

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 850 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 660 mg metformiinia.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 1000 mg metformiinihydrokloridia, joka vastaa 780 mg metformiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällystetty tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”GG2” ja toisella puolella ei ole mitään merkintää. Tabletti on kooltaan noin 20,15 x 8,00 mm.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tummankeltainen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällystetty tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”GG3” ja toisella puolella ei ole mitään merkintää. Tabletti on kooltaan noin 21,11 x 8,38 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord on tarkoitettu käytettäväksi ruokavaliohoidon ja liikunnan lisänä parantamaan sokeritasapainoa aikuisilla, joilla on tyypin 2 diabetes mellitus:

- Potilaille, joiden hoitotasapainoa ei saada riittävästi hallintaan pelkällä metformiinihydrokloridilla.
- Potilaille, jotka saavat jo vildagliptiinin ja metformiinihydrokloridin yhdistelmää erillisinä tabletteina.
- Yhdessä muiden diabeteksen hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden kanssa, mukaan lukien insuliini, silloin kun näitä valmisteita käyttämällä ei saavuteta riittävää sokeritasapainoa (ks. saatavilla oleva tieto eri yhdistelmistä kohdista 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset, joiden munuaistoiminta on normaali ($GFR \geq 90 \text{ ml/min}$)

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -diabeteslääkeannos on räätälöitävä potilaan

ajankohtaisen hoidon, tehon ja siedettävyyden perusteella. Suurinta suositeltavaa vuorokausiannosta, 100 mg vildagliptiiniä, ei kuitenkaan saa ylittää. Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -hoito voidaan aloittaa joko tablettivahvuudella 50 mg/850 mg tai 50 mg/1000 mg kahdesti vuorokaudessa, yksi tabletti aamulla ja yksi illalla.

- Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön, vaikka käytössä on suurin siedetty annos pelkkää metformiinia: Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -aloitusannos on 50 mg vildagliptiiniä kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 100 mg) sekä entuudestaan käytössä oleva metformiiniannos.
- Potilaat, jotka käyttävät entuudestaan sekä vildagliptiiniä että metformiinia erillisinä tabletteina: Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -hoito aloitetaan entuudestaan käytössä olevia vildagliptiini- ja metformiiniannoksia vastaavilla annoksilla.
- Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön metformiinin ja sulfonyyliurean kaksoisyhdistelmähoidolla: Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -annos on 50 mg vildagliptiiniä kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 100 mg) sekä entuudestaan käytössä olevaa annosta vastaava metformiiniannos. Sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä voidaan harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi, kun Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean kanssa.
- Potilaat, joiden hoitotasapaino on riittämätön insuliinin ja suurimman siedetyn metformiiniannoksen kaksoisyhdistelmähoidolla: Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -annos on 50 mg vildagliptiiniä kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 100 mg) sekä entuudestaan käytössä olevaa annosta vastaava metformiiniannos.

Vildagliptiinin ja metformiinin turvallisuutta ja tehoa kolmoishoitona yhdessä tiatsolidiinidionin kanssa ei ole vahvistettu.

Erityisryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Koska metformiini erittyy munuaisten kautta ja iäkkäillä potilailla on taipumus munuaistoiminnan heikkenemiseen, Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmistetta saavien iäkkäiden potilaiden munuaisten toimintaa tulisi seurata säännöllisesti (ks. Kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

GFR-arvo on arvioitava ennen metformiinia sisältävien valmisteiden käytön aloittamista ja vähintään kerran vuodessa sen jälkeen. Jos munuaisten vajaatoiminnan etenemisriski on suurentunut tai kyseessä on iäkäs potilas, munuaistoiminta on arvioitava tiheämmin, esim. 3–6 kuukauden välein.

Metformiinin enimmäisvuorokausiannos on hyvä jakaa 2–3 annokseen vuorokaudessa. Jos potilaan GFR-arvo on < 60 ml/min, maitohappoasidoosin riskiä mahdollisesti suurentavat riskitekijät (ks. kohta 4.4) on käytävä läpi ennen kuin metformiinihoidon aloittamista harkitaan.

Mikäli Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteesta ei ole saatavilla asianmukaista vahvuutta, vaikuttavia aineita on käytettävä erillisinä valmisteina kiinteän yhdistelmävalmisteen sijasta.

GFR ml/min	Metformiini	Vildagliptiini
60-89	Enimmäisvuorokausiannos on 3000 mg. Voidaan harkita annoksen pienentämistä suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen.	Annoksen säätäminen ei ole tarpeen.
45-59	Enimmäisvuorokausiannos on 2000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	Kokonaisvuorokausiannos enintään 50 mg.
30-44	Enimmäisvuorokausiannos on 1000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	
< 30	Metformiini on vasta-aiheinen.	

Maksan vajaatoiminta

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmistetta ei tulisi käyttää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille mukaan lukien ne potilaat, joiden alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) on ennen hoidon aloittamista 3 kertaa yli viitearvojen ylärajan (ULN, upper limit of normal) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.8).

Pediatriset potilaat

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen käyttöä lapsille ja nuorille (< 18-vuotiaille) ei suositella. Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten (< 18 vuoden ikäisten) hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen ottaminen ruokailun yhteydessä tai heti sen jälkeen saattaa vähentää metformiiniin liittyviä ruoansulatuselimistön oireita (ks. myös kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi)
- Diabeettinen prekooma
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min) (ks. kohta 4.4)
- Akuutit tilat, jotka voivat mahdollisesti vaikuttaa munuaistoimintaan, kuten:
 - kuivuminen,
 - vakava infektio,
 - shokki,
 - suonensisäisesti annettu jodipitoinen varjoaine (ks. kohta 4.4).
- Akuutti tai krooninen sairaus, joka voi aiheuttaa kudoshypoksiaa, kuten:
 - sydämen tai hengityselinten vajaatoiminta,
 - äskettäin sairastettu sydäninfarkti,
 - shokki.
- Maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8)
- Akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi
- Imetys (ks. kohta 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord ei korvaa insuliinia tarvitsevien potilaiden insuliinihoitoa. Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmistetta ei tulisi käyttää tyyppin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa.

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen mutta vakava metabolinen komplikaatio, jota ilmenee useimmiten munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä tai kardiorespiratorisen sairauden tai sepsiksen yhteydessä. Munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä metformiinia kertyy elimistöön, mikä suurentaa maitohappoasidoosin riskiä.

Nestehukan (vaikea ripuli tai oksentelu, kuume tai vähentynyt nesteen saanti) yhteydessä metformiinin käyttö on tauotettava, ja on suositeltavaa ottaa yhteys terveydenhuoltohenkilöstöön.

Jos potilas saa metformiinihoitoa, munuaistoimintaa potentiaalisesti heikentävien lääkevalmisteiden (kuten verenpainelääkkeiden, diureettien ja tulehduskipulääkkeiden) käyttö on aloitettava varoen. Muita maitohappoasidoosin riskitekijöitä ovat liiallinen alkoholinkäyttö, maksan vajaatoiminta, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, ketoosi, pitkittynyt paasto ja kaikki tilat, joihin liittyy hypoksiaa, sekä maitohappoasidoosia potentiaalisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Potilaille ja/tai hoitajille on kerrottava maitohappoasidoosin riskistä. Maitohappoasidoosin tyypioireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, lihaskrampit, voimattomuus ja hypotermia. Tilan edetessä kehittyy kooma. Jos potilaalla epäillään näitä oireita, hänen on lopetettava metformiinin käyttö ja hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat veren matala pH (< 7,35), suurentunut plasman laktaattipitoisuus (> 5 mmol/l), suurentunut anionivaje ja suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhte.

Potilaat, joilla on tai joilla epäillään olevan mitokondriotauteja:

Potilaille, joilla tiedetään olevan mitokondriotauteja kuten MELAS (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) -oireyhtymä ja MIDD (Maternal inherited diabetes and deafness) -diabetes, ei suositella metformiinia maitohappoasidoosin pahenemisen ja mahdollisesti taudin pahenemiseen johtavien neurologisten komplikaatioiden vaaran vuoksi.

Jos metformiinin ottamisen jälkeen ilmenee MELAS-oireyhtymään tai MIDD-diabetekseen viittaavia merkkejä tai oireita, metformiinihoito on keskeytettävä välittömästi ja diagnostinen arviointi tehtävä.

Jodivarjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden intravaskulaarinen anto voi johtaa varjoainenefropatiaan, joka johtaa metformiinin kumuloitumiseen ja maitohappoasidoosin riskin suurenemiseen. Metformiinihoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.5.

Munuaistoiminta

GFR-arvo on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen, ks. kohta 4.2. Metformiini on vasta-aiheinen potilailla, joiden GFR-arvo on < 30 ml/min, ja se on tauotettava, jos potilaalla on jokin munuaistoimintaan vaikuttava tila, ks. kohta 4.3.

Samanaikaisesti on käytettävä varoen lääkevalmisteita, jotka voivat vaikuttaa munuaistoimintaan, aiheuttaa merkittäviä hemodynaamisia muutoksia tai estää munuaiskuljetusta ja lisätä systeemistä metformiinialtistusta (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmistetta ei tulisi käyttää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, mukaan lukien ne potilaat, joiden ALAT- tai ASAT-arvo on ennen hoidon aloittamista 3 kertaa yli viitearvojen ylärajan (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.8).

Maksaentsyymien seuranta

Vildagliptiiniin käyttöön liittyneitä, harvinaisia maksan toiminnan häiriöitä (mukaan lukien hepatiitti) on raportoitu. Näissä tapauksissa potilaat olivat yleensä oireettomia eikä kliinisiä jälkiseurauksia ilmennyt. Maksan toimintakokeiden tulokset palautuivat normaaleiksi hoidon keskeyttämisen jälkeen. Ennen vildagliptiini/metformiinihydrokloridi-hoidon aloittamista tulee ottaa maksan toimintakokeet potilaan maksan toiminnan selvittämiseksi. Maksan toimintaa tulee seurata vildagliptiini/metformiinihydrokloridi-hoidon aikana kolmen kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä ajoittain sen jälkeen. Jos potilaan transaminaasiarvot suurenevät, hänen tilaansa on seurattava toisen maksan toimintakokeen avulla löydöksen varmistamiseksi ja tilaa on sen jälkeen seurattava usein tehtävillä maksan toimintakokeilla siihen saakka, kunnes poikkeavuus(det) palautuu(uvat) normaal(e)iksi. Jos potilaan ASAT- tai ALAT-arvo suurenee kolminkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden tai suuremmaksi, suositellaan vildagliptiini/metformiinihydrokloridi-hoidon lopettamista. Potilaiden, joille kehittyy keltaisuutta tai muita maksan toiminnan häiriöön viittaavia merkkejä, tulee keskeyttää vildagliptiini/metformiinihydrokloridi-valmisteen käyttö.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -hoitoa ei tule aloittaa uudelleen Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -hoidon lopettamisen ja maksan toimintakokeiden tulosten normalisoitumisen jälkeen.

Ihomuutokset

Ei-kliinisissä toksisuustutkimuksissa ilmoitettiin apinoiden raajoissa esiintyneen ihovaurioita, kuten rakkuloita ja haavaumia (ks. kohta 5.3). Vaikka iholeesioiden esiintyvyyden ei havaittu suurentuvan kliinisissä tutkimuksissa, oli tieto vähäistä potilaista, joilla oli diabeettisia ihokomplikaatioita. Lisäksi markkinoille tulon jälkeen on raportoitu rakkulaisia ja hilseileviä iholeesioita. Sen vuoksi suositellaan diabetespotilaiden hoitoon liittyvää rutiiniluonteista ihomuutosten, kuten rakkuloiden ja haavaumien muodostumisen, seuraamista.

Akuutti haimatulehdus

Vildagliptiinihoitoon on yhdistetty akuutin haimatulehduksen riski. Potilaille pitää kertoa akuutin haimatulehduksen tyypillisistä oireista.

Jos haimatulehdusta epäillään, tulee vildagliptiinin käyttö lopettaa. Vildagliptiinihoitoa ei tule aloittaa uudestaan, mikäli epäily akuutista haimatulehduksesta vahvistuu. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on aikaisemmin ollut akuutti haimatulehdus.

Hypoglykemia

Sulfonyyliureoiden tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa. Potilailla, jotka saavat vildagliptiiniä yhdessä sulfonyyliurean kanssa, voi olla hypoglykemiariski. Tästä syystä sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä voidaan harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi.

Leikkaushoito

Metformiinihoito on tauotettava yleisanestesiassa tai spinaali- tai epiduraalianestesiassa tehtävän leikkauksen yhteydessä. Hoito voidaan aloittaa uudelleen aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksesta tai perorallisen ravitsemuksen aloittamisesta, mikäli munuaistoiminta on arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Seuraavat tiedot perustuvat yksittäisistä vaikuttavista aineista saatavilla olevaan tietoon.

Vildagliptiini

Yhteisvaikutusten todennäköisyys samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden kanssa on vildagliptiinihoidossa vähäinen. Koska vildagliptiini ei ole sytokromi P (CYP) 450 -entsyymien substraatti eikä se estä eikä indusoi CYP 450 -entsyymejä, sillä ei todennäköisesti ole yhteisvaikutuksia sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat näiden entsyymien substraatteja, estäjiä tai indusojia.

Suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden pioglitatsonin, metformiinin ja glibenklamidin yhdistelmähoidosta vildagliptiinin kanssa tehtyjen kliinisten tutkimusten tulokset eivät ole osoittaneet kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia kohderyhmässä.

Terveille koehenkilöille tehty digoksiini (P-glykoproteiinin substraatti) ja varfariini (CYP2C9 substraatti) -lääkeyhteisvaikutustutkimukset eivät ole osoittaneet kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia samanaikaisen vildagliptiinin annon yhteydessä.

Lääkkeiden yhteisvaikutuksia terveissä koehenkilöissä on tutkittu amlodipiinin, ramipriilin, valsartaanin ja simvastatiinin kanssa. Näissä tutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia samanaikaisen vildagliptiinin annon yhteydessä. Tätä ei ole kuitenkaan tutkittu kohderyhmässä.

Yhdistelmähoito angiotensiiniä konvertoivan entsyymien estäjien (ACE:n estäjien) kanssa

Angioedeeman riski saattaa olla suurentunut potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti ACE:n estäjiä (ks. kohta 4.8).

Tietyt lääkeaineet, kuten tiatsidit, kortikosteroidit, kilpirauhaslääkkeet ja sympatomimeetit, saattavat heikentää vildagliptiinin, kuten muidenkin suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden, hypoglykeemistä vaikutusta.

Metformiini

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Alkoholi

Alkoholi-intoksikaatioon liittyy suurentunut maitohappoasidoosin riski etenkin paaston, vajaaravitsemuksen tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

Jodivarjoaineet

Metformiinihoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

Varotoimia vaativat yhdistelmät

Jotkin lääkevalmisteet voivat huonontaa munuaistoimintaa, mikä voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Tällaisia ovat esimerkiksi tulehduskipulääkkeet, myös selektiiviset syklo-oksigenaasi [COX] II:n estäjät, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, etenkin loop-diureetit. Munuaistoiminnan tarkka seuranta on tarpeen, jos tällaisia valmisteita otetaan käyttöön tai käytetään yhdessä metformiinin kanssa.

Glukokortikoideilla, beeta-2-agonisteilla ja diureeteilla on luontainen hyperglykeeminen vaikutus. Potilaalle on kerrottava tästä ja veren glukoosipitoisuutta on seurattava useammin, erityisesti hoidon alussa. Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -annosta pitää tarvittaessa muuttaa samanaikaisen hoidon aikana ja hoidon päättyessä.

Angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjät voivat pienentää veren glukoosipitoisuutta. Diabeteslääkkeen annosta pitää tarvittaessa muuttaa kyseisten hoitojen aikana ja hoidon päättyessä.

Samanaikainen käyttö lääkevalmisteiden kanssa, jotka estävät metformiinin munuaiseliminaatioon

osallistuvia yleisiä munuaistubulusten kuljetusmekanismeja (esim. orgaanisten kationien kuljettaja 2:n [OCT2] / monilääke- ja toksisten aineiden ekstruusion kuljettajan [MATE, multidrug and toxin extrusion transporter] estäjät kuten ranolatsiini, vandetanibi, dolutegraviiri ja simetidiini), voi lisätä systeemistä metformiinialtistusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Vildagliptiinin osalta eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurten annosten yhteydessä. Metformiinin osalta eläinkokeet eivät ole osoittaneet lisääntymistoksisuutta. Metformiinilla ja vildagliptiinillä tehdyissä eläinkokeissa ei ole ilmennyt todisteita teratogeenisistä vaikutuksista. Sen sijaan sikiötoksisia vaikutuksia on ilmennyt emolle toksisilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Olemassa olevat tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet metformiinin ja vildagliptiinin erittyvän rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö vildagliptiini ihmisen rintamaitoon, mutta metformiini erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä määrinä. Sekä metformiiniin liittyvän vastasyntyneen hypoglykemian mahdollisen riskin että vildagliptiinin osalta puuttuvien, ihmisiin liittyvien tietojen vuoksi Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmistetta ei tulisi käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteella ei ole tehty tutkimuksia lääkkeen vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Potilaiden, joilla ilmenee haittavaikutuksena heitehuimausta, on vältettävä ajamista ja koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Satunnaistetuissa lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa on saatu turvallisuustiedot kaikkiaan 6 197 potilaalta vildagliptiinille/metformiinille altistuksen jälkeen. Näistä potilaista 3 698 sai vildagliptiinia/metformiinia ja 2 499 potilasta sai lumelääkettä/metformiinia.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteella ei ole tehty kliinisiä hoitotutkimuksia. Bioekvivalenssi Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen ja samaan aikaan annetun vildagliptiinin ja metformiinin välillä on kuitenkin osoitettu (ks. kohta 5.2).

Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä ja ohimeneviä eivätkä ne vaatineet hoidon keskeyttämistä. Haittavaikutusten ja iän, rodun, altistuksen keston tai vuorokausiannoksen välillä ei havaittu yhteyttä. Vildagliptiinin käyttöön liittyy haimatulehduksen kehittymisen riski. Metformiinin käytön jälkeistä maitohappoasidoosia on ilmoitettu, etenkin munaisten vajaatoimintaa entuudestaan sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Vildagliptiinia kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa monoterapiana ja yhdistelmähoitona

saaneilla potilailla esiintyneet, raportoidut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmittain ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Haittavaikutukset, joita on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet vildagliptiinia ja metformiinia (joko monokomponenttina tai kiinteänä annosyhdistelmänä) tai yhdessä muiden diabeteshoitojen kanssa, kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen

Elinluokka – haittavaikutus	Esiintyvyys
Infektiot	
Ylähengitystieinfektio	Yleinen
Nasofaryngiitti	Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hypoglykemia	Melko harvinainen
Ruokahaluttomuus	Melko harvinainen
B ₁₂ -vitamiinin imeytymisen vähentyminen ja maitohappoasidoosi	Hyvin harvinainen*
Hermosto	
Heitehuimaus	Yleinen
Päänsärky	Yleinen
Vapina	Yleinen
Metallin maku suussa	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	
Oksentelu	Yleinen
Ripuli	Yleinen
Pahoinvointi	Yleinen
Ruokatorven refluksitauti	Yleinen
Ilmavaivat	Yleinen
Ummetus	Yleinen
Vatsakipu, mukaan lukien ylävatsakipu	Yleinen
Haimatulehdus	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	
Hepatiitti	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	
Voimakas hikoilu	Yleinen
Kutina	Yleinen
Ihottuma	Yleinen
Dermatiitti	Yleinen
Eryteema	Melko harvinainen
Nokkosihottuma	Melko harvinainen
Hilseilevät ja rakkulaiset ihovauriot, mukaan lukien rakkulainen pemfigoidi	Tuntematon [†]
Ihon verisuonitulehdus	Tuntematon [†]
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Niveltulehdus	Yleinen
Lihastulehdus	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Voimattomuus	Yleinen
Uupumus	Melko harvinainen
Vilunväristykset	Melko harvinainen
Perifeerinen edeema	Melko harvinainen

Tutkimukset	
Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset	Melko harvinainen
* Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin potilailla, jotka saivat metformiinia monoterapiana, mutta joita ei havaittu potilailla, jotka saivat vildagliptiinia+metformiinia kiinteänä annosyhdistelmänä. Ks. lisätietoja metformiinin valmisteyhteenvedosta.	
† Perustuu markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen.	

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Vildagliptiini

Maksan vajaatoiminta

Harvinaisia, vildagliptiinin käytön yhteydessä ilmenneitä maksan toiminnan häiriöitä (mukaan lukien hepatiitti) on raportoitu. Näissä tapauksissa potilaat olivat yleensä oireettomia eikä klinisiä jälkiseurauksia ilmennyt. Maksan toiminta palautui normaaliksi hoidon keskeyttämisen jälkeen. ALAT- tai ASAT-arvojen suurenemista vähintään kolme kertaa yli viitearvojen ylärajan (suurentuneet arvot vähintään kahdella peräkkäisellä mittauskerralla tai viimeisellä hoidon aikaisella tutkimuskäynnillä tehdyn määrittelyn yhteydessä) ilmeni enintään 24 viikkoa kestäneissä kontrolloiduissa monoterapia- ja lisälääkitystutkimuksissa 0,2 %:lla vildagliptiinia 50 mg kerran vuorokaudessa saaneista, 0,3 %:lla vildagliptiinia 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 0,2 %:lla vertailuvalmisteita saaneista. Nämä transaminaasiarvojen nousut eivät yleensä aiheuttaneet oireita, eivätkä ne olleet luonteeltaan eteneviä. Niihin ei myöskään liittynyt kolestaasia eikä keltaisuutta.

Angioedeema

Angioedeemaa on ilmoitettu esiintyneen vildagliptiinin käytön yhteydessä harvinaisina tapauksina yhtä harvoin kuin verrokeilla. Tapauksia ilmoitettiin useammin, kun vildagliptiiniä annettiin yhdistelmänä ACE:n estäjän kanssa. Suurin osa tapauksista oli vaikeusasteeltaan lieviä ja ne hävisivät, kun vildagliptiinihoitoa jatkettiin.

Hypoglykemia

Hypoglykemia oli melko harvinainen, kun vildagliptiinia (0,4 %) käytettiin monoterapiana vertailevissa kontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa yhdessä aktiivisen vertailuvalmisteen tai lumelääkkeen (0,2 %) kanssa. Vaikeita tai vakavia hypoglykemia tapauksia ei ole ilmoitettu. Lisähoitona yhdessä metformiinin kanssa käytettynä hypoglykemiaa esiintyi 1 %:lla potilaista, jotka saivat vildagliptiinihoitoa, ja 0,4 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä. Kun hoitoon lisättiin pioglitatsoni, hypoglykemiaa esiintyi 0,6 %:lla potilaista, jotka saivat vildagliptiinihoitoa ja 1,9 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä. Kun sulfonyyliurea lisättiin hoitoon, hypoglykemiaa esiintyi 1,2 %:lla potilaista, jotka saivat vildagliptiinihoitoa ja 0,6 %:lla potilaista, jotka saivat lumelääkettä. Kun sulfonyyliurea ja metformiini lisättiin hoitoon, hypoglykemiaa esiintyi 5,1 %:lla vildagliptiinihoitoa saaneilla ja 1,9 %:lla lumelääkettä saaneilla potilailla. Vildagliptiinia yhdessä insuliinin kanssa saaneilla potilailla hypoglykemian esiintyvyys oli vildagliptiinihoitoa saaneilla potilailla 14 %, ja lumelääkepotilailla 16 %.

Metformiini

B₁₂-vitamiinin imeytymisen väheneminen

Pitkäkestoiseen metformiinihoitoon on hyvin harvoin liittynyt vähentynyt B₁₂-vitamiinin imeytyminen ja alentunut pitoisuus seerumissa. Jos potilaalla esiintyy megaloplastista anemiaa, tulee tämä vaikutus ottaa huomioon taudin alkuperää selvitettäessä.

Maksan toiminta

Yksittäisiä raportteja on maksan toimintakoe poikkeamista tai hepatiitista, jotka ovat parantuneet metformiinihoidon keskeyttämisen jälkeen.

Ruoansulatuselimistö

Ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia esiintyy useimmin hoidon alkuvaiheessa ja useammissa tapauksissa ne häviävät itsestään. Näiden oireiden välttämiseksi suositellaan, että metformiini otetaan

2 päiväannoksena aterioiden aikana tai niiden jälkeen. Myös annoksen suurentaminen hitaasti voi parantaa mahasuolikanavan sietokykyä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen yliannostuksesta ei ole tietoa.

Vildagliptiini

Tiedot vildagliptiiniyliannostuksesta ovat vähäiset.

Oireet

Tiedot vildagliptiiniyliannostuksen todennäköisistä oireista on saatu terveille koehenkilöille tehdystä siedettävyydestutkimuksesta, joissa koehenkilöille annettiin suurenevia annoksia vildagliptiiniä 10 vuorokauden ajan. 400 mg annoksella kolmelle koehenkilölle ilmaantui lihaskipua ja yksittäisissä tapauksissa lievää ja ohimenevää parestesiaa, kuumetta, turvotusta sekä ohimenevää lipaasiarvojen suurenemista. 600 mg annoksella yhdelle potilaalle ilmaantui käsien ja jalkojen turvotusta sekä kreatiiniinifosfokinaasi- ja ASAT-, C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ja myoglobiiniarvojen suurenemista. Kolmelle muulle potilaalle ilmaantui jalkojen turvotusta, joista kahdessa tapauksessa esiintyi myös parestesiaa. Kaikki oireet ja laboratorioarvojen poikkeavuudet hävisivät ilman hoitoa tutkimuslääkityksen lopettamisen jälkeen.

Metformiini

Suuri metformiinin yliannos (tai samanaikainen maitohappoasidoosin riski) voi johtaa maitohappoasidoosiin, joka on lääketieteellinen hätätapaus ja vaatii sairaalahoitoa.

Hoito

Hemodialyysi on tehokkain tapa poistaa elimistöstä metformiini. Vildagliptiiniä ei kuitenkaan voida poistaa verestä hemodialyysillä, vaikka sen pääasiallinen hydrolyysimetaboliitti (LAY 151) voidaan. Elintoimintoja tukevaa hoitoa suositellaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: A10BD08

Vaikutusmekanismi

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteessa on yhdistetty kaksi diabeteslääkettä, joiden vaikutusmekanismit vahvistavat toisiaan hoidettaessa tyypin 2 diabetespotilaiden sokeritasapainoa: vildagliptiini, joka kuuluu saarekesolujen toimintaa tehostavien lääkeaineiden ryhmään ja metformiinihydrokloridi, joka kuuluu biguanideihin.

Vildagliptiini, joka kuuluu saarekesolujen toimintaa tehostavien lääkeaineiden ryhmään, on dipeptidyyli peptidaasi 4:n (DPP-4) voimakas ja selektiivinen estäjä. Metformiini taas vähentää endogeenistä sokerintuotantoa maksassa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vildagliptiini

Vildagliptiini vaikuttaa pääasiassa estämällä DPP-4:ää. DPP-4 on entsyymi, joka vastaa inkretiinihormonien, GLP-1 (glukagonin kaltainen peptidi-1) ja GIP (glukoosiriippuvainen insulinoerooppinen polypeptidi), hajoamisesta.

Vildagliptiinin antaminen johtaa DPP-4:n toiminnan nopeaan ja täydelliseen estymiseen, mikä johtaa endogeenisten inkretiinihormonien, GLP-1 ja GIP, pitoisuuksien suurenemiseen sekä paastotilassa että ruokailun jälkeen.

Vildagliptiini parantaa beetasolujen herkkyyttä glukoosille suurettamalla sisäsyntyisten inkretiinihormonien pitoisuuksia, mikä johtaa glukoosista riippuvaisen insuliinin erityksen paranemiseen. Vuorokausiannoksina 50–100 mg tyyppi 2 diabetesta sairastaville annettu vildagliptiinihoito paransi huomattavasti beetasolujen toimintaa osoittavia markkereita, kuten HOMA- β :aa (Homeostasis Model Assessment- β), proinsuliinin suhdetta insuliiniin sekä beetasolujen vasteita lyhyin väliajoin otettuihin näytteisiin perustuvassa ateriarasituskoeksessa. Vildagliptiini ei stimuloi diabetesta sairastamattomien (normaali sokeritasapaino) insuliinin eritystä eikä pienennä veren glukoosipitoisuutta.

Vildagliptiinistä aiheutuva endogeenisen GLP-1-pitoisuuden nousu parantaa myös alfasolujen herkkyyttä glukoosille, mikä johtaa glukoositason kannalta tarkoituksenmukaisempaan glukagonin eritykseen.

Inkretiinihormonipitoisuuksien suurenemisen aiheuttama insuliini/glukagoni -suhteen kasvun voimistuminen hyperglykemian aikana johtaa maksan glukoosituotannon vähenemiseen paastotilassa ja ruokailun jälkeen, mikä puolestaan johtaa sokeripitoisuuden pienentämiseen.

Suurentuneen GLP-1 -pitoisuuden tiedetään hidastavan mahalaukun tyhjenemistä, mutta tällaista ei havaittu vildagliptiinihoidon yhteydessä.

Metformiini

Metformiini on biguanidiryhmään kuuluva antihyperglykeeminen aine, joka alentaa plasman glukoosipitoisuutta sekä aterioiden välillä että niiden jälkeen. Se ei kiihdytä insuliinin eritystä, eikä siten aiheuta hypoglykemiaa eikä lisääntynyttä painon nousua.

Metformiini voi alentaa glukoosipitoisuutta kolmella tavalla:

- alentamalla maksan glukoosituotantoa estäen glukoneogeneesia ja glykogenolyysiä;
- lisäämällä hieman insuliiniherkkyyttä lihaksissa, parantamalla perifeeristä glukoosin soluunottoa ja käyttöä;
- hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistossa.

Metformiini kiihdyttää solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasiin ja lisäämällä erityisten glukoosin kuljettajaproteiinien (GLUT-1 ja GLUT-4) kuljetuskapasiteettia.

Metformiinilla on edullinen vaikutus ihmisen rasva-aineenvaihduntaan riippumatta sen vaikutuksesta kohonneeseen verensokeripitoisuuteen. Tämä on osoitettu terapeuttisilla annoksilla kontrolloiduissa keskipitkä- ja pitkäkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini alentaa seerumin kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuutta.

Satunnaistettu seurantatutkimus (UKPDS) (UK Prospective Diabetes Study) on osoittanut intensiivisen verensokeripitoisuuden kontrollin pitkäaikaishyödyt tyyppi 2 diabeteksessa aikuisille. Tulokset osoittivat, että ylipainoisten metformiinilla hoidettujen potilaiden, joilla pelkkä ruokavaliohoito oli epäonnistunut:

- minkä tahansa diabetekseen liittyvän komplikaation absoluuttinen riski väheni merkitsevästi metformiiniyöryhmässä (29,8 tapausta/1 000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapausta/1 000 potilasvuotta), $p=0,0023$ sekä yhdistettyyn

- sulfonyyliurea ja insuliinimonoterapiaryhmään verrattuna (40,1 tapausta/1 000 potilasvuotta), $p=0,0034$;
- diabetekseen liittyvän kuolleisuuden absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiini-ryhmä 7,5 tapausta/1 000 potilasvuotta ja pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmä 12,7 tapausta/1 000 potilasvuotta, $p=0,017$;
 - kokonaiskuolleisuuden absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiini-ryhmä 13,5 tapausta/1 000 potilasvuotta verrattuna pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmään 20,6 tapausta/1 000 potilasvuotta, ($p=0,011$) sekä yhdistettyyn sulfonyyliurea ja insuliinimonoterapiaryhmään verrattuna 18,9 tapausta/1 000 potilasvuotta ($p=0,021$);
 - sydäninfarktitaapausten absoluuttinen riski väheni merkitsevästi: metformiini-ryhmässä 11 tapausta/1 000 potilasvuotta, pelkkää ruokavaliota noudattaneiden ryhmässä 18 tapausta/1 000 potilasvuotta, ($p=0,01$).

Kliininen teho ja turvallisuus

Niiden potilaiden hoidon tehostaminen vildagliptiinillä, jotka eivät olleet tyydyttävässä hoitotasapainossa metformiini- ja sulfonyyliurea-terapialla, johti 6 kuukauden hoidon jälkeen tilastollisesti merkitseviin HbA_{1c} -arvojen laskuihin verrattuna lumelääkkeeseen (ryhmien väliset erot verrattuna lumelääkkeeseen $-0,7\%$ 50 mg vildagliptiini-annoksella ja $-1,1\%$ 100 mg vildagliptiini-annoksella). Tilastollisesti merkittävästi suurempi osa potilaista saavutti $\geq 0,7\%$ HbA_{1c} -arvojen laskun lähtötilanteesta molemmissa vildagliptiini plus metformiini -ryhmissä (50 mg annoksella 46 % potilaista ja 100 mg annoksella 60 % potilaista) kuin metformiini plus lumelääke -ryhmässä (20 % potilaista).

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, jotka eivät olleet saavuttaneet riittävää hoitovastetta metformiinilla (keskimääräinen vuorokausiannos: 2020 mg), verrattiin vildagliptiinia (50 mg kahdesti vuorokaudessa) pioglitatsoniin (30 mg kerran vuorokaudessa). Keskimääräinen HbA_{1c} -arvon lasku $8,4\%$:n lähtötasosta oli vildagliptiinia metformiinin lisäksi saaneilla $-0,9\%$ ja pioglitatsonia metformiinin lisäksi saaneilla $-1,0\%$. Pioglitatsonia metformiinin lisäksi saaneiden potilaiden paino nousi keskimäärin 1,9 kg, kun vildagliptiinia metformiinin lisäksi saaneiden potilaiden paino nousi 0,3 kg.

Kaksi vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joka tehtiin metformiinilla hoidetuille potilaille (keskimääräinen vuorokausiannos: 1894 mg), vildagliptiinia (50 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin glimepiridiin (ad 6 mg/vrk - keskimääräinen annos 2 vuoden kohdalla: 4,6 mg). Yhden vuoden kuluttua keskimääräinen HbA_{1c} -arvon lasku lähtötason keskimääräisestä HbA_{1c} -arvosta $7,3\%$ oli $-0,4\%$ vildagliptiinia metformiinin lisäksi saaneilla ja $-0,5\%$ glimepiridiä metformiinin lisäksi saaneilla. Muutos painossa oli vildagliptiini-ryhmässä $-0,2$ kg ja glimepiridi-ryhmässä $+1,6$ kg. Hypoglykemian esiintyvyys oli merkitsevästi alhaisempi vildagliptiini-ryhmässä ($1,7\%$) kuin glimepiridi-ryhmässä ($16,2\%$). Tutkimuksen päättyessä (2 vuotta) HbA_{1c} -arvo oli lähtötason mukainen molemmissa hoitoryhmissä ja erot painonmuutoksen sekä hypoglykemioiden suhteen säilyivät.

52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa vildagliptiinia (annoksella 50 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin gliklatsidiin (keskimääräinen vuorokausiannos: 229,5 mg) sellaisten potilaiden hoidossa, jotka eivät olleet saavuttaneet riittävää hoitovastetta metformiinilla (metformiiniannos lähtötasossa 1928 mg/vrk). Yhden vuoden kuluttua keskimääräinen HbA_{1c} -arvon lasku oli $-0,81\%$ metformiinin lisäksi vildagliptiinia saaneiden potilaiden ryhmässä (keskimääräinen HbA_{1c} -arvo lähtötasossa: $8,4\%$) ja $-0,85\%$ metformiinin lisäksi gliklatsidia saaneiden ryhmässä (keskimääräinen HbA_{1c} -arvo lähtötasossa: $8,5\%$). Tutkimuksessa saavutettiin tilastollinen samanarvoisuus (non-inferiority) (95% :n luottamusväli $-0,11$ – $0,20$). Vildagliptiini-ryhmässä painonmuutos oli $+0,1$ kg verrattuna $+1,4$ kg:n painon nousuun gliklatsidi-ryhmässä.

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, jotka eivät aiemmin olleet saaneet lääkehoitoa, arvioitiin vildagliptiinin ja metformiinin kiinteän yhdistelmäannoksen (annos nostettiin asteittain kahdesti vuorokaudessa annosteltavaan annokseen 50 mg/500 mg tai 50 mg/1000 mg) tehoa aloitushoitona. Yhdistelmäannos vildagliptiini 50 mg/ metformiini 1000 mg kahdesti vuorokaudessa laski HbA_{1c} -arvoa $-1,82\%$, yhdistelmäannos vildagliptiini 50 mg/ metformiini 500 mg kahdesti

vuorokaudessa laski HbA_{1c}-arvoa -1,61 %, metformiini 1000 mg kahdesti vuorokaudessa -1,36 % ja vildagliptiini 50 mg kahdesti vuorokaudessa -1,09 %, kun lähtötason keskimääräinen HbA_{1c}-arvo oli 8,6 %. Potilailla, joiden HbA_{1c} -lähtötasot olivat $\geq 10,0$ %, HbA_{1c}-arvon laskut olivat vielä suurempia.

Vildagliptiinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa), metformiinin (≥ 1500 mg/vrk) ja glimepiridin (≥ 4 mg/vrk) yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 318 potilaalla 24 viikon pituisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa. Vildagliptiinin, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmä pienensi HbA_{1c}-arvoa merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmään. Lumehoitoon verrattuna HbA_{1c}-arvo pieneni keskimäärin 0,76 % lähtötilanteen HbA_{1c}-keskiarvosta 8,8 %.

Tyypin 2 diabetespotilaille tehdyssä viiden vuoden pituisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (VERIFY) verrattiin vaikutusta potilailla, joilla oli äskettäin todettu tyypin 2 diabetes ja jotka saivat vildagliptiinia ja metformiinia sisältävää varhaista yhdistelmähoitoa (N = 998) tai alkuvaiheen tavanomaista metformiininoterapiaa ja sen jälkeistä yhdistelmähoitoa vildagliptiinin kanssa (sekventiaalisen hoidon ryhmä) (N = 1 003). Yhdistelmähoito (vildagliptiini 50 mg kahdesti vuorokaudessa + metformiini) pienensi vahvistettuun ensimmäisen hoidon epäonnistumiseen (HbA_{1c}-arvo ≥ 7 %) kuluneen ajan suhteellista riskiä tilastollisesti merkitsevästi ja kliinisesti merkittävästi metformiininoterapiaan verrattuna 5 tutkimusvuoden aikana tyypin 2 diabetespotilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa (riskitehyssuhde [95 % lv]: 0,51 [0,45; 0,58]; $p < 0,001$). Ensimmäisen hoidon epäonnistumisen (HbA_{1c}-arvo ≥ 7 %) ilmaantuvuus oli 429 (43,6 %) potilasta yhdistelmähoitoon ryhmässä ja 614 (62,1 %) potilasta sekventiaalisen hoidon ryhmässä.

24 viikon pituiseen, satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen osallistui 449 potilasta. Tutkimuksessa arvioitiin vildagliptiinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa) ja vakaa-annoksisen perus- tai sekoiteinsuliinin yhdistelmän (keskimääräinen vuorokausiannos 41 yksikköä) tehoa ja turvallisuutta samanaikaisesti käytettävän metformiinin kanssa (N=276) tai ilman samanaikaisesti käytettävää metformiinia (N=173). Vildagliptiinin ja insuliinin yhdistelmä pienensi HbA_{1c}-arvoa merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen. Lumehoitoon verrattuna HbA_{1c}-arvo pieneni koko populaatiossa keskimäärin 0,72 % lähtötilanteen HbA_{1c}-keskiarvosta 8,8 %. Insuliinia ja metformiinia samanaikaisesti saaneessa alaryhmässä HbA_{1c}-arvo pieneni keskimäärin 0,63 % ja pelkkää insuliinia saaneessa alaryhmässä 0,84 % lumehoitoon verrattuna. Hypoglykemian ilmaantuvuus koko populaatiossa oli vildagliptiiniryhmässä 8,4 % ja lumeryhmässä 7,2 %. Vildagliptiiniä saaneilla potilailla ei esiintynyt painonnousua (+0,2 kg). Lumelääkettä saaneilla esiintyi painonlaskua (-0,7 kg).

Toiseen 24 viikon pituiseen tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli pidemmälle edennyt tyypin 2 diabetes ja joiden hoitotasapaino oli riittämätön, kun käytössä oli insuliini (lyhytvaikutteinen ja pidempivaikutteinen, keskimääräinen insuliiniannos 80 ky/vrk). Kun vildagliptiini (50 mg kahdesti vuorokaudessa) lisättiin insuliinihoitoon, HbA_{1c}-arvo pieneni keskimäärin tilastollisesti merkitsevästi enemmän (0,5 %) kuin lumelääkkeen ja insuliinin yhdistelmää käytettäessä (0,2 %). Hypoglykemian ilmaantuvuus oli vähäisempää vildagliptiiniryhmässä (22,9 %) kuin lumeryhmässä (29,6 %).

Sydän- ja verisuonitapahtumien riski

Meta-analyysissä, jossa riippumattomasti ja prospektiivisesti todennettuja sydän- ja verisuonitapahtumia tarkasteltiin 37:ssä osin yli 2 vuotta kestäneissä faasi III ja IV kliinisissä tutkimuksissa koskien monoterapiaa ja kombinaatioterapiaa (keskimääräinen altistuminen vildagliptiinille oli 50 viikkoa ja verrokkivalmisteille 49 viikkoa), vildagliptiinihoitoon ei liittynyt suurentunutta sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä verrattuna vertailuhoitoihin. Yhdistetty päätetapahtuma, todennetut merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat (MACE, major adverse cardiovascular events) mukaanlukien akuutti sydäninfarkti, aivohalvaus tai kardiovaskulaarinen kuolema, oli samanlainen vildagliptiinillä ja yhdistetyillä aktiivi- ja plaseboverrokeilla [Mantel-Haenszel riskisuhde (M-H RR) 0,82 (95% luottamusväli 0,61-1,11)]. Merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumia ilmeni 83 potilaalla 9 599:stä vildagliptiinillä hoidetusta potilaasta (0,86 %) ja 85 potilaalla 7 102:sta (1,20 %) verrokkilääkkeellä hoidetusta potilaasta. Arvioitaessa kutakin MACE-osatekijää erikseen ei havaittu yhdelläkään niistä lisääntyntä riskiä (samanlainen M-H RR).

Vahvistettuja sydämen vajaatoimintatapauksia, mukaan luettuna sairaanhoitoa vaativat sydämen vajaatoimintatapahtumat ja uudet sydämen vajaatoimintatapaukset, raportoitiin 41:llä (0,43 %) vildagliptiinillä hoidetulla potilaalla ja 32:lla (0,45 %) verrokkilääkkeellä hoidetulla potilaalla, joilla M-H RR oli 1,08 (95 % luottamusväli 0,68–1,70).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset vildagliptiinin ja metformiinin yhdistelmän käytöstä tyypin 2 diabetes mellituksen hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Imeytyminen

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen bioekvivalenssi on osoitettu kolmella annosvahvuudella (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg ja 50 mg/1000 mg) vildagliptiini- ja metformiinihydrokloriditablettien vastaaviin vapaisiin yhdistelmiin verrattuna.

Ruoka ei vaikuta vildagliptiinin imeytymisen määrään eikä nopeuteen Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -tableteista. Metformiinin imeytymisen nopeus ja määrä Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg -tableteista pieneni, kun tabletit annettiin ruokailun yhteydessä, mikä näkyi C_{max} -arvon pienenemisenä 26 %:lla, AUC-arvon pienenemisenä 7 %:lla sekä T_{max} -arvon pidentymisenä 2,0 tunnista 4,0 tuntiin.

Seuraavat tiedot kuvastavat Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen kummankin vaikuttavan aineen farmakokineettisiä ominaisuuksia.

Vildagliptiini

Imeytyminen

Paastotilassa suun kautta annettu vildagliptiini imeytyy nopeasti ja plasman huippupitoisuus havaitaan 1,7 tunnin kuluttua. Ruoka viivästyttää plasman huippupitoisuuden saavuttamista hieman 2,5 tuntiin, mutta ei muuta kokonaisaltistusta (AUC). Vildagliptiinin antaminen ruoan yhteydessä johti huippupitoisuuden (C_{max}) pienenemiseen (19 %) verrattuna antoon paastotilassa. Muutoksen suuruus ei kuitenkaan ole kliinisesti merkitsevä, joten vildagliptiini voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 85 %.

Jakautuminen

Vildagliptiini sitoutuu plasman proteiineihin heikosti (9,3 %) ja jakautuu tasaisesti plasmaan ja veren punasoluihin. Laskimoon annetun vildagliptiinin keskimääräinen jakautumistilavuus on vakaassa tilassa (V_{ss}) 71 litraa, mikä viittaa ekstrasvaskulaariseen jakautumiseen.

Biotransformaatio

Metabolia on ihmisessä vildagliptiinin pääasiallinen eliminaatioreitti ja sen osuus eliminaatiosta on 69 % annoksesta. Pääasiallinen metaboliitti (LAY 151, 57 % annoksesta) on farmakologisesti inaktiivinen ja syano-osan hydrolyysituote. Seuraavaksi merkittävin on amidihydrolyysituote (4 % annoksesta). DPP-4 osallistuu osittain vildagliptiinin hydrolyysiin *in vivo* -tutkimuksen perusteella, jossa käytettiin rottia, joilla oli DPP-4:n puutos. Vildagliptiini ei metaboloidu mitattavissa määrin CYP 450-entsyymien kautta. Sen vuoksi CYP 450:n estäjien ja/tai -induktoreiden ei odoteta vaikuttavan vildagliptiinin metaboliseen puhdistumaan. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, ettei vildagliptiini estä/indusoi CYP 450-entsyymejä. Vildagliptiini ei sen vuoksi todennäköisesti vaikuta CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eikä CYP 3A4/5 -entsyymien kautta metaboloituvien samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden metaboliseen puhdistumaan.

Eliminaatio

Niellystä, [^{14}C]-leimatusta vildagliptiinistä noin 85 % erittyi virtsaan ja 15 % ulosteisiin. Muuttumattomana virtsaan erittyneen vildagliptiinin osuus oli 23 % niellystä annoksesta. Kun vildagliptiiniä annettiin terveille koehenkilöille laskimoon, vildagliptiinin kokonaispuhdistuma plasmasta oli 41 l/h ja munuaispuhdistuma 13 l/h. Laskimoon annetun vildagliptiinin eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika on noin 2 tuntia ja suun kautta annetun noin 3 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Vildagliptiinin huippupitoisuus ($C_{\max}$) ja altistus (AUC) suurenevät terapeuttisilla annoksilla suunnilleen samana pysyvässä suhteessa annokseen.

Ominaisuudet eri potilasryhmissä

Sukupuoli: Vildagliptiinin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja terveiden eri-ikäisten ja erilaisen painoindeksin (BMI) omaavien mies- ja naiskoehenkilöiden välillä. Sukupuoli ei vaikuta vildagliptiinin aikaan saamaan DPP-4:n estymiseen.

Ikä: Kun terveille, iäkkäille koehenkilöille (≥ 70 -vuotiaita) annettiin vildagliptiinia 100 mg kerran vuorokaudessa, kokonaisaltistus oli 32 % ja plasman huippupitoisuus 18 % suurempi verrattuna nuoriin, terveisiin koehenkilöihin (18-40-vuotiaisiin). Näiden muutosten ei kuitenkaan katsota olevan kliinisesti merkityksellisiä. Ikä ei vaikuta vildagliptiinin aikaan saamaan DPP-4:n estymiseen.

Maksan vajaatoiminta: Vildagliptiiniä annettaessa ei ollut kliinisesti merkitseviä muutoksia (korkeintaan ~30 %) lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh A-C) sairastavilla koehenkilöillä.

Munuaisten vajaatoiminta: Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien systeeminen vildagliptiiniä annettaessa suureni ($C_{\max}$ 8–66 %, AUC 32–134 %) ja elimistön kokonaispuhdistuma väheni verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

Etniset ryhmät: Saatavissa olevat vähäiset tiedot viittaavat siihen, että rodulla ei ole merkitsevää vaikutusta vildagliptiinin farmakokinetiikkaan.

Metformiini

Imeytyminen

Metformiiniannoksen nielemisen jälkeen huippupitoisuus ($C_{\max}$) saavutetaan noin 2,5 tunnissa. Absoluuttinen hyötyosuus 500 mg metformiinitabletista on terveissä henkilöissä noin 50-60 %. Niellystä annoksesta ulosteisiin päätyi imeytymättömänä n. 20-30 %.

Niellyn metformiinin imeytyminen on epätäydellistä ja saturoituvaa. Metformiinin imeytymisen farmakokinetiikan arvellaan olevan epälineaarista. Tavallisilla metformiini-annoksilla ja antoväleillä saavutetaan plasman vakaan tilan pitoisuus 24-48 tunnin kuluttua ja pitoisuudet ovat yleensä alle 1 mikrog/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa plasman metformiinihuippupitoisuudet ($C_{\max}$) eivät ylittäneet edes maksimiannoksilla arvoa 4 mikrog/ml.

Ruoka hieman vähentää ja hidastaa metformiinin imeytymistä. 850 mg annoksesta havaittiin 40 % pienempi seerumin huippupitoisuus, 25 % lasku AUC-arvossa ja 35 minuuttia pidempi aika plasman huippupitoisuuden saavuttamisessa verrattuna paaston yhteydessä saatuihin arvoihin. Näiden arvojen pienenemisen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Jakautuminen

Plasman proteiineihin sitoutuminen on merkityksetöntä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Keskimääräinen jakautumistilavuus (V_d) asettui välille 63-276 litraa.

Biotransformaatio

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisestä ei ole havaittu metaboliitteja.

Eliminaatio

Metformiini eliminoituu munuaisten kautta. Metformiinin munuaispuhdistuma on $> 400 \text{ ml/min}$, mikä viittaa siihen, että metformiini eliminoituu munuaiskerästen suodatuksen ja tiehyterityksen kautta. Niellyn lääkkeen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6,5 tuntia. Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, puhdistuma vähenee suhteessa kreatiniinipuhdistumaan ja siten eliminaation puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa plasman suurentuneisiin metformiinipitoisuuksiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vildagliptiini/metformiinihydrokloridi-valmisteiden vaikuttavien aineiden yhdistelmällä on tehty 13 viikkoon asti kestäneitä eläinkokeita. Uusia, yhdistelmään liittyviä toksisia vaikutuksia ei havaittu. Seuraavat tiedot kuvaavat vildagliptiinillä tai metformiinilla erikseen tehtyjen tutkimusten löydöksiä.

Vildagliptiini

Koirilla havaittiin sydämensisäisten impulssien johtumisen viivästymistä vaikutuksettomann annoksen ollessa 15 mg/kg (7-kertainen ihmisen altistukseen nähden C_{max} :n perusteella).

Hiirillä ja rotilla havaittiin alveolaaristen vaahtomaisten makrofagien kertymistä keuhkoihin. Vaikutukseton annos rotille oli 25 mg/kg (5-kertainen ihmisen annostukseen nähden AUC-arvon perusteella) ja hiirille 750 mg/kg (142-kertainen ihmisen altistukseen nähden).

Koirilla havaittiin ruoansulatuselimistön oireita, etenkin ulosteiden pehmenemistä, limaisia ulosteita, ripulia ja suurempien annosten yhteydessä verta ulosteissa. Vaikutuksetonta annosta ei tutkittu.

Vildagliptiini ei ollut mutageeninen tavanomaisissa genotoksisuutta selvittäneissä *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa.

Hedelmällisyyttä ja alkion varhaisvaiheen kehitystä selvittäneissä rottatutkimuksissa ei tullut esiin näyttöä vildagliptiinin aiheuttamasta hedelmällisyyden, lisääntymiskyvyn tai alkion varhaiskehityksen heikkenemisestä. Alkio- ja sikiötoksisuutta arvioitiin rotilla ja kaniineilla. Rotilla havaittiin aaltomaisten kylkiluumuutosten esiintyvyyden lisääntyneen emon ruumiinpainoparametrien pienenemisen yhteydessä vaikutuksettomann annoksen ollessa 75 mg/kg (10-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Kaniineilla havaittiin kehitysviiveisiin viittaavia sikiön painon alenemisia ja luuston muutoksia vain emon vaikean toksisuuden yhteydessä vaikutuksettomann annoksen ollessa 50 mg/kg (9-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Pre- ja postnataalista kehitystä selvittävä tutkimus tehtiin rotilla. Löydöksiä todettiin vain annoksilla $\geq 150 \text{ mg/kg}$ esiintyneen emon toksisuuden yhteydessä, ja niitä olivat painon aleneminen ja ensimmäisen sukupolven jälkeläisten motoristen toimintojen heikkeneminen.

Kahden vuoden mittaisessa, rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa käytettiin enintään 900 mg/kg annoksia suun kautta (noin 200 kertaa ihmiselle suurimmilla suositelluilla annoksilla aiheutuva altistus). Vildagliptiinistä johtuvaa kasvainten esiintyvyyden lisääntymistä ei havaittu. Toinen kahden vuoden mittainen karsinogeenisuustutkimus tehtiin hiirillä ja siinä käytettiin suun kautta annettavia annoksia, jotka olivat enintään 1000 mg/kg . Rintarauhasen adenokarsinooman esiintyvyyden havaittiin lisääntyneen vaikutuksettomann annoksen ollessa 500 mg/kg (59-kertainen ihmisen altistukseen nähden) ja hemangiosarkooman esiintyvyyden havaittiin lisääntyneen vaikutuksettomann annoksen ollessa 100 mg/kg (16-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Näiden kasvainten esiintyvyyden lisääntymisen hiirillä ei katsota muodostavan merkitsevää riskiä ihmiselle, koska vildagliptiini ja sen pääasiallinen metaboliitti eivät ole genotoksisia, kasvaimia esiintyi vain yhdellä lajilla ja kasvaimia havaittiin vain suurilla systeemisillä altistussuhteilla.

Cynomolgus-apinoilla tehdyssä 13 viikon mittaisessa toksisuustutkimuksessa todettiin iholeesioita annoksilla $\geq 5 \text{ mg/kg/vrk}$. Niitä esiintyi johdonmukaisesti ääreisosissa (käsissä, jaloissa, korvissa ja hännässä). Annoksella 5 mg/kg/vrk (vastaa suunnilleen ihmisen altistusta 100 mg:n annoksella) havaittiin vain rakkuloita. Ne korjaantuivat hoidon jatkamisesta huolimatta eikä niihin liittynyt histopatologisia poikkeavuuksia. Ihon hilseilyä ja kuoriutumista, rupia ja hännän haavaumia, jotka

korreloivat histopatologisten muutosten kanssa, havaittiin annoksilla ≥ 20 mg/kg/vrk (noin kolminkertainen altistus ihmisen altistukseen 100 mg:n annoksilla). Hännän nekroottisia leesioita havaittiin annoksella ≥ 80 mg/kg/vrk. Annoksella 160 mg/kg/vrk hoidettujen apinoiden iholeesiot eivät korjautuneet 4 viikon lääkkeettömän jakson aikana.

Metformiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset metformiinista eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Hydroksipropyyliselluloosa
Niukasti substituoitu hydroksipropyyliselluloosa
Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi 2910
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Makrogoli 6000
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaus. Pakkauskoko: 30, 60 tai 180 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare S.L.U

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1611/001-006

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24 maaliskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

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

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009, Kreikka

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite

(lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 850 mg metformiinihydrokloridia (joka vastaa 660 mg metformiinia).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällystettyä tablettia

60 kalvopäällystettyä tablettia

180 kalvopäällystettyä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SISÄPAKKAUS (3 samanlaista sisäpakkausta tullaan pakkaamaan yhteen 180 tablettia sisältävään ulkopakkaukseen)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 850 mg metformiinihydrokloridia (joka vastaa 660 mg metformiinia).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

60 kalvopäällystettyä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Osa monipakkausta. Yksittäistä pakkausta ei saa myydä erikseen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg tabletit
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 1000 mg metformiinihydrokloridia (joka vastaa 780 mg metformiinia).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällystettyä tablettia

60 kalvopäällystettyä tablettia

180 kalvopäällystettyä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SISÄPAKKAUS (3 samanlaista sisäpakkausta tullaan pakkaamaan yhteen 180 tablettia sisältävään ulkopakkaukseen)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 1000 mg metformiinihydrokloridia (joka vastaa 780 mg metformiinia).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

60 kalvopäällystettyä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Osa monipakkausta. Yksittäistä pakkausta ei saa myydä erikseen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg tabletit
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit vildagliptiini/metformiinihydrokloridi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmistetta
3. Miten Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord on ja mihin sitä käytetään

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen vaikuttavat aineet, vildagliptiini ja metformiinihydrokloridi, kuuluvat lääkeaineryhmään, jota kutsutaan nimellä ”suun kautta otettavat diabeteslääkkeet”.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmistetta käytetään tyypin 2 diabetesta sairastavien aikuisten potilaiden hoitoon. Tämän tyyppistä diabetesta kutsutaan myös ei-insuliiniriippuvaiseksi diabetes mellitukseksi. Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmistetta käytetään, kun diabetesta ei voida hallita pelkällä ruokavaliohoidolla ja liikunnalla ja/tai muilla diabeteksen hoitoon käytettävillä lääkkeillä (insuliini tai sulfonyyliureat).

Tyypin 2 diabetes kehittyy, jos elimistö ei tuota riittävästi insuliinia tai jos elimistön tuottama insuliini ei toimi asianmukaisella tavalla. Se voi kehittyä myös, jos elimistö tuottaa liikaa glukagonia.

Haima tuottaa sekä insuliinia että glukagonia. Insuliini auttaa pienentämään veren sokeripitoisuutta, etenkin ruokailun jälkeen. Glukagoni käynnistää sokerin tuotannon maksassa ja aiheuttaa siten veren sokeripitoisuuden suurenemisen.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen vaikutustapa

Molemmat vaikuttavat aineet, eli vildagliptiini ja metformiini, auttavat veren sokeripitoisuuden säätelemisessä. Toisen vaikuttavan aineen, vildagliptiinin, vaikutuksesta haima tuottaa enemmän insuliinia ja vähemmän glukagonia. Toinen vaikuttava aine, metformiini, taas auttaa elimistöä käyttämään insuliinia paremmin hyväkseen. Tämän lääkkeen on osoitettu alentavan veren sokeripitoisuutta, mikä saattaa estää diabeteksen aiheuttamia muita sairauksia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

-valmistetta

Älä käytä Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmistetta

- jos olet allerginen vildagliptiinille, metformiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen jollekin näistä aineista, kysy neuvoa lääkäriltäsi ennen Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen käyttöä.
- jos sinulla on huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes ja esimerkiksi vaikeaa hyperglykemiaa (korkeita verensokeriarvoja), pahoinvointia, oksentelua, ripulia, nopeaa laihtumista, maitohappoasidoosi (ks. ”Maitohappoasidoosin riski” jäljempänä) tai ketoasidoosi. Ketoasidoosi on tila, jossa vereen kertyy ketoaineita. Se voi johtaa diabeettiseen prekoomaan. Oireita ovat mahakipu, nopea ja syvä hengitys, uneliaisuus tai hengityksen poikkeava, hedelmäinen haju.
- jos sinulla on ollut äskettäin sydänkohtaus tai jos sinulla on sydämen vajaatoiminta tai vakavia verenkiertoon liittyviä ongelmia tai hengitysvaikeuksia, jotka saattaisivat olla merkki sydänongelmista.
- jos sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- jos sinulla on vaikea infektio tai jos olet vakavasti dehydroitunut (menettänyt runsaasti kehon nesteitä).
- jos olet menossa varjoainekuvaukseen (tietyn tyyppinen röntgenkuvaus, jossa käytetään verenkiertoon ruiskutettavaa varjoainetta). Katso tietoja tästä aiheesta myös kohdasta ”Varoitukset ja varotoimet”.
- jos sinulla on maksaongelmia.
- jos käytät runsaasti alkoholia (joko päivittäin tai satunnaisesti).
- jos imetät (ks. myös ”Raskaus ja imetys”).

Varoitukset ja varotoimet

Maitohappoasidoosin riski

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord voi aiheuttaa hyvin harvinaisena, mutta hyvin vakavana haittavaikutuksena maitohappoasidoosia etenkin, jos munuaiset eivät toimi kunnolla.

Maitohappoasidoosin riskiä suurentavat myös huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, vakavat infektiot, pitkittynyt paasto tai alkoholinkäyttö, nestehukka (ks. lisätiedot alta), maksavaivat ja sairaudet, joissa jonkin alueen hapensaanti on heikentynyt (esim. akuutti, vaikea sydäntauti).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen käyttö on tauotettava joksikin aikaa, jos sinulla on jokin tila, johon voi liittyä nestehukkaa (merkittävää nesteiden menetystä). Tällaisia ovat esimerkiksi vaikea oksentelu, ripuli tai kuume, kuumuudelle altistuminen tai normaalia vähäisempi juominen. Pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

Lopeta Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulla on maitohappoasidoosin oireita, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.

Maitohappoasidoosin oireita ovat:

- oksentelu
- vatsakipu
- lihaskrampit
- yleinen sairaudentunne ja vaikea väsymys
- hengitysvaikeudet
- ruumiinlämmön lasku ja sykkeen hidastuminen.

Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne ja vaatii sairaalahoitoa.

Pyydä lääkäriltäsi viipymättä lisäohjeita, jos:

- Sinulla tiedetään olevan mitokondrioihin (solun osa, joka tuottaa energiaa) vaikuttava perinnöllinen sairaus, kuten MELAS-oireyhtymä (lyhenne sanoista Mitochondrial Encephalopathy, myopathy,

Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) tai MIDD-diabetes (lyhenne sanoista Maternal Inherited Diabetes and Deafness).

- Sinulla ilmenee metformiinia sisältävän hoidon aloituksen jälkeen jokin seuraavista oireista: kouristuskohaus, kognitiivisten kykyjen heikentyminen, liikkumisen vaikeus, hermovaurioon viittaava oire (esim. kipu tai tunnottomuus), migreeni ja kuurous.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord ei ole insuliinin korvike. Tämän takia Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmistetta ei pidä käyttää tyypin I diabeteksen hoitoon.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmistetta, jos sinulla on tai on ollut haimasairaus.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmistetta, jos käytät diabeteslääkkeenä jotakin sulfonyyliurea-valmistetta. Lääkäri saattaa pienentää sulfonyyliurea-annostasi verensokerin liiallisen laskun (hypoglykemian) välttämiseksi, jos käytät sulfonyyliureaa yhdessä Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen kanssa.

Jos olet käyttänyt vildagliptiinia aikaisemmin, mutta sinun piti lopettaa sen käyttö maksasairauden takia, sinun ei tule käyttää tätä lääkettä.

Diabetekseen liittyy yleisenä komplikaationa diabeettisia ihovaurioita. Noudata lääkärin tai hoitajan antamia ohjeita ihon ja jalkojen hoidosta. Sinua kehoitetaan kiinnittämään erityistä huomiota Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -hoidon aikana ilmaantuviin rakkuloihin tai haavaumiin. Jos tällaisia ilmaantuu, ota heti yhteyttä lääkäriisi.

Jos olet menossa suureen leikkaukseen, Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen käyttö on tauotettava toimenpiteen ajaksi ja joksikin aikaa sen jälkeen. Lääkäri päättää, milloin Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

Maksasi toiminta tutkitaan erillisellä testillä ennen Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -hoidon aloittamista, kolmen kuukauden välein ensimmäisen vuoden aikana ja sen jälkeen ajoittain, jotta mahdolliset maksaentsyymiarvojen suurenemiset voidaan havaita mahdollisimman aikaisessa vaiheessa.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -hoidon aikana lääkäri seuraa munuaistoimintaasi vähintään kerran vuodessa tai useammin, jos olet iäkäs ja/tai jos munuaistoimintasi huonontuu.

Lääkäri tutkii veresi ja virtsasi sokeriarvot säännöllisesti.

Lapset ja nuoret

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Jos sinulle annetaan jodia sisältävä varjoainepistos verisuoneen esimerkiksi röntgenkuvauksen tai muun kuvantamisen yhteydessä, Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen käyttö on tauotettava ennen varjoainepistosta tai pistoksen yhteydessä. Lääkäri päättää, milloin Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Verensokeria ja munuaistoimintaa on ehkä seurattava tiheämmin tai lääkärin on ehkä muutettava Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -lääkkeen annostusta. On erityisen tärkeää mainita seuraavien lääkkeiden käytöstä:

- kortikosteroidit, joita käytetään yleensä tulehduksen hoitoon

- beeta-2-agonistit, joita käytetään yleensä hengitystieongelmien hoitoon
- muut diabeteslääkkeet
- virtsaneritystä lisäävät nesteenoistolääkkeet (diureetit)
- kivun ja tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet (tulehduskipulääkkeet ja COX-2-estäjät kuten ibuprofeeni ja selekoksibi)
- tietyt verenpainelääkkeet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat)
- tietyt kilpirauhaseen vaikuttavat lääkkeet
- tietyt hermostoon vaikuttavat lääkkeet
- tietyt rasisintakivun hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ranolatsiini)
- tietyt HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. dolutegraviiri)
- tietyt erityisen kilpirauhassyöpätyypin (medullaarisen kilpirauhassyövän) hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. vandetanibi)
- tietyt närästyksen ja ulkustaudin (mahahaavan) hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. simetidiini).

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord alkoholin kanssa

Vältä liiallista alkoholinkäyttöä Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -hoidon aikana, sillä se voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”).

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri keskustele kanssasi mahdollisista riskeistä, jotka liittyvät Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen käyttöön raskauden aikana.
- Älä käytä Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmistetta, jos olet raskaana tai imetät (katso myös ”Älä käytä Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmistetta”).

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinua huimaa Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen käytön aikana, älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita.

3. Miten Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmistetta otetaan

Otettavien Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -tablettien määrä riippuu kunkin potilaan tilasta. Lääkärisi kertoo sinulle otettavien Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -tablettien tarkan määrän.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi kalvopäällysteinen tabletti, jonka vahvuus on 50 mg/850 mg tai 50 mg/1000 mg, kahdesti päivässä.

Jos munuaistoimintasi on heikentynyt, lääkäri saattaa määrätä sinulle pienemmän annoksen. Lääkärisi saattaa myös määrätä lääkettä pienemmällä annoksella, jos käytät diabeteslääkettä, joka on sulfonyyliurea.

Lääkärisi saattaa määrätä tätä lääkettä yksinään tai yhdessä tiettyjen muiden lääkkeiden kanssa, jotka alentavat verensokeriarvoasi.

Milloin ja miten Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmistetta otetaan

- Niele tabletit kokonaisina veden kanssa.
- Ota yksi tabletti aamulla ja toinen illalla joko ruokailun yhteydessä tai heti sen jälkeen. Tabletin ottaminen heti ruoan jälkeen pienentää vatsan ärtymisen riskiä.

Jatka lääkärisi antamien ruokavalio-ohjeiden noudattamista. Ruokavalion noudattaminen on tärkeää Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen käytön aikana, etenkin jos noudatat diabeettista painonhallintaruokavaliota.

Jos otat enemmän Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -tablettia tai jos joku muu on ottanut tablettejasi, **ota heti yhteyttä lääkäriisi tai apteekkiin**. Saatat tarvita lääkärinhoitoa. Jos sinun on mentävä lääkäriin tai sairaalaan, ota lääkepakkaus ja tämä pakkausseloste mukaasi.

Jos unohdat ottaa Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmistetta

Jos unohdat ottaa tabletin, ota se seuraavan aterian yhteydessä, ellei sinun ole aika ottaa tablettia joka tapauksessa. Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta tablettia kerralla) korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen oton

Jatka tämän lääkkeen käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää, jotta lääke jatkuvasti vaikuttaisi verensokeriarvosi hallintaan. Älä lopeta Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen ottamista, ellei lääkärisi pyydä sinua tekemään niin. Jos sinulla on kysymyksiä siitä, kuinka kauan otat tätä lääkettä, puhu lääkärisi kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämänkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen käyttö ja mene heti lääkärin vastaanotolle, jos sinulle ilmaantuu seuraavia haittavaikutuksia:

- **Maitohappoasidoosi** (hyvin harvinainen: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta): Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord voi aiheuttaa hyvin harvinaisen mutta hyvin vakavan haittavaikutuksen, maitohappoasidoosin (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”). Jos sinulle käy näin, **lopet Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -lääkkeen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan**, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.
- **Angioedeema** (harvinainen: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1000:sta): Oireisiin kuuluu kasvojen, kielen tai kurkun turpoamista, nielemisvaikeuksia, hengitysvaikeuksia, äkillisesti ilmaantunutta ihottumaa tai nokkosihottumaa, jotka ovat ”angioedeema”-nimiseen reaktioon mahdollisesti liittyviä oireita.
- **Maksasairaus (hepatiitti)** (melko harvinainen: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta): Oireisiin kuuluu ihon ja silmien keltaisuutta, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta tai virtsan tummumista, jotka ovat maksasairauteen (hepatiitti) mahdollisesti liittyviä oireita.
- **Haimatulehdus (pankreatiitti)** (melko harvinainen: voi esiintyä 1 henkilöllä 100:sta): Oireisiin kuuluu voimakas ja keskeytymätön kipu vatsassa, joka voi säteillä selkään ja lisäksi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua.

Muut haittavaikutukset

Jotkut potilaat ovat saaneet seuraavia haittavaikutuksia Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -hoidon aikana:

- **Yleiset** (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä): kurkkukipu, vuotava nenä, kuume, kutiava ihottuma, voimakas hikoilu, nivelkipu, huimaus, päänsärky, kontrolloimaton vapina, ummetus, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ilmavaivat, närästys, kipu mahassa tai mahan ympärillä (vatsakipu).
- **Melko harvinaiset** (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta): väsymys, heikkous, metallin maku, alhainen verensokeri, ruokahaluttomuus, käsien, nilkkojen tai jalkojen turvotus (edeema), vilunväristykset, haimatulehdus, lihaskipu.
- **Hyvin harvinaiset** (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta): merkit veren korkeasta

maitohappopitoisuudesta (tunnetaan nimellä maitohappoasidoosi), kuten uneliaisuus tai huimaus, voimakas pahoinvointi tai oksentelu, vatsakipu, epäsäännöllinen sydämen rytmi, nopea hengitys; ihon punoitus, kutina; pienentyneet B₁₂-vitamiinipitoisuudet (kalpeus, väsymys, psyykkiset oireet kuten sekavuus tai muistihäiriöt).

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu myös seuraavia haittavaikutuksia:

- Esiintyvyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin): paikallinen ihon tai rakkuloiden kuoriutuminen, verisuonitulehdus (vaskuliitti), joka saattaa aiheuttaa ihottumaa tai ihonalaisia teräväpäisiä, litteitä, punaisia ja pyöreitä näppylöitä tai mustelmia.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord -valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat vildagliptiini ja metformiinihydrokloridi.
- Yksi Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 850 mg metformiinihydrokloridia (joka vastaa 660 mg metformiinia).
- Yksi Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg vildagliptiiniä ja 1000 mg metformiinihydrokloridia (joka vastaa 780 mg metformiinia).
- Muut aineet ovat:
- Tabletin ydin: hydroksipropyyliselluloosa, niukasti substituoitu hydroksipropyyliselluloosa, mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti
- Kalvopäällyste: hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), makrogoli, talkki.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällystetty tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”GG2” ja toisella puolella ei ole mitään merkintää. Tabletti on kooltaan noin 20,15 x 8,00 mm.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tummankeltainen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällystetty tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”GG3” ja toisella puolella ei ole mitään merkintää. Tabletti on kooltaan noin 21,11 x 8,38 mm.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord on saatavana alumiini/alumiini-läpipainopakkauksissa, joissa on 30, 60 tai 180 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

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

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009, Kreikka

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.