkts,
 - šoks.
- Aknu darbības traucējumi (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).
- Akūta alkohola intoksikācija, alkoholisms.
- Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord nav insulīna aizstājējs pacientiem, kuriem ir vajadzīgs insulīns, un to nedrīkst lietot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu.

Laktātacidoze

Laktātacidoze ir ļoti reta, bet nopietna metaboliska komplikācija, ko visbiežāk novēro akūtas nieru darbības pavājināšanās, kardiorespiratoras slimības vai sepses gadījumā. Akūtas nieru darbības pavājināšanās gadījumā notiek metformīna uzkrāšanās, kas paaugstina laktātacidozes risku.

Dehidratācijas (smagas caurejas vai vemšanas, drudža vai samazinātas šķidruma uzņemšanas) gadījumā metformīna lietošana īslaicīgi jāpārtrauc un ieteicams sazināties ar veselības aprūpes speciālistu.

Pacientiem, kuri lieto metformīnu, jāievēro piesardzība, sākot terapiju ar zālēm, kas var ietekmēt nieru darbību (piemēram, antihipertensīviem līdzekļiem, diurētiskiem līdzekļiem un NSPL). Citi

laktātacidozes riska faktori ir pārmērīga alkohola lietošana, aknu mazspēja, nepietiekami kontrolēts cukura diabēts, ketoze, ilgstoša badošanās, visi stāvokļi, kas saistīti ar hipoksiju, kā arī vienlaicīgi lietotas zāles, kas varētu izraisīt laktātacidozi (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Pacienti un/vai aprūpētāji jāinformē par laktātracidozes risku. Laktātacidozei raksturīga acidotiska aizdusa, sāpes vēderā, muskuļu krampji, astēnija un hipotermija, kam seko koma. Ja ir aizdomas par laktātacidozes simptomiem, pacientam jāpārtrauc metformīna lietošana un nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. Diagnosticējošos laboratorijas testos novēro pazeminātu pH līmeni asinīs (<7,35), paaugstinātu laktātu līmeni plazmā (>5 mmol/l) un palielinātu anjonu starpību un laktāta/piruvāta attiecību.

Jodu saturošas kontrastvielas ievadīšana

Intravaskulāra jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana var izraisīt kontrastvielas inducētu nefropātiju, kas veicina metformīna uzkrāšanos un paaugstinātu laktātacidozes risku. Metformīna lietošana jāpārtrauc pirms radioloģiskā izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Nieru darbība

GFĀ jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas un regulāri ārstēšanas periodā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Metformīna lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar GFĀ <30 ml/min, un tā ir īslaicīgi jāpārtrauc, ja konstatēti stāvokļi, kas var ietekmēt nieru darbību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīgi lietojamās zāles, kas var ietekmēt nieru darbību, izraisīt būtiskas hemodinamikas izmaiņas vai kavēt nieru transportsistēmu un palielināt metformīna sistēmisko iedarbību, jālieto piesardzīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientus ar aknu darbības traucējumiem, tai skaitā tos pacientus, kuriem pirms ārstēšanas uzsākšanas ALAT vai ASAT līmenis vairāk kā 3 reizes pārsniedz ANR, nedrīkst ārstēt ar Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord (skatīt 4.2., 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

Aknu enzīmu līmeņa kontrole

Saistībā ar vildagliptīna lietošanu, retos gadījumos ziņots par aknu darbības traucējumiem (tai skaitā hepatītu). Šajos ziņojumos pacientiem novērotie aknu darbības traucējumi galvenokārt bija asimptomātiski un bez klīniskām komplikācijām; aknu funkcionālo testu (AFT) rezultāti normalizējās pēc terapijas pārtraukšanas. Pirms terapijas ar vildagliptīna/metformīna hidrochlorīdu uzsākšanas, lai noteiktu sākotnējo līmeni, ieteicams veikt AFT. Terapijas laikā ar vildagliptīna/metformīna hidrochlorīdu aknu funkcionālos testus ieteicams veikt ik pēc trim mēnešiem pirmajā gadā un periodiski pēc tam. Pacientiem, kuriem paaugstinās transamināžu līmenis, jāveic otrs aknu funkcionālais tests, lai apstiprinātu atradi, un pēc tam šiem pacientiem bieži jāveic AFT, līdz novirze(-s) izzūd. Ja ASAT vai ALAT palielinās līdz 3 reizēm virs ANR vai vairāk, ieteicams pārtraukt ārstēšanu ar vildagliptīna/metformīna hidrochlorīdu. Pacientiem, kuriem attīstās dzelte vai citi simptomi, kas liecina par aknu darbības traucējumiem, jāpārtrauc Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord lietošana.

Pēc terapijas ar Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord pārtraukšanas un AFT rezultātu normalizēšanās, terapiju ar Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord atsākt nedrīkst.

Ādas bojājumi

Lietojot vildagliptīnu neklīniskajos toksikoloģijas pētījumos, ziņots par ādas bojājumiem, to vidū par pūšļu un čūlu veidošanos uz pērtiķu ekstremitātēm (skatīt 5.3. apakšpunktu). Lai gan klīniskajos pētījumos netika novērota biežāka ādas bojājumu rašanās, ir maz pieredzes par lietošanu pacientiem ar diabētiskām ādas komplikācijām. Turklāt pēcreģistrācijas periodā tika saņemti ziņojumi par bulloziem

un eksfoliatīviem ādas bojājumiem. Tāpēc ieteicama regulāra diabēta slimnieku aprūpe, ādas bojājumu, piemēram, pūšļu un čūlu, rašanās pārbaude.

Akūts pankreatīts

Vildagliptīna lietošana ir saistīta ar akūta pankreatīta rašanas risku. Pacienti jāinformē par akūta pankreatīta raksturīgāko simptomu.

Ja ir aizdomas par pankreatītu, jāpārtrauc vildagliptīna lietošana; ja diagnoze akūts pankreatīts ir apstiprināta, nevajadzētu atsākt vildagliptīna lietošanu. Jāievēro piesardzība pacientiem ar akūtu pankreatītu anamnēzē.

Hipoglikēmija

Ir zināms, ka sulfonilurīnvielas atvasinājumi var izraisīt hipoglikēmiju. Pacienti, kuri lieto vildagliptīnu kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, var būt pakļauti hipoglikēmijas riskam, tāpēc hipoglikēmijas riska mazināšanai jāapsver iespēja lietot mazāku sulfonilurīnvielas atvasinājumu devu.

Kirurģiskās operācijas

Metformīna lietošana jāpārtrauc pirms operācijām ar vispārējo, spinālo vai epidurālo anestēziju. Ārstēšanu var atsākt ne agrāk kā 48 stundas pēc operācijas vai perorālās barošanas atsākšanas, ja nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti oficiāli mijiedarbības pētījumi ar Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord. Sekojošie dati atspoguļo pieejamo informāciju par mijiedarbību ar atsevišķām aktīvajām vielām.

Vildagliptīns

Vildagliptīnam ir maza iespēja izraisīt mijiedarbību ar vienlaicīgi lietotām zālēm. Vildagliptīns nav citohroma P (CYP) 450 enzīma substrāts un neinhibē un neinducē CYP 450 enzīmus, tāpēc tas nevarētu mijiedarboties ar aktīvajām vielām, kas ir šo enzīmu substrāti, inhibitori vai induktori.

Rezultāti no klīniskajiem pētījumiem, kuros iekšķīgi lietojamie pret diabēta līdzekļi pioglitazons, metformīns un gliburīds tika lietoti kombinācijā ar vildagliptīnu, neliecina par klīniski nozīmīgu farmakokinētisku mijiedarbību mērķa populācijā.

Zāļu mijiedarbības pētījumos veseliem indivīdiem, lietojot dīgoksīnu (P-glikoproteīna substrāts) un varfarīnu (CYP2C9 substrāts) kopā ar vildagliptīnu, nav atklāta klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība.

Ar amlodipīnu, ramiprilu, valsartānu un simvastatīnu tika veikti zāļu mijiedarbības pētījumi veseliem indivīdiem. Šajos pētījumos pēc lietošanas vienlaicīgi ar vildagliptīnu klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība netika novērota. Tomēr tas nav noskaidrots mērķa populācijā.

Kombinācija ar AKE-inhibitoriem

Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto AKE-inhibitorus, ir iespējams paaugstināts angioedēmas risks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tāpat kā citām iekšķīgi lietojamām pret diabēta zālēm, vildagliptīna hipoglikemizējošo darbību var mazināt noteiktas aktīvās vielas, to vidū tiazīdi, kortikosteroīdi, vairogdziedzera preparāti un simpatomimētiskie līdzekļi.

Metformīns

Kombinācija nav ieteicama

Alkohols

Alkohola intoksikācija ir saistīta ar paaugstinātu laktātacidozes risku, jo īpaši badošanās, nepietiekama uztura vai aknu darbības traucējumu gadījumos.

Jodu saturošas kontrastvielas

Metformīna lietošana jāpārtrauc pirms radioloģiskā izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Zāļu kombinācijas, kuru lietošanas gadījumā nepieciešams ievērot piesardzību

Dažas zāles var nelabvēlīgi ietekmēt nieru darbību un paaugstināt laktātacidozes risku, piemēram, NSPL, ieskaitot selektīvos ciklooksigenāzes (COX) II inhibitorus, AKE inhibitori, angiotensīna II receptoru antagonisti un diurētiskie līdzekļi, it sevišķi cilpas diurētiskie līdzekļi. Sākot terapiju vai lietojot šīs zāles kombinācijā ar metformīnu, nepieciešams rūpīgi monitorēt nieru darbību.

Glikokortikoidiem, bēta-2 agonistiem un diurētiskiem līdzekļiem pašiem piemīt iekšēja hiperglikēmiska aktivitāte. Pacients par to ir jāinformē un jāveic biežāka glikozes līmeņa kontrole asinīs, īpaši ārstēšanas sākumā. Ja nepieciešams, Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord deva vienlaicīgās terapijas laikā un pēc tās pārtraukšanas var būt jāpielāgo.

Angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori var pazemināt glikozes līmeni asinīs. Ja nepieciešams, terapijas laikā ar citām zālēm un pēc tās pārtraukšanas jāpielāgo antihiperglikemizējošo zāļu deva.

Vienlaicīga tādu zāļu lietošana, kas ietekmē kopējās nieru kanāliņu transportsistēmas, kas saistītas ar metformīna elimināciju caur nierēm (piemēram, organiskais katjonu transportētājs-2 [OCT2 – *organic cationic transporter-2*] / vairāku zāļu un toksīnu ekstrūzijas [MATE – *multidrug and toxin extrusion*] inhibitori, piemēram, ranolazīns, vandetanībs, dolutegravīrs un cimetidīns) var palielināt metformīna sistēmisko iedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pietiekami dati par Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Ar vildagliptīnu veiktie pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, lietojot to lielās devās. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda metformīna reproduktīvo toksicitāti. Ar vildagliptīnu un metformīnu veiktie pētījumi dzīvniekiem neliecina par teratogenitāti, bet ir toksiska ietekme uz augli mātiņai toksiskās devās (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord grūtniecības laikā nevajadzētu lietot.

Barošana ar krūti

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par metformīna un vildagliptīna izdalīšanos pienā. Nav zināms, vai vildagliptīns izdalās cilvēka pienā, bet metformīns izdalās mātes pienā cilvēkam nelielā daudzumā. Ņemot vērā iespējamo ar metformīna lietošanu saistīto jaundzimušā hipoglikēmijas risku un informācijas trūkumu par vildagliptīna lietošanu cilvēkiem, Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord nav ieteicams bērna barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Nav veikti pētījumi par Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord ietekmi uz auglību cilvēkam (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti, kuriem kā nevēlama blakusparādība var attīstīties reibonis, jāizvairās no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ar Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord nav veikti terapeitiski klīniski pētījumi. Tomēr ir pierādīta Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord bioekvivalence ar vienlaicīgi lietotu vildagliptīnu un metformīnu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šeit sniegtie dati attiecas uz vienlaicīgu vildagliptīna un metformīna lietošanu, kad vildagliptīns tika pievienots metformīna terapijai. Nav bijuši pētījumi, kad metformīns tiktu pievienots vildagliptīnam.

Drošuma profila kopsavilkums

Vairums blakusparādību bija vieglas un pārejošas, ārstēšana nebija jāpārtrauc. Netika atklāta nekāda sakarība starp blakusparādībām un vecumu, etnisko piederību, lietošanas ilgumu vai dienas devu.

Saistībā ar vildagliptīna lietošanu, retos gadījumos ziņots par aknu darbības traucējumiem (tai skaitā hepatītu). Šajos ziņojumos pacientiem novērotie aknu darbības traucējumi galvenokārt bija asimptomātiski un bez klīniskām komplikācijām; aknu funkcionālo testu rezultāti normalizējās pēc terapijas pārtraukšanas. Dati no kontrolētiem monoterapijas un papildterapijas pētījumiem, kas ilga līdz pat 24 nedēļām, ALAT vai ASAT paaugstināšanās ≥ 3 reizes virs ANR (ko klasificē kā vismaz 2 secīgos mērījumos esošu vai terapijas beigu vizītē novērotu) biežums bija 0,2%, 0,3% un 0,2%, lietojot attiecīgi 50 mg vildagliptīna vienu reizi dienā, 50 mg vildagliptīna divas reizes dienā un salīdzinošu terapiju. Šī transamināžu paaugstināšanās parasti bija asimptomātiska, neprogresējoša un nebija saistīta ar holestāzi vai dzelti.

Lietojot vildagliptīnu, ziņots par retiemi angioedēmas gadījumiem – tikpat bieži kā salīdzinošajā terapijā. Par lielāko daļu gadījumu tika ziņots, kad vildagliptīns tika lietots kombinācijā ar AKE inhibitoru. Vairums gadījumu bija viegli izteikti, un traucējums izzuda, turpinot ārstēšanu ar vildagliptīnu.

Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts

Blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem, kuri dubultmaskētos pētījumos saņēma vildagliptīnu monoterapijā un papildterapijā, norādītas tālāk pa orgānu sistēmu grupām un pēc absolūtā sastopamības biežuma. Blakusparādības, kas norādītas 5. tabulā, pamatojas uz Eiropas Savienībā apstiprinātā metformīna zāļu apraksta pieejamo informāciju. Biežums definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Blakusparādības, par kurām dubultmaskētos pētījumos ziņots pacientiem, kuri saņēma 100 mg vildagliptīna dienā kā papildterapiju metformīnam, salīdzinājumā ar placebo plus metformīnu (N=208)

Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži	Hipoglikēmija
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Trīce
Bieži	Galvassāpes
Bieži	Reibonis
Retāk	Nogurums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Slikta dūša

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Kontrolētos klīniskos pētījumos ar vildagliptīna 100 mg dienā plus metformīna kombināciju netika ziņots par lietošanas pārtraukšanu blakusparādību dēļ ne vildagliptīna 100 mg dienā plus metformīna, ne placebo plus metformīna terapijas grupās.

Klīniskajos pētījumos hipoglikēmiju novēroja bieži pacientiem, kuri saņēma vildagliptīnu kombinācijā ar metformīnu (1%), un retāk pacientiem, kuri saņēma placebo + metformīnu (0,4%). Vildagliptīna grupās par smagiem hipoglikēmijas gadījumiem netika ziņots.

Klīniskajos pētījumos, pievienojot vildagliptīnu 100 mg dienā metformīnam, nenovēroja ķermeņa masas izmaiņas salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (+0,2 kg vildagliptīna grupā un attiecīgi -1 kg placebo grupā).

Klīniskajos pētījumos, kas ilga vismaz 2 gadus, vildagliptīnu pievienojot metformīnam, nekonstatēja citas blakusparādības vai citus neparedzētus riskus.

Kombinācija ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem

2. tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem, kuri saņēma 50 mg vildagliptīna divas reizes dienā kombinācijā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumiem (N=157)

Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži	Hipoglikēmija
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Reibonis, trīce
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Hiperhidroze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	
Bieži	Astēnija

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Netika ziņots par lietošanas pārtraukšanu blakusparādību dēļ vildagliptīna + metformīna + glimepirīda terapijas grupā salīdzinājumā ar 0,6% placebo + metformīna + glimepirīda terapijas grupā.

Hipoglikēmijas gadījumi tika novēroti bieži abās terapijas grupās (5,1% vildagliptīna + metformīna + glimepirīda terapijas grupā salīdzinājumā ar 1,9% placebo + metformīna + glimepirīda terapijas grupā). Tika ziņots par vienu smagas hipoglikēmijas gadījumu vildagliptīna grupā.

Ietekme uz vidējo ķermeņa masu pētījuma beigās bija neitrāla (+0,6 kg vildagliptīna grupā un -0,1 kg placebo grupā).

Kombinācija ar insulīnu

3. tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem, kuri dubultmaskētos pētījumos dienā saņēma 100 mg vildagliptīna kombinācijā ar insulīnu (ar vai bez metformīna) (N=371)

Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži	Pazemināts glikozes līmenis asinīs
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Galvassāpes, drebuļi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Slikta dūša, gastroezofageālā refluksa slimība
Retāk	Caureja, vēdera uzpūšanās

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Kontrolētos klīniskos pētījumos, lietojot vildagliptīnu 50 mg divas reizes dienā kombinācijā ar insulīnu, ar vai bez vienlaicīgas metformīna lietošanas, lietošanas pārtraukšanas gadījumu skaits blakusparādību dēļ bija 0,3% vildagliptīna terapijas grupā, un netika ziņots par lietošanas pārtraukšanu placebo terapijas grupā.

Hipoglikēmijas gadījumu biežums bija līdzīgs abās terapijas grupās (14,0% vildagliptīna grupā salīdzinājumā ar 16,4% placebo grupā). Par smagas hipoglikēmijas izpausmēm tika ziņots diviem pacientiem vildagliptīna grupā un 6 pacientiem placebo grupā.

Pētījuma beigās ietekme uz vidējo ķermeņa masu bija neitrāla (+0,6 kg salīdzinājumā ar sākuma rādītājiem vildagliptīna grupā, un nekādu izmaiņu ķermeņa masas rādītājos placebo grupā).

Papildu informācija par fiksētās kombinācijas zāļu atsevišķajām aktīvajām vielām

Vildagliptīns

4. tabula Blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem, kuri saņēma 100 mg vildagliptīna dienā monoterapijas veidā dubultmaskētos pētījumos (N=1 855)

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti reti	Augšējo elpošanas ceļu infekcija
Ļoti reti	Nazofaringīts
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Retāk	Hipoglikēmija
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Reibonis
Retāk	Galvassāpes
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Retāk	Perifēriska tūska
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Retāk	Aizcietējums
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Retāk	Artralģija

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Kopējais izstāšanās gadījumu skaits no kontrolētas monoterapijas pētījumiem blakusparādību dēļ pacientiem, kuri tika ārstēti ar vildagliptīnu pa 100 mg dienā (0,3%), nebija lielāks kā placebo (0,6%) vai salīdzinājuma zāļu lietošanas gadījumā (0,5%).

Salīdzinošos kontrolētos monoterapijas pētījumos par hipoglikēmiju tika ziņots retāk - 0,4% (7 no 1 855) pacientu, kas tika ārstēti ar 100 mg vildagliptīna dienā, salīdzinot ar 0,2% (2 no 1 082) pacientu grupās, kas tika ārstētas ar aktīvām salīdzinājuma zālēm vai placebo, un netika ziņots par būtiskiem

vai smagiem notikumiem.

Klīniskajos pētījumos, lietojot monoterapijā vildagliptīnu 100 mg dienā, nenovēroja ķermeņa masas izmaiņas salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (-0,3 kg vildagliptīna grupā un attiecīgi -1,3 kg placebo grupā).

Klīniskajos pētījumos, kas ilga vismaz 2 gadus, lietojot vildagliptīnu monoterapijā, nekonstatēja citas blakusparādības vai citus neparedzētus riskus.

Metformīns

5. tabula Metformīna blakusparādības

Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti reti	B ₁₂ vitamīna uzsūkšanās samazināšanās un laktātacidoze*
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Metāliska garša
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā un ēstgribas zudums
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes vai hepatīts**
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti reti	Ādas reakcijas, piemēram, eritēma, nieze un nātrene
* B ₁₂ vitamīna uzsūkšanās samazināšanās ar līmeņa pazemināšanos serumā ilgstoši ar metformīnu ārstētiem pacientiem novērota ļoti reti. Ja pacientam tiek atklāta megaloblastiska anēmija, ieteicams apsvērt šādu etioloģiju.	
** Ziņots par atsevišķiem aknu funkcionālo testu rezultātu noviržu gadījumiem vai hepatītu, kas izzuda pēc metformīna lietošanas pārtraukšanas.	

Ar kuņģa-zarnu traktu saistītās nevēlamās blakusparādības visbiežāk attīstās uzsākot ārstēšanu un lielākajā daļā gadījumu izzuda ārstēšanas laikā. Lai novērstu šo blakusparādību rašanos, metformīnu ieteicams lietot 2 dienas devās kopā ar maltīti vai uzreiz pēc ēdienreizes. Arī lēna devas palielināšana var uzlabot kuņģa-zarnu trakta panesamību.

Pēcregistrācijas pieredze

6. tabula Pēcregistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Nav zināmi	Pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Nav zināmi	Hepatīts (atgriezenisks līdz ar zāļu lietošanas pārtraukšanu) Izmaiņas aknu funkcionālajos testos (atgriezeniski līdz ar zāļu lietošanas pārtraukšanu)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Nav zināmi	Muskuļu sāpes
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Nav zināmi	Nātrene Eksfoliatīvi un bullozi ādas bojājumi, tai skaitā bullozs pemfigoīds

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieejami dati par Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord pārdozēšanu.

Vildagliptīns

Ir maz informācijas par vildagliptīna pārdozēšanu.

Simptomi

Informācija par iespējamiem vildagliptīna pārdozēšanas simptomiem iegūta no pieaugošu devu panesamības pētījuma veseliem indivīdiem, kuri lietoja vildagliptīnu 10 dienas. 400 mg devas lietošanas laikā bija trīs muskuļu sāpju gadījumi un atsevišķi vieglas un pārejošas parestēzijas, drudža, tūskas un pārejošas lipāzes līmeņa paaugstināšanās gadījumi. 600 mg devas lietošanas laikā vienam indivīdam atklāja pēdu un roku tūsku un paaugstinātu kreatīna fosfokināzes (KFK), ASAT, C-reaktīvā proteīna (CRP) un mioglobīna līmeni. Trīs citiem indivīdiem attīstījās pēdu tūska ar parestēziju divos gadījumos. Visi simptomi un laboratorijas rezultātu novirzes pēc pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanas izzuda bez ārstēšanas.

Metformīns

Liela metformīna pārdozēšana (vai vienlaicīgi pastāvošs laktātacidozes risks) var izraisīt laktātacidozi, kas ir neatliekami stacionārā ārstējams medicīniskais stāvoklis.

Ārstēšana

Efektīvākais metformīna izvadīšanas paņēmieni ir hemodialīze. Taču vildagliptīnu nevar izvadīt hemodialīzē, lai gan nozīmīgāko hidrolīzes metabolītu (LAY 151) var. Ieteicama uzturoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, asins glikozes līmeni pazeminošo zāļu kombinācijas, ATK kods: A10BD08

Darbības mehānisms

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord apvieno divus antihiperlikēmiskus līdzekļus ar papildinošu darbības mehānismu, kas uzlabo glikēmijas kontroli pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu – vildagliptīnu, salīņu darbības uzlabotāju grupas pārstāvi, un metformīna hidrohlorīdu, biguanīdu grupas pārstāvi.

Vildagliptīns, kurš pieder salīņu darbības uzlabotāju grupai, ir spēcīgs un selektīvs dipeptidil-peptidāzes-4 (DPP-4) inhibitors. Metformīns galvenokārt darbojas, samazinot endogēno glikozes veidošanu aknās.

Farmakodinamiskā iedarbība

Vildagliptīns

Vildagliptīns galvenokārt darbojas, inhibējot dipeptil-eptidāzi-4 (DPP-4) – enzīmu, kas nosaka inkretīna hormonu GLP-1 (glikagonam līdzīgā peptīda-1) un GIP (glikozes atkarīgā insulīntropiskā polipeptīda) šķelšanu.

Vildagliptīna lietošana izraisa strauju un pilnīgu DPP-4 aktivitātes inhibīciju, kas savukārt izraisa paaugstinātu inkretīna hormonu GLP-1 un GIP endogēno līmeni tukšā dūšā un pēc ēšanas.

Paaugstinot šo inkretīna hormonu endogēno līmeni, vildagliptīns palielina bēta šūnu jutību pret

glikozi, kas izraisa pastiprinātu no glikozes atkarīgo insulīna sekrēciju. Ārstēšana ar vildagliptīnu pa 50-100 mg dienā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu nozīmīgi uzlaboja bēta šūnu funkcijas marķierus, to vidū HOMA-β (*Homeostasis Model Assessment* -β), proinsulīna un insulīna attiecību un bēta šūnu atbildreakcijas rādītājus bieži par paraugu izmantotā maltītes panesamības testā. Individīdiem bez cukura diabēta (ar normālu glikēmiju) vildagliptīns nestimulē insulīna sekrēciju un nepazemina glikozes līmeni.

Paaugstinot endogēnā GLP-1 līmeni, vildagliptīns arī palielina alfa šūnu jutību pret glikozi, kas izraisa glikozei atbilstošāku glikagona sekrēciju.

Pastiprinātā insulīna/glikagona attiecības palielināšanās hiperglikēmijas laikā paaugstinātā inkretīna hormona līmeņa dēļ izraisa glikozes izstrādes mazināšanos aknās tukšā dūšā un pēc ēšanas, kas savukārt pazemina glikēmiju.

Zināmā paaugstinātā GLP-1 līmeņa ietekme uz kuņģa iztukšošanās palēnināšanu ārstēšanas laikā ar vildagliptīnu nav novērota.

Metformīns

Metformīns ir biguanīds ar antihyperglikēmisku iedarbību, kas pazemina gan bazālo, gan glikozes līmeni plazmā pēc ēšanas. Tas nestimulē insulīna sekrēciju, tāpēc neizraisa hipoglikēmiju vai nepalielina ķermeņa masu.

Metformīns var izraisīt glikozes līmeņa pazemināšanos triju mehānismu veidā:

- mazinot glikozes veidošanos aknās, inhibējot glikoneoģenēzi un glikogenolīzi;
- muskuļos, mēreni pastiprinot jutību pret insulīnu, uzlabo perifēro glikozes iekļūšanu šūnās un izmantošanu;
- kavējot glikozes uzsūkšanos zarnās.

Metformīns stimulē intracelulāro glikogēna sintēzi, iedarbojoties uz glikogēna sintāzi un palielinot specifisku membrānas glikozes transportvielu (GLUT-1 un GLUT-4) tipu transportēšanas kapacitāti.

Neatkarīgi no ietekmes uz glikēmiju metformīnam ir labvēlīga ietekme uz lipīdu metabolismu cilvēkiem. Tas terapeitiskās devās pierādīts kontrolētos vidēji ilgus vai ilgstošos klīniskos pētījumos: metformīns pazemina kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un triglicerīdu līmeni serumā.

Prospektīvais, randomizētais UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) pētījums parādījis ilgtermiņa intensīvas glikozes līmeņa kontroles labvēlīgo ietekmi 2. tipa cukura diabēta gadījumā. Rezultātu analīze pacientiem ar lieko ķermeņa masu, kuri ārstēti ar metformīnu pēc neveiksmīgas vienas pašas diētas ievērošanas, parādīja:

- nozīmīgu jebkādu ar cukura diabētu saistītu komplikāciju absolūtā riska mazināšanos metformīna grupā (29,8 notikumi/1 000 pacientgados) salīdzinājumā tikai ar diētu (43,3 notikumi/1 000 pacientgados), $p=0,0023$ un salīdzinājumā ar apvienoto sulfonilurīnvielas atvasinājumu un insulīna monoterapijas grupu (40,1 notikumi/1 000 pacientgados), $p=0,0034$;
- nozīmīgu absolūtā ar cukura diabētu saistītās mirstības riska samazināšanos: metformīnam 7,5 notikumi/1 000 pacientgados, tikai diētai 12,7 notikumi/1 000 pacientgados, $p=0,017$;
- nozīmīgu absolūtā kopējās mirstības riska samazināšanos: metformīnam 13,5 notikumi/1 000 pacientgados salīdzinājumā tikai ar diētu 20,6 notikumi/1 000 pacientgados ($p=0,011$) un salīdzinājumā ar apvienoto sulfonilurīnvielas atvasinājumu un insulīna monoterapijas grupu 18,9 notikumi/1 000 pacientgados ($p=0,021$);
- nozīmīgu absolūtā miokarda infarkta riska samazināšanos: metformīnam 11 notikumi/1 000 pacientgados, tikai diētai 18 notikumi/1 000 pacientgados ($p=0,01$).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Vildagliptīna pievienošana pacientiem, kuriem glikēmijas kontrole bija neapmierinoša, neskatoties uz ārstēšanu ar metformīna monoterapiju, pēc 6 ārstēšanas mēnešiem izraisīja papildus statistiski nozīmīgu vidējo HbA_{1c} pazemināšanos salīdzinājumā ar placebo (atšķirība starp grupām bija -0,7% - -1,1% attiecīgi 50 mg un 100 mg vildagliptīna lietošanas gadījumā). Pacientu daļa, kuri sasniedza

HbA_{1c} pazemināšanos $\geq 0,7\%$, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija statistiski nozīmīgi lielāka abās vildagliptīna plus metformīna grupās (attiecīgi 46% un 60%), salīdzinot ar metformīna plus placebo grupu (20%).

24 nedēļas ilgā klīniskajā pētījumā pacientiem, kuriem slimības kontrole netika panākta lietojot metformīnu (vidējā dienas deva: 2020 mg), salīdzināja vildagliptīnu (50 mg divas reizes dienā) ar pioglitazonu (30 mg vienreiz dienā). Pacientiem ar HbA_{1c} sākumstāvokli 8,4% vidējais samazinājums bija -0,9%, vildagliptīnu pievienojot metformīnam, un -1,0%, pioglitazonu pievienojot metformīnam. Pacientiem, kuriem pioglitazonu pievienoja metformīnam, ķermeņa masa palielinājās vidēji par +1,9 kg, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ķermeņa masa palielinājās vidēji par +0,3 kg, ja metformīnam pievienoja vildagliptīnu.

Klīniskajā pētījumā, kas ilga 2 gadus, pacientiem, kurus ārstēja ar metformīnu (vidējā dienas deva: 1894 mg), salīdzināja vildagliptīnu (50 mg divas reizes dienā) ar glimepirīdu (līdz 6 mg/dienā – vidējā deva 2 gadu laikā: 4,6 mg). Salīdzinot ar vidējo sākumstāvokļa HbA_{1c} 7,3%, pēc viena gada ārstēšanas vidējais HbA_{1c} samazinājums bija -0,4%, vildagliptīnu pievienojot metformīnam, un -0,5% glimepirīdu pievienojot metformīnam. Ķermeņa masas izmaiņas bija -0,2 kg vildagliptīna grupā, salīdzinot ar +1,6 kg glimepirīda grupā. Hipoglikēmijas gadījumu skaits vildagliptīna grupā bija ievērojami zemāks (1,7%), salīdzinot ar glimepirīda grupu (16,2%). Sasniedzot pētījuma mērķa kritēriju (2 gadi), abās terapijas grupās HbA_{1c} vērtības atbilda sākotnējam līmenim un saglabājās atšķirības ķermeņa masas izmaiņu un hipoglikēmijas gadījumu biežuma rādītājos.

52 nedēļas ilgā klīniskajā pētījumā pacientiem, kuriem slimības kontrole netika panākta lietojot metformīnu (sākumstāvokļa metformīna deva 1928 mg/dienā), salīdzināja vildagliptīnu (50 mg divas reizes dienā) ar gliklazīdu (vidējā dienas deva: 229,5 mg). Pēc 1 gada ārstēšanas vidējais HbA_{1c} samazinājums bija -0,81%, lietojot metformīnu kopā ar vildagliptīnu (vidējā HbA_{1c} sākumstāvokļa vērtība 8,4%), un -0,85%, lietojot metformīnu kopā ar gliklazīdu (vidējā HbA_{1c} sākumstāvokļa vērtība 8,5%); līdzvērtīga efektivitāte netika statistiski apstiprināta (95% TI -0,11 – 0,20). Ķermeņa masas izmaiņas bija +0,1 kg vildagliptīna grupā salīdzinot ar +1,4 kg gliklazīda grupā.

24 nedēļas ilgā klīniskajā pētījumā pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši medikamentozu ārstēšanu, izvērtēja vildagliptīna un metformīna fiksētas devas kombinācijas lietošanas efektivitāti sākotnējā ārstēšanā (devu pakāpeniski titrējot līdz 50 mg/500 mg divas reizes dienā vai 50 mg/1000 mg divas reizes dienā). Vildagliptīns/metformīns 50 mg/1000 mg divas reizes dienā samazināja HbA_{1c} par -1,82%, vildagliptīns/metformīns 50 mg/500 mg divas reizes dienā samazināja HbA_{1c} par -1,61%, metformīns 1000 mg divas reizes dienā samazināja HbA_{1c} par -1,36% un vildagliptīns 50 mg divas reizes dienā samazināja HbA_{1c} par -1,09%, salīdzinot ar vidējo HbA_{1c} sākumstāvokli 8,6%. Pacientiem ar HbA_{1c} sākumstāvokli $\geq 10,0\%$ novēroja vēl lielāku samazinājumu.

Tika veikts 24 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums 318 pacientiem, lai izvērtētu vildagliptīna (50 mg divas reizes dienā) efektivitāti un drošumu kombinācijā ar metformīnu (≥ 1500 mg dienā) un glimepirīdu (≥ 4 mg dienā). Vildagliptīns kombinācijā ar metformīnu un glimepirīdu būtiski samazināja HbA_{1c}, salīdzinot ar placebo. Pēc placebo koriģētais vidējais samazinājums no sākotnējās vidējās HbA_{1c} vērtības 8,8% bija -0,76%.

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu veica piecu gadu daudzcentru, randomizētu, dubultmaskētu pētījumu (VERIFY), lai novērtētu agrīnas kombinētās terapijas ar vildagliptīnu un metformīnu (N = 998) efektu salīdzinājumā ar standarta sākotnējo metformīna monoterapiju, kam sekoja kombinācija ar vildagliptīnu (secīgas terapijas grupa) (N = 1003), pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu 2. tipa cukura diabētu. Kombinētā shēma, lietojot vildagliptīna 50 mg divas reizes dienā plus metformīnu, izraisīja statistiski un klīniski nozīmīga relatīvā riska samazināšanos attiecībā uz “laiku līdz apstiprinātai sākotnējai ārstēšanas neveiksmei” (HbA_{1c} vērtība $\geq 7\%$), salīdzinot ar metformīna monoterapiju iepriekš neārstētiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu 5 gadu pētījuma laikā (HR [95% TI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p < 0,001). Sākotnējās ārstēšanas neveiksmes (HbA_{1c} vērtība $\geq 7\%$) sastopamība bija 429 (43,6%) pacienti kombinētās terapijas grupā un 614 (62,1%) pacienti secīgas ārstēšanas grupā.

Tika veikts 24 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums 449 pacientiem, lai izvērtētu vildagliptīna (50 mg divas reizes dienā) efektivitāti un drošumu kombinācijā ar stabilu bazālā vai jauktā insulīna devu (vidējā dienas deva 41 vienības) un vienlaicīgu metformīna lietošanu (N=276) vai bez vienlaicīgas metformīna lietošanas (N=173). Vildagliptīns kombinācijā ar insulīnu būtiski samazināja HbA_{1c}, salīdzinot ar placebo. Kopējā pētījuma populācijā pēc placebo koriģētais vidējais samazinājums no sākotnējās vidējās HbA_{1c} vērtības 8,8% bija -0,72%. Apakšgrupās, kurās pacienti tika ārstēti ar insulīnu ar vai bez vienlaicīgas metformīna lietošanas, pēc placebo koriģētais vidējais HbA_{1c} samazinājums bija attiecīgi -0,63% un -0,84%. Kopējā pētījuma populācijā hipoglikēmijas gadījumu biežums bija attiecīgi 8,4% un 7,2% vildagliptīna un placebo grupās. Pacientiem, kuri saņēma vildagliptīnu, nenovēroja ķermeņa masas pieaugumu (+0,2 kg), kaut gan tiem, kuri saņēma placebo, novēroja ķermeņa masas samazinājumu (-0,7 kg).

Citā 24 nedēļas ilgā pētījumā pacientiem ar stipri progresējošu 2. tipa cukura diabētu un ar nepietiekamu (glikēmijas) kontroli, lietojot insulīnu (īsas vai garākas darbības, vidējā insulīna deva 80 SV/dienā), vidējā HbA_{1c} samazinājuma statistiskā ticamība pēc vildagliptīna (50 mg divas reizes dienā) pievienošanas insulīnam bija lielāka, nekā pacientiem, kas saņēma placebo plus insulīnu (0,5% salīdzinājumā ar 0,2%). Hipoglikēmijas gadījumu biežums bija mazāks vildagliptīna grupā nekā placebo grupā (22,9% salīdzinājumā ar 29,6%).

Sirds-asinsvadu risks

Veikta neatkarīgu un prospektīvu neatkarīgi izvērtētu sirds-asinsvadu notikumu meta analīze par 37 III un IV fāzes, līdz 2 gadu ilgiem monoterapijas un kombinētas terapijas klīniskiem pētījumiem (vidējais vildagliptīna iedarbības ilgums 50 nedēļas, salīdzinājuma zālēm – 49 nedēļas), kas pierādīja, ka ārstēšana ar vildagliptīnu nav saistīta ar paaugstinātu sirds-asinsvadu risku, salīdzinot ar salīdzinājuma zālēm. Neatkarīgi izvērtētu būtisku nevēlamu sirds-asinsvadu notikumu (MACE – *major adverse cardiovascular events*), ieskaitot akūtu miokarda infarktu, insultu vai kardiovaskulāru nāvi, bija līdzīgs vildagliptīnam salīdzinājumā ar kombinētu terapiju ar aktīvu vielu un placebo saturošām salīdzinājuma zālēm [*Mantel–Haenszel risk ratio* (M-H RR) 0,82 (95% TI 0,61-1,11)]. MACE radās 83 no 9 599 (0,86%) ar vildagliptīnu ārstētiem pacientiem un 85 no 7 102 (1,2%) ar salīdzinājuma zālēm ārstētiem pacientiem. Katra atsevišķa MACE komponenta izvērtējums neuzrādīja palielinātu risku (līdzīga M-H RR). Par apstiprinātiem sirds mazspējas (SM) notikumiem, ko definēja kā SM, kuras gadījumā nepieciešama stacionēšana, vai no jauna radusies SM, ziņoja 41 (0,43%) ar vildagliptīnu ārstētiem pacientiem un 32 (0,45%) ar salīdzinājuma zālēm ārstētiem pacientiem, kuriem M-H RR bija 1,08 (95% TI 0,68-1,70).

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus vildagliptīnam kombinācijā ar metformīnu visās pediātriskās populācijas apakšgrupās pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Uzsūkšanās

Pierādīta bioekvivalence starp Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord trīs devās (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg un 50 mg/1000 mg) un nefiksēto vildagliptīna un metformīna hidrohlorīda tablešu kombināciju atbilstošās devās.

Uzturs neietekmē vildagliptīna uzsūkšanās apjomu un ātrumu no Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord. Metformīna uzsūkšanās apjoms un ātrums no Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg bija samazināts, lietojot kopā ar uzturu, par ko liecina C_{max} samazināšanās par 26%, AUC samazināšanās par 7% un aizkavētais T_{max} (2,0–4,0 h).

Tālāk sniegtie apgalvojumi atspoguļo atsevišķu Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord aktīvo vielu farmakokinētiskās īpašības.

Vildagliptīns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas tukšā dūšā vildagliptīns ātri uzsūcas, maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedzot pēc 1,7 stundām. Uzturs nedaudz aizkavē laiku līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā līdz 2,5 stundām, bet nemaina kopējo iedarbību (AUC). Vildagliptīna lietošana kopā ar uzturu izraisīja C_{max} pazemināšanos (19%), salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Tomēr pārmaiņu izteiktība nav klīniski nozīmīga, tāpēc vildagliptīnu var lietot gan kopā ar uzturu, gan atsevišķi. Absolūtā biopieejamība ir 85%.

Izkliede

Vildagliptīns maz saistās ar plazmas olbaltumiem (9,3%) un vienmērīgi izkļiedējas starp plazmu un eritrocītiem. Vildagliptīna vidējais izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī pēc intravenozas ievadīšanas (V_{ss}) ir 71 litrs, kas liecina par ekstravaskulāru izkļiedi.

Biotransformācija

Metabolisms ir nozīmīgākais vildagliptīna eliminācijas ceļš cilvēkam, veidojot 69% no devas. Svarīgākais metabolīts (LAY 151) ir farmakoloģiski neaktīvs, tas ir cianīda daļas hidrolīzes produkts, kas veido 57% no devas, otrs ir amīda hidrolīzes produkts (4% no devas). Pamatojoties uz *in vivo* pētījumu žurkām bez DPP-4, DPP-4 ir daļēji iesaistīts vildagliptīna hidrolīzē. Vildagliptīnu CYP 450 enzīmi nemetabolizē kvantitatīvi nosakāmā daudzumā, un, attiecīgi uzskata, ka vildagliptīna metabolisko klīrensu neietekmē lietošana vienlaikus ar CYP 450 inhibitoriem un/vai induktoriem. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka vildagliptīns neinhibē/neinducē CYP 450 enzīmus. Tāpēc nav domājams, ka vildagliptīns ietekmēs vienlaikus lietoto CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 vai CYP 3A4/5 metabolizēto zāļu metabolisko klīrensu.

Eliminācija

Pēc iekšķīgas [^{14}C] vildagliptīna lietošanas aptuveni 85% devas tiek izvadīti urīnā un 15% devas tiek izvadīti fēcēs. Neizmainīta vildagliptīna izvadīšana caur nierēm ir 23% devas pēc iekšķīgas lietošanas. Pēc intravenozas ievadīšanas veseliem indivīdiem vildagliptīna kopējais plazmas un nieru klīrenss ir attiecīgi 41 un 13 l/h. Vidējais eliminācijas pusperiods pēc intravenozas ievadīšanas ir aptuveni 2 stundas. Eliminācijas pusperiods pēc iekšķīgas lietošanas ir aptuveni 3 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Vildagliptīna C_{max} un laukums zem plazmas koncentrācijas un laika līknes (AUC) terapeitisko devu robežās palielinās aptuveni atbilstoši devai.

Raksturojums pacientiem

Dzimums: starp vīriešu un sieviešu kārtas veseliem indivīdiem plašās vecuma robežās un ar dažādu ķermeņa masas indeksu (KMI) nav novērotas klīniski nozīmīgas vildagliptīna farmakokinētikas atšķirības. Vildagliptīna izraisīto DPP-4 inhibīciju dzimums neietekmē.

Vecums: veseliem vecāka gadagājuma indivīdiem (≥ 70 gadi) kopējā vildagliptīna (100 mg vienu reizi dienā) iedarbība palielinājās par 32% ar 18% maksimālās koncentrācijas palielināšanos plazmā salīdzinājumā ar gados jaunākiem veseliem indivīdiem (18–40 gadi). Šīs pārmaiņas neuzskata par klīniski nozīmīgām, tomēr vildagliptīna izraisīto DPP-4 inhibīciju vecums neietekmē.

Aknu darbības traucējumi: pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh A-C*) netika konstatētas klīniski nozīmīgas izmaiņas vildagliptīna iedarbībā (maksimums ~30%).

Nieru darbības traucējumi: indivīdiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem vildagliptīna kopējā iedarbība bija palielināta (C_{max} 8–66%; AUC 32–134%) un kopējais organisma klīrenss bija samazināts salīdzinājumā ar indivīdiem ar normālu nieru darbību.

Etniskā piederība: ierobežots datu apjoms liecina, ka rasei nav nekādas nozīmīgas ietekmes uz vildagliptīna farmakokinētiku.

Metformīns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas metformīna devas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā (C_{\max}) tiek sasniegta aptuveni pēc 2,5 h. Absolūtā 500 mg metformīna tabletes biopieejamība veseliem indivīdiem ir aptuveni 50–60%. Pēc iekšķīgas devas lietošanas fecēs izdalās 20–30% neabsorbētās frakcijas.

Pēc iekšķīgas lietošanas metformīna uzsūkšanās ir piesātināma un nepilnīga. Uzskata, ka metformīna uzsūkšanās farmakokinētika ir nelineāra. Parastajās metformīna devās un lietošanas shēmās līdzsvara stāvokļa koncentrācija plazmā tiek sasniegta 24–48 h laikā un parasti ir mazāka nekā 1 $\mu\text{g/ml}$. Kontrolētos klīniskos pētījumos maksimālais metformīna līmenis plazmā (C_{\max}) nepārsniedza 4 $\mu\text{g/ml}$, pat lietojot maksimālās devas.

Uzturs nedaudz aizkavē un samazina metformīna uzsūkšanās apjomu. Pēc 850 mg devas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā bija par 40% zemāka, AUC samazinājās par 25% un laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā paildzinājās par 35 minūtēm. Šīs samazināšanās klīniskā nozīme nav zināma.

Izkliede

Saistīšanās ar plazmas olbaltumiem ir nenozīmīga. Metformīns iekļūst eritrocītos. Vidējais izkļiedes tilpums (V_d) variē no 63 līdz 276 litriem.

Biotransformācija

Metformīns tiek izvadīts neizmainītā veidā ar urīnu. Cilvēka organismā nav atklāti nekādi metabolīti.

Eliminācija

Metformīns tiek izdalīts renālas ekskrecijas veidā. Metformīna nieru klīrenss ir $> 400 \text{ ml/min}$, kas liecina, ka metformīns tiek izvadīts glomerulārajā filtrācijā un kanāliņu sekrēcijā. Pēc iekšķīgas devas lietošanas šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 6,5 h. Ja ir traucēta nieru darbība, nieru klīrenss samazinās proporcionāli kreatinīnam, tādējādi pagarinās eliminācijas pusperiods, kas izraisa metformīna līmeņa paaugstināšanos plazmā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Līdz 13 nedēļām ilgi pētījumi dzīvniekiem veikti ar kombinētām vildagliptīna/metformīna hidrohlorīda vielām. Netika atklāta nekāda jauna ar kombināciju saistīta toksicitāte. Tālāk sniegtie dati ir ar vildagliptīnu vai metformīnu atsevišķi veikto pētījumu atrades.

Vildagliptīns

Suņiem tika novērota intrakardiālo impulsu vadīšanas aizkavēšanās, bezefekta deva bija 15 mg/kg (7 reizes pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību, pamatojoties uz C_{\max}).

Žurkām un pelēm tika novērota putu alveolāro makrofāgu uzkrāšanās plaušās. Bezefekta deva žurkām bija 25 mg/kg (5 reizes pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību, pamatojoties uz AUC) un pelēm 750 mg/kg (142 reizes pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību).

Suņiem tika novēroti gastrointestināli simptomi, galvenokārt mīksti izkārnījumi, gļotaini izkārnījumi, caureja un, lietojot lielākas devas, arī asinis izkārnījumos. Bezefekta līmenis netika noskaidrots.

Vildagliptīns standarta *in vitro* un *in vivo* genotoksicitātes testos nebija mutagēns.

Auglības un agrīnās embrionālās attīstības pētījums žurkām neatklāja nekādus traucētas auglības,

reproduktīvās uzvedības vai agrīnās embrionālās attīstības pazīmes vildagliptīna ietekmes dēļ. Embriofetālā toksicitāte tika novērtēta žurkām un trušiem. Žurkām tika novērota palielināta viņņainu ribu sastopamība apvienojumā ar samazinātiem mātes ķermeņa masas raksturlielumiem, bezefekta deva bija 75 mg/kg (10 reizu pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību). Trušiem samazināta augļu masa un skeleta pārmaiņas, kas liecina par attīstības aizkavēšanos, tika konstatētas tikai tad, ja bija smaga toksicitāte mātei, bezefekta deva bija 50 mg/kg (9 reizes pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību). Žurkām tika veikts pre- un postnatālās attīstības pētījums. Novirzes tika novērotas tikai saistībā ar toksisku ietekmi mātei ≥ 150 mg/kg un ietvēra pārejošu ķermeņa masas samazināšanos un samazinātu motorisko aktivitāti F1 paaudzei.

Divu gadu kancerogenitātes pētījums tika veikts žurkām, lietojot līdz 900 mg/kg devas iekšķīgi (aptuveni 200 reizu pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību maksimāli ieteiktajās devās). Netika novērota nekāda uz vildagliptīnu attiecināma audzēju sastopamības palielināšanās. Cits divu gadu kancerogenitātes pētījums tiks veikts pelēm, lietojot iekšķīgi līdz 1000 mg/kg devas. Tika novērota palielināta piena dziedzeru adenokarcinomu un hemangiosarkomu sastopamība, bezefekta deva bija attiecīgi 500 mg/kg (59 reizes pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību) un 100 mg/kg (16 reizes pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību). Uzskata, ka palielinātā šo audzēju sastopamība pelēm neliecina par nozīmīgu risku cilvēkam, ņemot vērā genotoksicitātes trūkumu vildagliptīnam un tā galvenajam metabolītam, audzēju rašanos tikai vienai sugai, un lielo sistēmiskās iedarbības koeficientu, kad tika novēroti audzēji.

13 nedēļu toksikoloģijas pētījumā *Macaca* sugas pērtiņiem ≥ 5 mg/kg dienas devas lietošanas gadījumā tika konstatēti ādas bojājumi. Tie vienmēr attīstījās uz ekstremitātēm (plaukstām, pēdām, ausīm un astes). 5 mg/kg dienas devas (aptuveni atbilst AUC kopējai iedarbībai cilvēkam, lietojot 100 mg devu) lietošanas gadījumā tika novērotas tikai bullas. Tās izzuda neskatoties uz ārstēšanas turpināšanu un nebija saistītas ar histopatoloģiskām novirzēm. Ādas atslāņošanās, ādas lobīšanās, kreveles un jēlumi uz astes ar atbilstošām histopatoloģiskām pārmaiņām tika konstatēti, lietojot ≥ 20 mg/kg dienā (aptuveni 3 reizes pārsniedz AUC kopējo iedarbību cilvēkam, lietojot 100 mg devu). Nekrotiski astes bojājumi tika novēroti, lietojot ≥ 80 mg/kg dienā. Ar 160 mg/kg dienā ārstētiem pērtiņiem ādas bojājumi 4 nedēļu atveseļošanās periodā neizzuda.

Metformīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par metformīna farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Hidroksipropilceluloze
Hidroksipropilceluloze (mazaizvietota)
Mikrokristāliskā celuloze
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze 2910
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Makrogols 6000
Talks

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteris. Iepakojuma lielumi: 30 vai 60 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1611/001-004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomiarska 50,
95-200 Pabianice, Polija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 50 mg vildagliptīna un 850 mg metformīna hidrohlorīda (atbilst 660 mg metformīna).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA

PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1611/001-002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 50 mg vildagliptīna un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (atbilst 780 mg metformīna).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA

PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1611/003-004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes **Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes** *vildagliptinum/metformini hydrochloridum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord lietošanas
3. Kā lietot Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord un kādam nolūkam to lieto

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord aktīvās vielas vildagliptīns un metformīna hidrohlorīds pieder pie zāļu grupas, ko sauc par iekšķīgi lietojamiem pret diabēta līdzekļiem.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar 2. tipa cukura diabētu. Šo diabēta paveidu sauc arī par insulīnneatkarīgo cukura diabētu. Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord lieto, kad diabētu nevar kontrolēt tikai ar diētu un fiziskām aktivitātēm un/vai citām zālēm, kas paredzētas diabēta ārstēšanai (insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumiem).

2. tipa cukura diabēts rodas, kad organisms neizstrādā pietiekami daudz insulīna vai kad organisma izstrādātais insulīns nedarbojas pietiekami labi. Tas var izveidoties arī tad, ja organisms izstrādā pārāk daudz glikagona.

Gan insulīns, gan glikagons veidojas aizkuņģa dziedzerī. Insulīns palīdz pazemināt cukura līmeni asinīs, īpaši pēc ēšanas. Glikagons stimulē aknas izstrādāt cukuru, kas izraisa cukura līmeņa paaugstināšanos asinīs.

Kā darbojas Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Abas aktīvās vielas, vildagliptīns un metformīns, palīdz kontrolēt cukura līmeni asinīs. Viela vildagliptīns darbojas, liekot aizkuņģa dziedzerim izstrādāt vairāk insulīna un mazāk glikagona. Viela metformīns darbojas, palīdzot organismam labāk izmantot insulīnu. Tika pierādīts, ka šīs zāles pazemina cukura līmeni asinīs, kas var palīdzēt novērst komplikācijas, kuras ir saistītas ar cukura diabēta slimību.

2. Kas Jums jāzina pirms Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord lietošanas

Nelietojiet Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret vildagliptīnu, metformīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja uzskatāt, ka Jums varētu būt alerģija pret kādu no šīm vielām, aprunājieties ar ārstu pirms Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord lietošanas;
- ja Jums ir nekontrolēts cukura diabēts, kas izpaužas, piemēram, ar smagu hiperglikēmiju (augstu

glikozes līmeni asinīs), sliktu dūšu, vemšanu, caureju, strauju ķermeņa masas zudumu, laktacidozi (skatīt “Laktacidozes risks” tālāk) vai ketoacidozi. Ketoacidoze ir stāvoklis, kad asinīs uzkrājas vielas, kuras sauc par “ketonvielām”, un var sākties diabētiskā prekoma. Ketoacidozes simptomi ir sāpes vēderā, ātra un dziļa elpošana, miegainība vai neparasta augļu smarža elpā.;

- ja Jums nesēn bijis miokarda infarkts vai Jums ir sirds mazspēja, vai nopietni asinsrites traucējumi, vai apgrūtināta elpošana, kas var norādīt uz sirdsdarbības traucējumiem;
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir smaga infekcija vai stipra dehidratācija (organisma atūdeņošanās);
- ja Jums plānots veikt rentgenoloģisku izmeklējumu ar kontrastvielas ievadīšanu (specifisks rentgenoloģisks izmeklējums ar krāsvielas injicēšanu). Lūdzu, izlasiet arī vēl informāciju apakšpunktā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja lietojat pārmērīgi daudz alkohola (vai nu katru dienu vai tikai laiku pa laikam);
- ja barojat bērnu ar krūti (skatīt arī “Grūtniecība un barošana ar krūti”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Laktācidozes risks

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord var izraisīt ļoti reti sastopamu, bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par laktācidozi, jo īpaši, ja Jūsu nieres nedarbojas pareizi. Laktācidozes risks paaugstinās arī nekontrolēta cukura diabēta, smagu infekciju, ilgstošas badošanās vai alkohola lietošanas, dehidratācijas (skatīt sīkāku informāciju tālāk) un aknu problēmu gadījumā, kā arī jebkuros medicīniskos stāvokļos, kuru gadījumā ir traucēta skābekļa piegāde kādai ķermeņa daļai (piemēram, smaga akūta sirds slimība).

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

Īslaicīgi pārtrauciet Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord lietošanu, ja Jums ir stāvoklis, kas varētu būt saistīts ar dehidratāciju (nozīmīgu organisma atūdeņošanos), piemēram, smaga vemšana, caureja, drudzis, pārkaršana vai samazināta šķidruma uzņemšana. Konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

Pārtrauciet Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu, ja Jums rodas kāds no laktācidozes simptomiem, jo šis stāvoklis var izraisīt komu.

Laktācidozes simptomi ietver:

- vemšanu,
- sāpes vēderā,
- muskuļu krampjus,
- vispārēju sliktu pašsajūtu ar izteiktu nogurumu,
- elpošanas grūtības,
- pazeminātu ķermeņa temperatūru un sirdsklauves.

Laktācidoze ir neatliekami ārstējams medicīnisks stāvoklis un jāārstē slimnīcā.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord nav paredzēts insulīna aizvietošanai. Tādēļ Jūs nedrīkstat saņemt Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 1. tipa cukura diabēta ārstēšanai.

Pirms Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums ir vai ir bijusi aizkuņģa dziedzera slimība.

Pirms Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jūs lietojiet zāles pret diabētu, kuras sauc par sulfonilurīnvielas atvasinājumiem. Lai

novērstu zemu glikozes līmeni asinīs (hipoglikēmiju), iespējams, ka ārsts samazinās sulfonilurīnvielas atvasinājumu devu, ja Jūs lietojiet tos kopā ar Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord.

Ja Jūs iepriekš esat lietojis vildagliptīnu, bet bija jāpārtrauc tā lietošana aknu darbības traucējumu dēļ, Jūs nedrīkstat atsākt šo zāļu lietošanu.

Diabēta izraisīti ādas bojājumi ir bieži sastopama cukura diabēta komplikācija. Jums ieteicams ievērot norādījumus par ādas un pēdu kopšanu, ko Jums sniedzis ārsts vai medicīnas māsa. Jums arī ieteicams pievērst pastiprinātu uzmanību jauniem pūšļiem un čūlām, kas izveidojušies uz ādas Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord lietošanas laikā. Ja Jums rodas šādi ādas bojājumi, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir nepieciešama liela apjoma ķirurģiska operācija, Jums ir jāpārtrauc lietot Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord procedūras laikā un kādu laiku pēc tās. Ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord.

Pirms ārstēšanas ar Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord uzsākšanas, ik pēc trim mēnešiem pirmā gada laikā un periodiski pēc tam Jums tiks veikta pārbaude, lai noskaidrotu Jūsu aknu funkciju. Tas tiek darīts tādēļ, lai pēc iespējas agrāk noteiktu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos.

Ārstēšanas ar Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord laikā, ārsts pārbaudīs Jūsu nieru darbību vismaz reizi gadā vai biežāk, ja esat gados vecāks cilvēks un/vai, ja Jums ir pavājināta nieru darbība.

Ārsts Jums regulāri pārbaudīs cukura līmeni asinīs un urīnā.

Bērni un pusaudži

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Ja Jums asinīs ir nepieciešams injicēt kontrastvielu, kas satur jodu, piemēram, saistībā ar rentģenu vai skenēšanu, Jums ir jāpārtrauc lietot Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord pirms injekcijas vai injekcijas laikā. Ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jums varētu būt nepieciešams veikt biežākus glikozes līmeņa noteikšanas un nieru darbības testus, vai arī ārstam var rasties nepieciešamība pielāgot Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord devu. It īpaši svarīgi ir pastāstīt par šādām zālēm:

- glikokortikoidiem, ko parasti lieto iekaisuma ārstēšanai;
- bēta-2 agonistiem, ko parasti lieto elpošanas traucējumu ārstēšanai;
- citām zālēm, ko lieto diabēta ārstēšanai;
- zālēm, kas palielina urīna izdalīšanos (diurētiskajiem līdzekļiem);
- zālēm, ko lieto sāpju un iekaisuma ārstēšanai (NSPL un COX-2 inhibitoriem, tādus kā, ibuprofēnu un celekoksibu);
- noteiktām zālēm augsta asinsspiediena ārstēšanai (AKE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru antagonistiem);
- noteiktām zālēm, kas ietekmē vairogdziedzeri;
- noteiktām zālēm, kas ietekmē nervu sistēmu;
- noteiktām zālēm, ko lieto stenokardijas ārstēšanai (piem., ranolazīnu);
- noteiktām zālēm, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai (piem., dolutegravīru);
- noteiktām zālēm, ko lieto īpaša vairogdziedzera vēža (medulāra vairogdziedzera vēža) ārstēšanai (piem., vandetanību);
- noteiktām zālēm, ko lieto grēmu un peptisku čūlu ārstēšanai (piem., cimetidīnu).

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord kopā ar alkoholu

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord terapijas laikā izvairieties no pārmērīgas alkohola lietošanas, jo tas var palielināt laktātacidozes risku (skatīt sadaļu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamo risku, kas ir saistīts ar Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord lietošanu grūtniecības laikā.
- Nelietojiet Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti (skatīt arī „Nelietojiet Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord šādos gadījumos”).

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord lietošanas laikā jūtat reiboni, nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet ierīces un mehānismus.

3. Kā lietot Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord daudzums, kas jālieto cilvēkiem, ir atkarīgs no viņu slimības stāvokļa. Ārsts Jums pastāstīs, kāda Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord deva Jums jālieto.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena vai nu 50 mg/850 mg, vai 50 mg/1000 mg apvalkotā tablete divas reizes dienā.

Ja Jums ir pavājināta nieru darbība, ārsts var izrakstīt mazāku devu. Arī, ja Jūs lietojat pret diabēta zāles, tā saucamos sulfonilurīnvielas atvasinājumus, ārsts var izrakstīt mazāku devu.

Ārsts var izrakstīt šīs zāles atsevišķi vai kopā ar dažām citām zālēm, kas pazemina cukura līmeni asinīs.

Kad un kā lietot Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

- Norijiet tabletes, uzdzerot pilnu glāzi ūdens.
- Lietojiet vienu tableti no rīta un otru vakarā ēšanas laikā vai uzreiz pēc ēšanas. Tablešu lietošana uzreiz pēc ēdienreizes mazinās gremošanas traucējumu risku.

Turpiniet ievērot visus ieteikumus par diētu, ko ārsts Jums sniedzis. It īpaši tad, ja ievērojat ķermeņa masas samazināšanas diētu cukura diabēta slimniekiem - turpiniet to, kamēr lietojat Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord.

Ja esat lietojis Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord tablešu vai kāds cits lietojis šīs tabletes, **nekavējoties aprunājieties ar ārstu vai farmaceitu**. Var būt nepieciešama medicīniska palīdzība. Ja Jums ir jādodas pie ārsta vai uz slimnīcu, paņemiet līdzi iepakojumu un šo lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Ja esat aizmirsis lietot tableti, izdariet to nākamajā ēdienreizē, ja vien nav pienākusi jau nākamās tabletes lietošanas reize. Nelietojiet dubultu devu (divas tabletes vienlaicīgi), lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Turpiniet lietot šīs zāles tik ilgi, kamēr ārsts Jums tās izraksta, lai tās arī turpmāk kontrolētu cukura līmeni Jūsu asinīs. Nepārtrauciet Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord lietošanu, ja vien to nav ieteicis ārsts. Ja Jums ir kādi jautājumi par to, cik ilgi jālieto šīs zāles, aprunājieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Jums **nekavējoties jāpārtrauc Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord lietošana un jāgriežas pie ārsta**, ja Jums attīstās kāda no tālāk minētajām blakusparādībām

- **Laktātacidoze** (ļoti reti: var rasties līdz 1 no 10 000 lietotājiem)
Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord var izraisīt ļoti retu, bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par laktātacidozi (skatīt sadaļu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"). Ja tas notiek, **pārtrauciet Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu**, jo laktātacidoze var izraisīt komu.
- **Angioedēma** (reti: var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem): simptomi ir sejas, mēles vai rīkles tūska, apgrūtināta rīšana, apgrūtināta elpošana, pēkšņi izsitumi vai nātrene, kuri var liecināt par reakciju, ko sauc par „angioedēmu”.
- **Aknu slimība (hepatīts)** (reti): simptomi ir dzeltena āda un acis, slikta dūša, ēstgribas zudums vai tumšs urīns, kas var liecināt par aknu slimību (hepatītu).
- **Aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts)** (biežums nav zināms): simptomi ietver spēcīgas un ilgstošas sāpes vēdera dobumā (kuņģa apvidū), kas varētu izstarot uz muguru, kā arī sliktu dūšu un vemšanu.

Citas blakusparādības

Dažiem pacientiem Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord lietošanas laikā bijušas šādas blakusparādības

- Ļoti bieži (var rasties vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem): slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes kuņģī vai ap to (sāpes vēderā), ēstgribas zudums.
- Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem): reibonis, galvassāpes, nekontrolējama trīce, metāliska garša, pazemināts glikozes līmenis asinīs.
- Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem): sāpes locītavās, nogurums, aizcietējums, pietūkušas rokas, potītes vai pēdas (tūska).
- Ļoti reti (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem): iekaisis kakls, iesnas, drudzis; paaugstināta pienskābes līmeņa pazīmes asinīs (dēvē par laktātacidozi), piemēram, miegainība vai reibonis, izteikti slikta dūša vai vemšana, sāpes vēderā, neregulāra sirdsdarbība vai dziļa, paātrināta elpošana; ādas apsārtums, nieze; pazemināts B₁₂ vitamīna līmenis (bālums, nogurums, tādi psihiski traucējumi kā apjukums vai atmiņas traucējumi).

Dažiem pacientiem, lietojot Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord kopā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, bijušas šādas blakusparādības

- Bieži: reibonis, trīce, vājums, pazemināts glikozes līmenis asinīs, pastiprināta svīšana.

Dažiem pacientiem, lietojot Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord kopā ar insulīnu, bijušas šādas blakusparādības

- Bieži: galvassāpes, drebuļi, slikta dūša, pazemināts glikozes līmenis asinīs, grēmas.
- Retāk: caureja, vēdera uzpūšanās.

Kopš zāļu nonākšanas tirgū saņemti ziņojumi par sekojošām blakusparādībām:

- Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): niezoši izsitumi, aizkuņģa dziedzera iekaisums, lokalizēta ādas lobīšanās vai čulgu veidošanās, muskuļu sāpes.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „EXP”.
- Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord satur

- Aktīvās vielas ir vildagliptīns un metformīna hidrohlorīds.
- Katra Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg apvalkotā tablete satur 50 mg vildagliptīna un 850 mg metformīna hidrohlorīda (atbilst 660 mg metformīna).
- Katra Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg apvalkotā tablete satur 50 mg vildagliptīna un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (atbilst 780 mg metformīna).
- Citas sastāvdaļas ir:
- Tabletes kodols: hidroksipropilceluloze, mazaizvietota hidroksipropilceluloze, mikrokristāliskā celuloze, magnija stearāts.
- Tabletes apvalks: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), makrogols, talks.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord ārējais izskats un iepakojums

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Dzeltena, ovāla, abpusēji izliekta apvalkotā tablete, kurai vienā pusē iespiests „GG2” un otra pusē gluda. Tabletes izmērs ir aptuveni 20,15 x 8,00 mm.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Dzeltena, ovāla, abpusēji izliekta apvalkotā tablete, kurai vienā pusē iespiests „GG3” un otra pusē gluda. Tabletes izmērs ir aptuveni 21,11 x 8,38 mm.

Vildagliptin/ Metformin hydrochloride Accord ir pieejams alumīnija/alumīnija blisteros pa 30 vai 60 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Barcelona, 08040, Spānija

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>