

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Vildagliptin/metforminklorid Accord 50 mg/850 mg filmom obložene tablete
Vildagliptin/metforminklorid Accord 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Vildagliptin/metforminklorid Accord 50 mg/850 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 850 mg metforminklorida (što odgovara 660 mg metformina).

Vildagliptin/metforminklorid Accord 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 1000 mg metforminklorida (što odgovara 780 mg metformina).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Vildagliptin/metforminklorid Accord 50 mg/850 mg filmom obložene tablete

Žuta, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom „GG2“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dimenzije tablete iznose približno 20,15 x 8,00 mm.

Vildagliptin/metforminklorid Accord 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Tamnožuta, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom „GG3“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dimenzije tablete iznose približno 21,11 x 8,38 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vildagliptin/metforminklorid Accord indiciran je kao dodatak dijeti i tjelovježbi radi poboljšanja glikemijske kontrole u odraslih sa šećernom bolešću tipa 2:

- u bolesnika s nedostatnom kontrolom uz liječenje samo metforminkloridom.
- u bolesnika koji se već liječe kombinacijom odvojenih tableta vildagliptina i metforminklorida.
- u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti, uključujući inzulin, kad oni ne pružaju dostatnu glikemijsku kontrolu (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1 za dostupne podatke o različitim kombinacijama).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli s normalnom funkcijom bubrega ($GFR \geq 90$ ml/min)

Doza antihiperglikemijske terapije lijekom Vildagliptin/metforminklorid Accord mora biti individualizirana prema bolesnikovom postojećem režimu, učinkovitosti i podnošljivosti, ne prelazeći pritom najvišu preporučenu dnevnu dozu vildagliptina od 100 mg. Liječenje lijekom Vildagliptin/metforminklorid Accord može se započeti tabletom jačine 50 mg/850 mg ili tabletom

jačine 50 mg/1000 mg, a uzimaju se dvaput na dan, odnosno jedna tableta ujutro i druga navečer.

- U bolesnika u kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola pri najvišoj podnošljivoj dozi monoterapije metforminom:

Uobičajena početna doza lijeka Vildagliptin/metforminklorid Accord mora biti 50 mg vildagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) plus dosadašnja doza metformina.

- U bolesnika koji prelaze s istodobne primjene vildagliptina i metformina kao zasebnih tableta: Vildagliptin/metforminklorid Accord je potrebno započeti u dosadašnjim dozama vildagliptina i metformina.

- U bolesnika u kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola dvojnomo terapijom, kombinacijom metformina i sulfonilureje:

Doza lijeka Vildagliptin/metforminklorid Accord mora biti 50 mg vildagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) i doza metformina slična dosadašnjoj dozi. Kad se Vildagliptin/metforminklorid Accord primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom, može se razmotriti niža doza sulfonilureje kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

- U bolesnika u kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola dvojnomo kombiniranom terapijom inzulinom i najvišom podnošljivom dozom metformina:

Doza lijeka Vildagliptin/metforminklorid Accord mora biti 50 mg vildagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) i doza metformina slična dosadašnjoj dozi.

Nije ustanovljena sigurnost i djelotvornost vildagliptina i metformina kao trojne oralne terapije u kombinaciji s tiazolidindionom.

Posebne populacije

Starije osobe (≥65 godina)

Budući da se metformin izlučuje putem bubrega, a stariji bolesnici imaju sklonost smanjenju bubrežne funkcije, u starijih bolesnika koji primaju Vildagliptin/metforminklorid Accord treba redovito pratiti funkciju bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

Maksimalnu dnevnu dozu metformina treba po mogućnosti podijeliti u 2-3 dnevne doze. Čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4) potrebno je provjeriti prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformina u bolesnika s GFR<60 ml/min.

Ako nije dostupna odgovarajuća jačina lijeka Vildagliptin/metforminklorid Accord, potrebno je primijeniti pojedinačne komponente zasebno umjesto fiksne kombinacije.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg. Može se razmotriti sniženje doze s obzirom na slabljenje funkcije bubrega.	Nema prilagodbe doze.
45-59	Maksimalna dnevna doza je 2000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Maksimalna dnevna doza je 50 mg.
30-44	Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	
<30	Metformin je kontraindican.	

Oštećenje funkcije jetre

Vildagliptin/metforminklorid Accord se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem jetre, uključujući bolesnike u kojih su vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) prije početka liječenja bile >3 vrijednosti gornje granice normale (GGN) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

Vildagliptin/metforminklorid Accord se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata (<18 godina). Sigurnost i djelotvornost lijeka Vildagliptin/metforminklorid Accord u djece i adolescenata (<18 godina) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Uzimanje lijeka Vildagliptin/metforminklorid Accord uz obrok ili neposredno nakon njega može ublažiti gastrointestinalne simptome povezane s metforminom (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza)
- Dijabetička pretkoma
- Teško zatajenje bubrega (GFR<30 ml/min) (vidjeti dio 4.4)
- Akutna stanja koja mogu promijeniti funkciju bubrega, kao što su:
 - dehidracija,
 - teška infekcija,
 - šok,
 - intravaskularna primjena jodnih kontrasta (vidjeti dio 4.4).
- Akutna ili kronična bolest koja može uzrokovati hipoksiju tkiva, kao što je:
 - zatajivanje srca ili disanja,
 - nedavni infarkt miokarda,
 - šok.
- Oštećenje jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8)
- Akutna intoksikacija alkoholom, alkoholizam
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Vildagliptin/metforminklorid Accord nije zamjena za inzulin u bolesnika koji trebaju inzulin i ne smije se primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1.

Laktacidoza

Laktacidoza, vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (teški proljev ili povraćanje, vrućica ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu metformina i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

U bolesnika liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL-ovi). Drugi čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolirana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati metformin i odmah potražiti pomoć liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi ($<7,35$), povišene razine laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

Bolesnici s potvrđenom ili suspektom mitohondrijskom bolešću: U bolesnika s potvrđenom mitohondrijskom bolešću kao što su sindrom mitohondrijske encefalopatije, laktacidoze i epizoda sličnih moždanom udaru (engl. Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes, MELAS) i šećerna bolest i gluhoća naslijeđeni od majke (engl. Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD), metformin se ne preporučuje zbog rizika od egzacerbacije laktacidoze i neuroloških komplikacija koje mogu dovesti do pogoršanja bolesti.

U slučaju znakova i simptoma koji upućuju na sindrom MELAS ili MIDD nakon uzimanja metformina, liječenje metforminom mora se odmah prekinuti i provesti hitna dijagnostička obrada.

Primjena jodiranih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Primjenu metformina treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Funkcija bubrega

GFR je potrebno procijeniti prije početka liječenja i redovito nakon toga, (vidjeti dio 4.2). Metformin je kontraindiciran u bolesnika s $GFR < 30$ ml/min i njegovu je primjenu potrebno privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja mijenjaju funkciju bubrega, (vidjeti dio 4.3).

Istodobno primijenjeni lijekovi koji bi mogli utjecati na funkciju bubrega, dovesti do značajne hemodinamske promjene ili inhibirati bubrežni transport i povećati sistemsku izloženost metforminu, trebaju se koristiti oprezno (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije jetre

Vildagliptin/metforminklorid Accord se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, uključujući one u kojih su ALT ili AST prije početka liječenja bili $>3x$ GGN (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.8).

Praćenje jetrenih enzima

Rijetko su bili prijavljeni slučajevi poremećaja jetrene funkcije (uključujući hepatitis) s vildagliptinom. U tim slučajevima bolesnici su općenito bili bez simptoma i kliničkih posljedica, a testovi jetrene funkcije su se vratili na normalu nakon prekida liječenja. Testove jetrene funkcije treba napraviti prije početka liječenja vildagliptinom/metforminkloridom kako bi se utvrdile početne vrijednosti. Jetrenu funkciju treba pratiti tijekom liječenja vildagliptinom/metforminkloridom u razmacima od tri mjeseca tijekom prve godine liječenja te povremeno nakon toga. Bolesnike u kojih se pojave povišene vrijednosti transaminaza treba pratiti provođenjem druge procjene jetrene funkcije s ciljem potvrđivanja nalaza te nakon toga kontrolirati čestim testovima jetrene funkcije sve dok se poremećena(e) vrijednost(i) ne vrati(e) na normalu. Potraju li povišene vrijednosti AST-a ili ALT-a na razini od $3x$ GGN ili većoj, preporučuje se prekinuti terapiju vildagliptinom/metforminkloridom. U bolesnika koji razviju žuticu ili druge znakove koji upućuju na poremećaj jetrene funkcije treba prekinuti liječenje vildagliptin/metforminkloridom.

Nakon prekida liječenja lijekom Vildagliptin/metforminklorid Accord i normalizacije testova jetrene funkcije, liječenje lijekom Vildagliptin/metforminklorid Accord se ne smije ponovno započeti.

Kožni poremećaji

U nekliničkim toksikološkim ispitivanjima s vildagliptinom zabilježene su kožne lezije, uključujući pojavu mjehurića i ulceracija na ekstremitetima majmuna (vidjeti dio 5.3). Iako u kliničkim ispitivanjima nije uočena povećana incidencija kožnih lezija, postojalo je ograničeno iskustvo u bolesnika s dijabetičkim komplikacijama na koži. Nadalje, nakon stavljanja lijeka u promet postoje izvješća o buloznim i ekfolijativnim kožnim lezijama. Zbog toga se, provodeći rutinsku skrb za dijabetičkog bolesnika, preporučuje praćenje kožnih poremećaja, kao što je pojava mjehurića ili ulceracija.

Akutni pankreatitis

Primjena vildagliptina bila je povezana s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Bolesnike treba obavijestiti o karakterističnom simptomu akutnog pankreatitisa.

Ako postoji sumnja na pankreatitis, treba prestati uzimati vildagliptin; ako je akutni pankreatitis potvrđen, vildagliptin se ne smije ponovo uzimati. Potreban je oprez u bolesnika s anamnezom akutnog pankreatitisa.

Hipoglikemija

Poznato je da sulfonilureje izazivaju hipoglikemiju. Bolesnici koji primaju vildagliptin u kombinaciji sa sulfonilurejom mogu biti izloženi riziku hipoglikemije. Stoga, niža doza sulfonilureje se može razmotriti kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

Kirurški zahvat

Primjena metformina mora se prekinuti u vrijeme kirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija za Vildagliptin/metforminklorid Accord. Sljedeći navodi odražavaju informacije dostupne za svaku pojedinačnu djelatnu tvar.

Vildagliptin

Vildagliptin ima nizak potencijal za interakcije s lijekovima s kojima se istodobno primjenjuje. S obzirom da vildagliptin nije supstrat enzima citokroma P450 (CYP) i ne inhibira niti inducira CYP 450 enzime, nije vjerojatno da će ući u interakciju s djelatnim tvarima koje su supstrati, inhibitori ili induktori tih enzima.

Rezultati kliničkih ispitivanja provedenih s oralnim antidijabeticima pioglitazonom, metforminom i gliburidom u kombinaciji s vildagliptinom nisu pokazali klinički značajne farmakokinetičke interakcije u ciljnoj populaciji.

Ispitivanja interakcija među lijekovima s digoksinom (P-glikoproteinski supstrat) i varfarinom (CYP2C9 supstrat) na zdravim ispitanicima nisu pokazala klinički značajne farmakokinetičke interakcije nakon istodobne primjene s vildagliptinom.

Ispitivanja interakcija među lijekovima u zdravih ispitanika provedena su s amlodipinom, ramiprilom, valsartanom i simvastatinom. U ovim ispitivanjima nisu zapažene nikakve klinički značajne farmakokinetičke interakcije nakon istodobne primjene s vildagliptinom. Ovo, međutim, nije ustanovljeno u ciljnoj populaciji.

Kombinacija s ACE inhibitorima

Može postojati povećani rizik od angioedema u bolesnika koji istodobno uzimaju ACE inhibitore (vidjeti dio 4.8).

Kao i s drugim oralnim antidijabetičkim lijekovima, određene djelatne tvari, uključujući tijazide, kortikosteroide, lijekove za liječenje štitnjače te simpatomimetike, mogu smanjiti hipoglikemijski učinak vildagliptina.

Metformin

Kombinacije koje se ne preporučuju

Alkohol

Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

Jodirana kontrastna sredstva

Primjena metformina se mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Kombinacije koje treba primjenjivati s oprezom

Neki lijekovi mogu štetno utjecati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAID-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, osobito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

Glukokortikoidi, beta-2-agonisti i diuretici posjeduju intrinzičko hiperglikemijsko djelovanje. Bolesnike se mora informirati i češće im kontrolirati glukozu u krvi, posebno na početku liječenja. Ako je potrebno, dozu lijeka Vildagliptin/metforminklorid Accord treba prilagoditi za vrijeme istodobne primjene te nakon njenog završetka.

Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) mogu sniziti razinu glukoze u krvi. Ako je potrebno, dozu antihiperglikemijskog lijeka treba prilagoditi tijekom terapije s drugim lijekom te nakon njenog završetka.

Istodobna primjena lijekova koji ometaju zajedničke bubrežne tubularne transportne sustave uključene u eliminaciju metformina putem bubrega (npr. inhibitori transportera organskih kationa-2 [OCT2] / proteina za ekstruziju više lijekova i toksina [MATE] kao što su ranolazin, vandetanib, dolutegravir i cimetidin) mogla bi povećati sistemsku izloženost metforminu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lijeka Vildagliptin/metforminklorid Accord u trudnica. Ispitivanja vildagliptina na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri visokim dozama. Ispitivanja metformina na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost. Ispitivanja vildagliptina i metformina na životinjama nisu pokazala teratogenost, ali je toksični učinak na fetus dokazan pri dozama toksičnim za majku (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Vildagliptin/metforminklorid Accord se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se i metformin i vildagliptin izlučuju u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se vildagliptin u majčino mlijeko u ljudi, ali se metformin izlučuje u malim količinama u majčino mlijeko u ljudi. Zbog mogućeg rizika za hipoglikemiju u novorođenčeta vezanu uz metformin kao i zbog nedovoljno podataka u ljudi vezanih za vildagliptin, Vildagliptin/metforminklorid Accord

se ne smije primjenjivati tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Nisu provedena nikakva ispitivanja o učinku lijeka Vildagliptin/metforminklorid Accord na plodnost u ljudi (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici koji osjete omaglicu kao nuspojavu trebaju izbjegavati upravljanje vozilima ili rad sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Podaci o sigurnosti dobiveni su na ukupno 6197 bolesnika koji su bili izloženi vildagliptinu/metforminu u randomiziranim placebo kontroliranim ispitivanjima. Od tih je bolesnika njih 3698 primalo vildagliptin/metformin, a 2499 bolesnika je primalo placebo/metformin.

Nisu provedena terapijska klinička ispitivanja s lijekom Vildagliptin/metforminklorid Accord. Međutim, bioekvivalencija lijeka Vildagliptin/metforminklorid Accord s istodobno primijenjenim vildagliptinom i metforminom je dokazana (vidjeti dio 5.2).

Većina je nuspojava bila blaga i prolazna te nije bilo potrebno prekidati liječenje. Nije utvrđena povezanost između nuspojava i dobi, etničke pripadnosti, trajanja izloženosti ili dnevne doze. Primjena vildagliptina povezana je s rizikom od razvoja pankreatitisa. Zabilježena je laktacidoza nakon primjene metformina, pogotovo u bolesnika s podležćim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali vildagliptin u dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima kao monoterapiju i kao dodatnu terapiju navedene su niže za svaku indikaciju prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Nuspojave prikazane u Tablici 5 temelje se na informacijama dostupnim iz Sažetka opisa svojstava lijeka za metformin dostupnog u EU. Učestalost se definira kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali vildagliptin i metformin (kao monokomponente ili fiksne kombinacije doza), ili u kombinaciji s drugim antidijabetičkim liječenjem, u kliničkim ispitivanjima i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava – nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	
Infekcija gornjih dišnih puteva	Često
Nazofaringitis	Često
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Hipoglikemija	Manje često
Gubitak apetita	Manje često
Smanjena apsorpcija vitamina B ₁₂ i laktacidoza	Vrlo rijetko*

Poremećaji živčanog sustava	
Omaglica	Često
Glavobolja	Često
Tremor	Često
Metalni okus	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	
Povraćanje	Često
Proljevi	Često
Mučnina	Često
Gastroezofagealna refluksna bolest	Često
Flatulencija	Često
Konstipacija	Često
Bol u abdomenu uključujući gornji dio	Često
Pankreatitis	Manje često
Poremećaji jetre i žuči	
Hepatitis	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Hiperhidroza	Često
Svrbež	Često
Osip	Često
Dermatitis	Često
Eritem	Manje često
Urtikarija	Manje često
Eksfolijativne i bulozne kožne lezije, uključujući bulozni pemfigoid	Nepoznato [†]
Kožni vaskulitis	Nepoznato [†]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Artralgija	Često
Mialgija	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Astenija	Često
Umor	Manje često
Zimica	Manje često
Periferni edem	Manje često
Pretrage	
Poremećeni rezultati testova jetrene funkcije	Manje često
* Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali metformin kao monoterapiju i koje nisu opažene u bolesnika koji su primali fiksne kombinacije doza vildagliptin+metformin. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za metformin za dodatne informacije. † Temeljem iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.	

Opis odabranih nuspojava

Vildagliptin

Oštećenje funkcije jetre

Zabilježeni su rijetki slučajevi poremećaja jetrene funkcije (uključujući hepatitis) s vildagliptinom. U tim slučajevima, bolesnici su općenito bili bez simptoma i kliničkih posljedica, a jetrena funkcija se vratila na normalu nakon prekida liječenja. U podacima iz kontroliranih ispitivanja monoterapije i ispitivanja lijeka kao dodatne terapije u trajanju do 24 tjedna, incidencija povećanja ALT-a ili AST-a $\geq 3 \times$ GGN (klasificirano kao prisutnost u najmanje 2 uzastopna mjerenja ili na završnoj posjeti tijekom liječenja) bila je 0,2 % za 50 mg vildagliptina jednom dnevno, 0,3 % za 50 mg vildagliptina dvaput dnevno i 0,2 % za sve komparatore. Ova povišenja transaminaza su općenito bila asimptomatska, neprogresivna i nisu bila povezana s kolestazom ili žuticom.

Angioedem

U bolesnika liječenih vildagliptinom zabilježeni su rijetki slučajevi angioedema sa sličnom stopom

učestalosti kao u kontrolnim skupinama. Veći udio slučajeva je zabilježen kada se vildagliptin davao u kombinaciji s ACE inhibitorom. Većina je događaja bila blagog intenziteta i povukla se tijekom daljnjeg liječenja vildagliptinom.

Hipoglikemija

Učestalost hipoglikemije je bila manje često kad se vildagliptin (0,4 %) koristio kao monoterapija u usporednim kontroliranim ispitivanjima monoterapije s aktivnim komparatorom ili placebo (0,2 %). Nisu zabilježeni teški ili ozbiljni događaji hipoglikemije. Kad se koristio kao dodatak metforminu, hipoglikemija se pojavila u 1 % bolesnika liječenih vildagliptinom i u 0,4 % bolesnika liječenih placebo. Kad je dodan pioglitazon, hipoglikemija se pojavila u 0,6 % bolesnika liječenih vildagliptinom i u 1,9 % bolesnika liječenih placebo. Kad je dodana sulfonilureja, hipoglikemija se pojavila u 1,2 % bolesnika liječenih vildagliptinom i u 0,6 % bolesnika liječenih placebo. Kad su dodani sulfonilureja i metformin, hipoglikemija se pojavila u 5,1 % bolesnika liječenih vildagliptinom i u 1,9 % bolesnika liječenih placebo. U bolesnika koji su uzimali vildagliptin u kombinaciji s inzulinom, incidencija hipoglikemije je bila 14 % za vildagliptin i 16 % za placebo.

Metformin

Smanjena apsorpcija vitamina B₁₂

Smanjena apsorpcija vitamina B₁₂ uz pad razine u serumu vrlo je rijetko zamijećena u bolesnika koji su dugotrajno liječeni metforminom. Preporučuje se uzeti u obzir ovu etiologiju u bolesnika s megaloblastičnom anemijom.

Jetrena funkcija

Zabilježeni su izolirani slučajevi poremećaja rezultata testova jetrene funkcije ili hepatitisa koji su se povukli nakon prestanka primjene metformina.

Poremećaji probavnog sustava

Nuspojave probavnog sustava pojavljuju se najčešće na početku liječenja i spontano se povlače u većini slučajeva. Kako bi se spriječile, preporučuje se primjena metformina u 2 dnevne doze tijekom ili nakon obroka. Sporo povećavanje doze može također poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih podataka o predoziranju lijekom Vildagliptin/metforminklorid Accord.

Vildagliptin

Informacije o predoziranju vildagliptinom su ograničene.

Simptomi

Informacije o mogućim simptomima predoziranja s vildagliptinom uzete su iz ispitivanja podnošljivosti povećanja doze u zdravih ispitanika koji su primali vildagliptin tijekom 10 dana. Pri dozi od 400 mg zabilježena su tri slučaja bolova u mišićima te pojedinačni slučajevi blage i prolazne parestezije, vrućice, edema i prolazno povećanje razina lipaze. Pri dozi od 600 mg u jednog je ispitanika došlo do edema stopala i šaka te porasta razina kreatin fosfokinaze (CPK), AST, C-reaktivnog proteina (CRP) i mioglobina. U druga je tri ispitanika došlo do edema stopala, s parestezijom u dva slučaja. Nakon ukidanja ispitivanog lijeka, svi su se simptomi i poremećene laboratorijske vrijednosti povukli bez liječenja.

Metformin

Znatno predoziranje metforminom (ili istodobno prisutan rizik za razvoj laktacidoze) može dovesti do laktacidoze, što je medicinski hitno stanje i mora se liječiti u bolnici.

Liječenje

Najdjelotvornija metoda uklanjanja metformina je hemodijaliza. Međutim, vildagliptin se ne može ukloniti hemodijalizom premda se njegov glavni metabolit hidrolize (LAY 151) može. Preporučuje se suportivno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje šećerne bolesti, kombinacije oralnih lijekova za snižavanje glukoze u krvi, ATK oznaka: A10BD08

Mehanizam djelovanja

Vildagliptin/metforminklorid Accord sadrži kombinaciju dvaju antihiperglikemijskih lijekova s komplementarnim mehanizmima djelovanja za poboljšanje kontrole glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2: vildagliptin, pripadnik skupine stimulatora Langerhansovih otočića gušterače i metforminklorid, pripadnik skupine bigvanida.

Vildagliptin, pripadnik skupine stimulatora Langerhansovih otočića gušterače, jaki je i selektivni inhibitor dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4). Metformin prvenstveno djeluje smanjenjem endogene hepatičke proizvodnje glukoze.

Farmakodinamički učinci

Vildagliptin

Vildagliptin primarno djeluje inhibirajući DPP-4, enzim koji je odgovoran za razgradnju inkretinskih hormona GLP-1 (glukagonu sličan peptid 1) i GIP (inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozu).

Primjena vildagliptina rezultira brзом i potpunom inhibicijom aktivnosti DPP-4 koja dovodi do povišene endogene razine inkretinskih hormona GLP-1 i GIP natašte i postprandijalno.

Povećavanjem endogenih razina ovih inkretinskih hormona vildagliptin povećava osjetljivost beta stanica na glukozu, što rezultira poboljšanjem sekrecije inzulina koja ovisi o glukozu. Liječenje vildagliptinom u dozi od 50 do 100 mg na dan u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 značajno je poboljšalo markere funkcije beta stanica, uključujući HOMA- β (engl. *Homeostasis Model Assessment- β*), omjer proinzulina prema inzulinu i pokazatelj odgovora beta stanica na temelju često uzimanih uzoraka testa tolerancije hrane. U pojedinaca koji nisu dijabetičari (normalne vrijednosti glukoze), vildagliptin ne stimulira sekreciju inzulina, niti snižava razine glukoze.

Povišenjem razina endogenog GLP-1, vildagliptin također povećava osjetljivost alfa stanica na glukozu što rezultira prikladnijom sekrecijom glukagona s obzirom na koncentraciju glukoze.

Pojačani porast omjera inzulina/glukagona tijekom hiperglikemije uslijed povišenih razina inkretinskih hormona rezultira smanjenjem produkcije glukoze u jetri natašte i postprandijalno, što dovodi do smanjene glikemije.

Pri liječenju vildagliptinom nije zapažen poznati učinak odgođenog pražnjenja želuca uslijed povišene razine GLP-1.

Metformin

Metformin je bigvanid s antihiperglikemijskim učinkom koji smanjuje i bazalnu i postprandijalnu glukozu u plazmi. Ne potiče lučenje inzulina te tako ne dovodi do hipoglikemije ili povećanja tjelesne težine.

Metformin može vršiti svoj učinak na smanjenje glukoze putem tri mehanizma:

- smanjenjem hepatičke proizvodnje glukoze inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize;
- u mišićima umjerenim povećanjem osjetljivosti na inzulin, poboljšavajući periferni unos i korištenje glukoze;
- odgađanjem intestinalne apsorpcije glukoze.

Metformin potiče unutarstaničnu sintezu glikogena djelujući na glikogen sintazu i povećava prijenosni kapacitet specifičnih tipova membranskih prijenosnika za glukozu (GLUT-1 i GLUT-4).

Metformin ima korisne učinke na metabolizam lipida u ljudi, neovisno od svom učinku na glikemiju. To je dokazano uz terapijske doze u kontroliranim kliničkim ispitivanjima srednjeg i dugog trajanja: metformin smanjuje razine ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida u serumu.

Prospektivno randomizirano ispitivanje UKPDS (engl. *UK Prospective Diabetes Study*) potvrdilo je dugotrajnu korist intenzivne kontrole glukoze u krvi u šećernoj bolesti tipa 2. Analiza rezultata u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom liječenih metforminom nakon neuspjeha same dijeta je pokazala:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika za bilo koju dijabetičku komplikaciju u skupini liječenoj metforminom (29,8 događaja/1000 bolesnik-godina) u usporedbi sa skupinom koja je liječena samo dijetom (43,3 događaja/1000 bolesnik-godina), $p=0,0023$, te u usporedbi sa skupinama liječenim kombinacijom uz sulfonilureju i monoterapijom inzulinom (40,1 događaja/1000 bolesnik-godina), $p=0,0034$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika mortaliteta vezanog uz šećernu bolest: metformin 7,5 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 12,7 događaja/1000 bolesnik-godina, $p=0,017$;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika ukupnog mortaliteta: metformin 13,5 događaja/1000 bolesnik-godina u usporedbi sa skupinom koja je liječena samo dijetom 20,6 događaja/1000 bolesnik-godina ($p=0,011$) te u usporedbi sa skupinama liječenim kombinacijom uz sulfonilureju i monoterapijom inzulinom (18,9 događaja/1000 bolesnik-godina ($p=0,021$);
- značajno smanjenje apsolutnog rizika za infarkt miokarda: metformin 11 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 18 događaja/1000 bolesnik-godina ($p=0,01$).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Dodatak vildagliptina bolesnicima u kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola glikemije usprkos monoterapiji metforminom rezultirao je nakon 6-mjesečnog liječenja dodatnom statistički značajnom srednjom vrijednosti smanjenja HbA_{1c} u usporedbi s placebom (razlika između skupina od -0,7% do -1,1% za vildagliptin u dozi od 50 mg i 100 mg). Udio bolesnika koji su postigli smanjenje $HbA_{1c} \geq 0,7\%$ u odnosu na početnu vrijednost bio je statistički značajno veći u obje skupine koje su primale vildagliptin uz metformin (46% odnosno 60%) naspram skupine koja je primala metformin uz placebo (20%).

U ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna uspoređivao se vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s pioglitazonom (30 mg jedanput na dan) u bolesnika u kojih nije bila postignuta dovoljna kontrola metforminom (srednja dnevna doza: 2020 mg). Srednja sniženja HbA_{1c} u odnosu na početnu vrijednost od 8,4% bila su -0,9% uz dodatak vildagliptina metforminu i -1,0% uz dodatak pioglitazona metforminu. Srednja vrijednost dobitka na težini od +1,9 kg bila je zapažena u bolesnika koji su primali pioglitazon kao dodatak metforminu u usporedbi s +0,3 kg u onih bolesnika koji su primali vildagliptin kao dodatak metforminu.

U kliničkom ispitivanju koje je trajalo 2 godine uspoređivan je vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s glimepiridom (do 6 mg/dan – srednja doza nakon 2 godine: 4,6 mg) u bolesnika liječenih metforminom (srednja dnevna doza: 1894 mg). Nakon 1 godine srednje vrijednosti sniženja HbA_{1c}

bila su -0,4% uz dodatak vildagliptina metforminu i -0,5% uz dodatak glimepirida metforminu, od početne srednje vrijednosti HbA_{1c} od 7,3%. Promjena tjelesne težine uz vildagliptin bila je -0,2 kg u odnosu na +1,6 kg uz glimepirid. Incidencija hipoglikemije bila je značajno manja u skupini liječenih vildagliptinom (1,7%) nego u skupini liječenih glimepiridom (16,2%). Na ishodu ispitivanja (2 godine) HbA_{1c} je bio sličan početnim vrijednostima u obje skupine liječenih uz održane promjene tjelesne težine i razlike u hipoglikemiji.

U ispitivanju koje je trajalo 52 tjedna uspoređivao se vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s gliklazidom (srednja dnevna doza: 229,5 mg) u bolesnika u kojih nije bila postignuta dovoljna kontrola metforminom (početna doza metformina od 1928 mg/dan). Nakon 1 godine srednje vrijednosti sniženja HbA_{1c} bila su -0,81% uz dodatak vildagliptina metforminu (srednja početna vrijednost HbA_{1c} 8,4%) i -0,85% uz dodatak gliklazida metforminu (srednja početna vrijednost HbA_{1c} 8,5%). Postignuta je statistički značajna neinferiornost (95% CI -0,11 – 0,20). Promjena tjelesne težine uz vildagliptin bila je +0,1 kg u usporedbi s dobikom na težini od +1,4 kg uz gliklazid.

U ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna ocijenjena je djelotvornost fiksne kombinacije doza vildagliptina i metformina (s postupnom titracijom doze do 50 mg/500 mg dva puta na dan ili 50 mg/1000 mg dva puta na dan) kao početne terapije u bolesnika koji do tada nisu primili lijekove za šećernu bolest. Kombinacija vildagliptin/metformin u dozi od 50 mg/1000 mg dva puta na dan snizila je HbA_{1c} za -1,82%, kombinacija vildagliptin/metformin u dozi od 50 mg/500 mg dva puta na dan za -1,61%, metformin 1000 mg dva puta na dan za -1,36%, a vildagliptin 50 mg dva puta na dan za -1,09% od početne srednje vrijednosti HbA_{1c} od 8,6%. Uočeno je veće sniženje HbA_{1c} u bolesnika s početnom vrijednosti $\geq 10,0\%$.

24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 318 bolesnika kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost primjene vildagliptina (50 mg dvaput na dan) u kombinaciji s metforminom (≥ 1500 mg na dan) i glimepiridom (≥ 4 mg na dan). Vildagliptin u kombinaciji s metforminom i glimepiridom značajno je snizio HbA_{1c} u usporedbi s placebom. Srednja vrijednost sniženja, prilagođena s obzirom na placebo, od početne srednje vrijednosti HbA_{1c} od 8,8% bilo je -0,76%.

Petogodišnje multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje (VERIFY) provedeno je u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 radi ocjenjivanja učinka rane kombinirane terapije vildagliptinom i metforminom (N = 998) u odnosu na standard liječenja, tj. inicijalnu monoterapiju metforminom nakon koje slijedi kombinacija s vildagliptinom (skupina sa sekvencijskom terapijom) (N = 1003) u novodijagnosticiranih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Kombinirani režim s vildagliptinom 50 mg dvaput na dan plus metformin rezultirao je statistički i klinički značajnim relativnim smanjenjem hazarda za „vrijeme do potvrđenog neuspjeha početnog liječenja” (HbA_{1c} vrijednost $\geq 7\%$) u odnosu na monoterapiju metforminom u prethodno neliječenih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 tijekom 5-godišnjeg trajanja ispitivanja (HR [95%CI]: 0,51 [0,45; 0,58]; $p < 0,001$). Incidencija neuspjeha početnog liječenja (HbA_{1c} vrijednost $\geq 7\%$) bila je 429 (43,6%) bolesnika u skupini s ranom kombiniranom terapijom i 614 (62,1%) bolesnika u skupini sa sekvencijskom terapijom.

24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 449 bolesnika kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost primjene vildagliptina (50 mg dvaput na dan) u kombinaciji sa stabilnom dozom bazalnog ili predmiješanog inzulina (srednja dnevna doza od 41 jedinice) uz istodobnu primjenu metformina (N=276) ili bez istodobne primjene metformina (N=173). Vildagliptin u kombinaciji s inzulinom značajno je snizio HbA_{1c} u usporedbi s placebom. U sveukupnoj populaciji srednje sniženje, prilagođeno s obzirom na placebo, u odnosu na prosječnu početnu vrijednost HbA_{1c} 8,8% bilo je -0,72%. U podskupinama liječenim inzulinom sa ili bez istodobne primjene metformina prosječno sniženje HbA_{1c}, prilagođeno s obzirom na placebo, bilo je -0,63% odnosno -0,84%. Incidencija hipoglikemije u ukupnoj populaciji bila je 8,4% u skupini liječenoj vildagliptinom odnosno 7,2% u skupini liječenoj placebom. U bolesnika koji su primali vildagliptin nije došlo do povećanja tjelesne težine (+0,2 kg), dok je u onih bolesnika koji su primali placebo došlo do smanjenja tjelesne težine (-0,7 kg).

U drugom 24-tjednom ispitivanju s bolesnicima s uznapredovalom šećernom bolešću tipa 2 u kojih terapijom inzulinom nije postignuta odgovarajuća kontrola (prosječna doza inzulina kratkog ili dugog djelovanja 80 IU/dan), prosječno sniženje HbA_{1c} kad je vildagliptin (50 mg dvaput na dan) bio pridodan inzulinu bilo je statistički značajno veće nego kad je inzulinu bio pridodan placebo (0,5% u odnosu na 0,2%). Incidencija hipoglikemije bila je niža u skupini liječenoj vildagliptinom nego u skupini liječenoj placebom (22,9% u odnosu na 29,6%).

Kardiovaskularni rizik

Provedena je meta-analiza neovisno i prospektivno utvrđenih kardiovaskularnih događaja iz 37 kliničkih ispitivanja faze III i IV s monoterapijom i kombiniranom terapijom, trajanja do više od 2 godine (srednja izloženost 50 tjedana za vildagliptin i 49 tjedana za komparatore) koja je pokazala da liječenje vildagliptinom nije bilo povezano s povećanjem kardiovaskularnog rizika u usporedbi s komparatorima. Kompozitna mjera ishoda utvrđenih velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (engl. major adverse cardiovascular events, MACE), koja uključuje akutni infarkt miokarda, moždani udar ili kardiovaskularnu smrt, bila je slična za vildagliptin u usporedbi s kombiniranim aktivnim i placebo komparatorima [omjer rizika po Mantel–Haenszelovoj metodi (M-H RR) 0,82 (95% interval pouzdanosti 0,61-1,11)]. MACE se javio u 83 od 9599 (0,86%) bolesnika liječenih vildagliptinom i u 85 od 7102 (1,20%) bolesnika liječenih komparatorom. Ocjena svake pojedinačne MACE komponente pokazala je da nema povećanog rizika (sličan M-H RR). Potvrđeni događaji zatajenja srca, definirani kao zatajenje srca koje zahtijeva hospitalizaciju ili nova pojava zatajenja srca, bili su prijavljeni u 41 (0,43%) bolesnika liječenog vildagliptinom i 32 (0,45%) bolesnika liječenog komparatorom s M-H RR 1,08 (95% interval pouzdanosti 0,68-1,70).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka vildagliptin u kombinaciji s metforminom u svim podskupinama pedijatrijske populacije za šećernu bolest tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Vildagliptin/metforminklorid Accord

Apsorpcija

Potvrđena je bioekvivalencija triju jačina doza lijeka Vildagliptin/metforminklorid Accord (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg i 50 mg/1000 mg) u usporedbi sa slobodnom kombinacijom tableta vildagliptina i metforminklorida u odgovarajućim dozama.

Hrana ne utječe na opseg i brzinu apsorpcije vildagliptina iz lijeka Vildagliptin/metforminklorid Accord. Brzina i opseg apsorpcije metformina iz lijeka Vildagliptin/metforminklorid Accord 50 mg/1000 mg se smanjuju kada se daje s hranom što se odražava sniženjem C_{max} za 26%, AUC za 7% i odgođenim T_{max} (2,0 do 4,0 h).

Izjave u nastavku odražavaju farmakokinetička svojstva pojedinih djelatnih tvari u lijeku Vildagliptin/metforminklorid Accord.

Vildagliptin

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene natašte, vildagliptin se brzo apsorbira pri čemu su vršne koncentracije u plazmi zapažene nakon 1,7 sati. Hrana neznatno odgađa vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi na 2,5 sata, ali ne mijenja ukupnu izloženost (AUC). Primjena vildagliptina s hranom rezultira smanjenim C_{max} (19%) u usporedbi s primjenom natašte. Međutim, stupanj promjene nije klinički značajan pa se vildagliptin može primjenjivati s hranom ili bez nje. Apsolutna bioraspoloživost je 85%.

Distribucija

Vežanje vildagliptina na proteine plazme je nisko (9,3%) i vildagliptin se jednako raspodjeljuje između plazme i eritrocita. Srednji volumen distribucije vildagliptina u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene (V_{ss}) je 71 litra, što upućuje na ekstravaskularnu raspodjelu.

Biotransformacija

Glavni put eliminacije vildagliptina u ljudi je metaboliziranje, na koje otpada 69% doze. Glavni metabolit (LAY 151) je farmakološki neaktivan i produkt je hidrolize cijano- dijela molekule, na što otpada 57% doze, nakon čega slijedi produkt hidrolize amida (4% doze). Na osnovu *in vivo* ispitivanja u kojem su korišteni štakori s manjkom DPP-4 otkriveno je da DPP-4 djelomično doprinosi hidrolizi vildagliptina. Vildagliptin se ne metabolizira enzimima CYP 450 do bilo kojeg mjerljivog opsega i zbog toga se ne očekuje da na metabolički klirens vildagliptina utječe istodobna primjena lijekova koji su inhibitori i/ili induktori CYP 450. Studije *in vitro* pokazale su da vildagliptin ne inhibira/inducira CYP 450 enzime. Zbog toga nije vjerojatno da će vildagliptin utjecati na metabolički klirens istodobno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju putem CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ili CYP 3A4/5.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene [^{14}C] vildagliptina oko 85% doze se izlučuje u mokraću, a 15% doze pronađeno je u stolici. Nakon peroralne primjene 23% doze izlučuje se putem bubrega kao nepromijenjeni vildagliptin. Nakon intravenske primjene u zdravih ispitanika ukupni plazmatski i bubrežni klirens vildagliptina je 41, odnosno 13 l/h. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije nakon intravenske primjene iznosi oko 2 sata. Poluvrijeme eliminacije nakon peroralne primjene iznosi oko 3 sata.

Linearnost/nelinearnost

C_{max} vildagliptina i površina ispod krivulja koncentracija - vrijeme (AUC) povećali su se približno proporcionalno dozi unutar terapijskog raspona doza.

Karakteristike u bolesnika

Spol: u farmakokinetici vildagliptina nisu zapažene klinički značajne razlike između zdravih ispitanika muškog i ženskog spola unutar širokog raspona dobi i indeksa tjelesne mase (BMI). Spol ne utječe na inhibiciju DPP-4 vildagliptinom.

Dob: u zdravih starijih ispitanika (≥ 70 godina) ukupna izloženost vildagliptinu (100 mg jedanput na dan) bila je povećana za 32%, uz 18%-tni porast vršne koncentracije u plazmi u usporedbi s mladim zdravim ispitanicima (18-40 godina). Ove se promjene ne smatraju klinički značajnim, međutim dob ne utječe na inhibiciju DPP-4 vildagliptinom.

Oštećenje funkcije jetre: nije bilo klinički značajnih promjena (najviše ~30%) u izloženosti vildagliptinu u ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh A-C).

Oštećenje funkcije bubrega: u ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega sustavna je izloženost vildagliptinu bila povećana (C_{max} 8-66%; AUC 32-134%), a ukupan tjelesni klirens smanjen u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega.

Etnička skupina: ograničeni podaci navode na zaključak da rasa nema nikakav značajniji utjecaj na farmakokinetiku vildagliptina.

Metformin

Apsorpcija

Nakon oralne doze metformina najveća koncentracija u plazmi (C_{max}) se postiže nakon otprilike 2,5 sata. Apsolutna bioraspoloživost tablete od 500 mg metformina je približno 50-60% u zdravih ispitanika. Neapsorbirana frakcija otkrivena u stolici nakon oralne doze je bila 20-30%.

Nakon peroralne primjene apsorpcija metformina je nepotpuna i odvija se do zasićenja. Pretpostavlja

se da farmakokinetika apsorpcije metformina nije linearna. Pri uobičajenim dozama i shemama doziranja metformina koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 24-48 sati i općenito su manje od 1 µg/ml. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima najviše razine metformina u plazmi (C_{max}) nisu prelazile 4 µg/ml, čak i pri najvišim dozama.

Hrana neznatno odgađa i smanjuje opseg apsorpcije metformina. Nakon primjene doze od 850 mg vršna koncentracija u plazmi je bila 40% niža, AUC je bio smanjen za 25%, a vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi je bilo produženo za 35 minuta. Nije poznat klinički značaj ovog smanjenja.

Distribucija

Vezanje na proteine plazme je zanemarivo. Metformin se raspodjeljuje u eritrocite. Srednji volumen raspodjele (V_d) je između 63-276 litara.

Biotransformacija

Metformin se izlučuje nepromijenjen u mokraći. Nisu pronađeni metaboliti u ljudi.

Eliminacija

Metformin se eliminira putem bubrega. Bubrežni klirens metformina je >400 ml/min što upućuje da se metformin uklanja glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon oralne doze prividno poluvrijeme eliminacije je približno 6,5 sati. Ako je bubrežna funkcija oštećena, bubrežni klirens se smanjuje razmjerno smanjenju klirensa kreatinina i stoga se poluvrijeme eliminacije produžuje što dovodi do povećanih razina metformina u plazmi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja kombinacije tvari iz vildagliptin/metforminklorida provedena su na životinjama u trajanju do 13 tjedana. Nisu utvrđene nove toksičnosti povezane s kombinacijom. Sljedeći podaci odnose se na nalaze ispitivanja provedenih posebno s vildagliptinom i metforminom.

Vildagliptin

Zastoji intrakardijalnog provođenja impulsa zapaženi su u pasa, pri čemu doza koja ne izaziva učinak iznosi 15 mg/kg (7-struka izloženost u ljudi na temelju C_{max}).

U štakora i miševa zapaženo je nakupljanje pjenastih alveolarnih makrofaga u plućima. U štakora je doza bez učinka bila 25 mg/kg (5-struka izloženost u ljudi na temelju AUC-a), a u miševa 750 mg/kg (142-struka izloženost u ljudi).

Gastrointestinalni simptomi, osobito mekana stolica, sluzava stolica, proljev i pri višim dozama, krv u stolici zapaženi su u pasa. Nije ustanovljena doza koja ne izaziva učinak.

U konvencionalnim *in vitro* i *in vivo* testovima genotoksičnosti vildagliptin nije bio mutagen.

Ispitivanje plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u štakora nije pokazalo da dolazi do oštećenja plodnosti, reproduktivne sposobnosti ili ranog embrionalnog razvoja zbog vildagliptina. Embrio-fetalna toksičnost je ispitivana u štakora i kunića. Povećana incidencija valovitih rebra zapažena je u štakora, a povezana je sa smanjenim parametrima tjelesne težine majke, pri čemu doza koja ne izaziva učinak iznosi 75 mg/kg (10-struka izloženost u ljudi). U kunića su smanjena težina fetusa i promjene na skeletu, koje upućuju na zastoje u razvoju, bile zapažene samo u prisutnosti teške toksičnosti po majku, pri čemu doza bez učinka iznosi 50 mg/kg (9-struka izloženost u ljudi). Na štakorima je provedena studija prenatalnog i postnatalnog razvoja. Učinci su zapaženi samo u vezi s toksičnošću po majku pri ≥ 150 mg/kg, a uključivali su prolazno smanjenje tjelesne težine i smanjenu motoričku aktivnost u generaciji F1.

Dvogodišnje ispitivanje kancerogenosti provedeno je na štakorima s oralnim dozama do 900 mg/kg (oko 200 puta veća izloženost od izloženosti u ljudi pri maksimalno preporučenoj dozi). Nisu

zapažena povećanja incidencije tumora koja bi se mogla pripisati vildagliptinu. Druga je dvogodišnja studija kancerogenosti provedena na miševima s oralnim dozama do 1000 mg/kg. Zapažena je povećana incidencija adenokarcinoma dojke, pri čemu doza bez učinka iznosi 500 mg/kg (59-struka izloženost u ljudi) i hemangiosarkoma, pri čemu doza bez učinka iznosi 100 mg/kg (16-struka izloženost u ljudi). Smatra se da povećana incidencija tih tumora u miševa ne predstavlja značajan rizik za ljude na temelju nepostojanja genotoksičnosti vildagliptina i njegovog glavnog metabolita, zbog pojave tumora samo u jedne vrste te velikih omjera sustavne izloženosti kod kojih su tumori zapaženi.

U toksikološkom ispitivanju u trajanju od 13 tjedana u cynomolgus majmuna zabilježene su kožne lezije pri dozama ≥ 5 mg/kg/dan. Bile su dosljedno smještene na ekstremitetima (šake, stopala, uši i rep). Pri dozi od 5 mg/kg/dan (otprilike odgovara AUC izloženosti u ljudi pri dozi od 100 mg), zapaženi su samo mjehurići. Oni su bili reverzibilni unatoč nastavljenom liječenju te nisu bili povezani s histopatološkim abnormalnostima. Ljuskanje kože, ljuštenje kože, kraste i rane na repu s histopatološkim promjenama koje su bile s time povezane, zabilježene su kod doza ≥ 20 mg/kg/dan (približno 3-struka AUC izloženost u ljudi pri dozi od 100 mg). Nekrotične lezije repa zapažene su pri dozi ≥ 80 mg/kg/dan. Kožne lezije nisu bile reverzibilne u majmuna liječenih dozom od 160 mg/kg/dan tijekom 4-tjednog razdoblja oporavka.

Metformin

Neklinički podaci o metforminu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

hidroksipropilceluloza
hidroksipropilceluloza, djelomično supstituirana
celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat

Film-ovojnica

hipromeloza 2910
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
makrogol 6000
talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij blister. Veličine pakiranja od 30, 60 ili 180 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1611/001-006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. ožujka 2022

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

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

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009, Grčka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera koristi/rizik,

odnosno kada je izmjenjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Vildagliptin/metforminklorid Accord 50 mg/850 mg filmom obložene tablete
vildagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 850 mg metforminklorida (što odgovara 660 mg metformina).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Vildagliptin/metforminklorid Accord 50 mg/850 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA (tri unutarnje kutije nalaze se u jednoj vanjskoj kutiji koja sadrži 180 tableta)

1. NAZIV LIJEKA

Vildagliptin/metforminklorid Accord 50 mg/850 mg filmom obložene tablete
vildagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 850 mg metforminklorida (što odgovara 660 mg metformina).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Dio pakiranja koje sadrži više kutija. Pojedinačne kutije ne mogu se prodavati zasebno

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Vildagliptin/metforminklorid Accord 50 mg/850 mg tablete
vildagliptin/metforminklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Vildagliptin/metforminklorid Accord 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete
vildagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 1000 mg metforminklorida (što odgovara 780 mg metformina).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Vildagliptin/metforminklorid Accord 50 mg/1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA (tri unutarnje kutije nalaze se u jednoj vanjskoj kutiji koja sadrži 180 tableta)

1. NAZIV LIJEKA

Vildagliptin/metforminklorid Accord 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete
vildagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 1000 mg metforminklorida (što odgovara 780 mg metformina).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Dio pakiranja koje sadrži više kutija. Pojedinačne kutije ne mogu se prodavati zasebno

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Vildagliptin/metforminklorid Accord 50 mg/1000 mg tablete
vildagliptin/metforminklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Vildagliptin/metforminklorid Accord 50 mg/850 mg filmom obložene tablete **Vildagliptin/metforminklorid Accord 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete** vildagliptin/metforminklorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Vildagliptin/metforminklorid Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vildagliptin/metforminklorid Accord
3. Kako uzimati Vildagliptin/metforminklorid Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vildagliptin/metforminklorid Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Vildagliptin/metforminklorid Accord i za što se koristi

Djelatne tvari lijeka Vildagliptin/metforminklorid Accord, vildagliptin i metforminklorid pripadaju skupini lijekova koji se nazivaju „oralni antidijetici”.

Vildagliptin/metforminklorid Accord se primjenjuje za liječenje bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Ovaj tip šećerne bolesti je također poznat kao dijabetes melitus neovisan o inzulinu.

Vildagliptin/metforminklorid Accord se koristi kad se šećerna bolest ne može kontrolirati samo dijetom i tjeleježbom i/ili ostalim lijekovima koji se koriste za liječenje šećerne bolesti (inzulin ili sulfonilureja).

Šećerna bolest tipa 2 razvija se ako tijelo ne stvara dovoljno inzulina ili ako inzulin što ga stvara tijelo ne radi onako kako bi trebao. Bolest se također može razviti ako tijelo stvara previše glukagona.

I inzulin i glukagon stvara gušterača. Inzulin je tvar koja pomaže u snižavanju razine šećera u krvi, osobito poslije obroka. Glukagon potiče stvaranje šećera u jetri, što uzrokuje porast razine šećera u krvi.

Kako Vildagliptin/metforminklorid Accord djeluje

Obje djelatne tvari, vildagliptin i metformin, pomažu u kontroliranju razine šećera u krvi. Djelatna tvar vildagliptin djeluje tako da gušterača stvara više inzulina, a manje glukagona. Djelatna tvar metformin djeluje pomažući tijelu da bolje iskoristi inzulin. Ovaj lijek dokazano snižava razinu šećera u krvi, što može pomoći spriječiti komplikacije povezane s Vašom šećernom bolešću.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vildagliptin/metforminklorid Accord

Nemojte uzimati Vildagliptin/metforminklorid Accord

- ako ste alergični na vildagliptin, metformin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični na bilo što od navedenog, razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja lijeka Vildagliptin/metforminklorid Accord.

- ako imate nekontroliranu šećernu bolest, uz, primjerice, tešku hiperglikemiju (visoka razina glukoze u krvi), mučninu, povraćanje, proljev, brz gubitak tjelesne težine, laktacidozu (vidjeti „Rizik od laktacidoze” niže) ili ketoacidozu. Ketoacidoza je stanje u kojem se tvari koje se nazivaju ketonska tijela nakupljaju u krvi i mogu dovesti do dijabetičke predkome. Simptomi uključuju bol u trbuhu, ubrzano i duboko disanje, pospanost ili Vam dah ima neobičan voćni miris.
- ako ste nedavno imali srčani udar ili imate zatajivanje srca ili ozbiljne probleme s cirkulacijom krvi ili poteškoće pri disanju koje mogu biti znak srčanih problema.
- ako imate jako smanjenu funkciju bubrega.
- ako imate tešku infekciju ili ste ozbiljno dehidrirali (izgubili ste mnogo tekućine iz Vašeg tijela).
- ako trebate napraviti kontrastno rendgensko snimanje (poseban rendgenski pregled koji uključuje injekciju kontrastnog sredstva). Također molimo pogledajte informacije o tome u dijelu „Upozorenja i mjere opreza”.
- ako imate problema s jetrom.
- ako pijete velike količine alkohola (bilo svaki dan ili samo s vremena na vrijeme).
- ako dojite (pogledajte također dio „Trudnoća i dojenje”).

Upozorenja i mjere opreza

Rizik od laktacidoze

Vildagliptin/metforminklorid Accord može uzrokovati vrlo rijetku, ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza, osobito ako Vam bubrezi ne rade ispravno. Rizik od razvoja laktacidoze također je povećan uz nekontroliranu šećernu bolest, ozbiljne infekcije, dugotrajno gladovanje ili uzimanje alkohola, dehidraciju (dodatne informacije vidjeti niže), tegobe s jetrom i sva zdravstvena stanja u kojima dio tijela ima smanjenu opskrbu kisikom (kao što je akutna teška srčana bolest).

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku za daljnje upute.

Prestanite nakratko uzimati Vildagliptin/metforminklorid Accord ako imate stanje koje može biti povezano s dehidracijom (značajan gubitak tjelesnih tekućina) kao što je jako povraćanje, proljev, vrućica, izloženost toplini ili ako pijete manje tekućine nego obično. Obratite se liječniku za daljnje upute.

Prestanite uzimati Vildagliptin/metforminklorid Accord i odmah se obratite liječniku ili otidite u najbližu bolnicu ako osjetite neke od simptoma laktacidoze, jer to stanje može dovesti do kome. Simptomi laktacidoze uključuju:

- povraćanje
- bol u trbuhu (bol u abdomenu)
- grčevi u mišićima
- opće loše osjećanje uz jaki umor
- otežano disanje
- smanjena tjelesna temperatura i usporen rad srca

Laktacidoza je hitno stanje i mora se liječiti u bolnici.

Odmah se obratite svom liječniku radi daljnjih uputa:

- ako znate da bolujete od nasljedne genetske bolesti koja zahvaća mitohondrije (dijelove stanice koji proizvode energiju) kao što su sindrom MELAS (mitohondrijska encefalopatija, miopatija, laktacidoza i epizode slične moždanom udaru; engl. Mitochondrial Encephalopathy, myopathy, Lactic acidosis and Stroke-like episodes) ili šećerna bolest i gluhoća naslijeđeni od majke (engl. Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD).
- ako imate neki od sljedećih simptoma nakon što ste počeli uzimati metformin: napadaj, smanjenje kognitivnih sposobnosti, poteškoće s pokretima tijela, simptome koji upućuju na oštećenje živaca (npr. bol ili utrnulost), migrenu i gluhoću.

Vildagliptin/metforminklorid Accord nije zamjena za inzulin. Stoga ne smijete uzimati

Vildagliptin/metforminklorid Accord za liječenje šećerne bolesti tipa 1.

Ako imate ili ste imali bolest gušterače, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Vildagliptin/metforminklorid Accord.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Vildagliptin/metforminklorid Accord ako uzimate antidijabetički lijek iz skupine sulfonilureja. Da bi izbjegao nisku koncentraciju glukoze u krvi (hipoglikemija), Vaš će liječnik možda htjeti smanjiti Vašu dozu sulfonilureje kad je uzimate zajedno s lijekom Vildagliptin/metforminklorid Accord.

Ako ste prethodno uzimali vildagliptin, ali ste ga morali prestati uzimati zbog jetrene bolesti, ne smijete uzimati ovaj lijek.

Česta komplikacija šećerne bolesti su dijabetičke kožne lezije. Savjetuje Vam se da se pridržavate preporuka za njegu kože i stopala koje Vam je dao liječnik ili medicinska sestra. Također Vam se savjetuje da posvetite posebnu pozornost novoj pojavi mjehurića ili čireva dok uzimate Vildagliptin/metforminklorid Accord. Ako se oni pojave, trebate se odmah obratiti liječniku.

Ako se morate podvrgnuti velikom kirurškom zahvatu, morate prestati uzimati lijek Vildagliptin/metforminklorid Accord tijekom i još neko vrijeme nakon zahvata. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom Vildagliptin/metforminklorid Accord.

Testovi jetrene funkcije će se napraviti prije početka liječenja lijekom Vildagliptin/metforminklorid Accord, potom tijekom prve godine u razmacima od tri mjeseca te poslije toga periodički. Razlog tome je nastojanje da se znakovi povišenih vrijednosti jetrenih enzima uoče što je moguće ranije.

Tijekom liječenja lijekom Vildagliptin/metforminklorid Accord, liječnik će Vam provjeravati funkciju bubrega najmanje jedanput godišnje ili češće ako ste starija osoba i/ili ako Vam se funkcija bubrega pogoršava.

Vaš će liječnik redovito provjeravati razinu šećera u krvi i urinu.

Odmah potražite dodatne upute od liječnika ako:

- je poznato da bolujete od genetski naslijeđene bolesti koja utječe na mitohondrije (komponente koje proizvode energiju unutar stanica) kao što je sindrom MELAS (sindrom mitohondrijske encefalopatije, miopatije, laktacidoze i epizoda nalik moždanom udaru [engl. *Mitochondrial Encephalopathy, myopathy, Lactic acidosis and Stroke-like episodes*, MELAS]) ili diabetes i gluhoća naslijeđeni po majci (engl. *Maternal inherited diabetes and deafness*, MIDD).
- imate bilo koji od ovih simptoma nakon početka uzimanja metformina: napadaj, smanjene kognitivne sposobnosti, poteškoće s pokretima tijela, simptome koji ukazuju na oštećenje živaca (npr. bol ili utrnulost), migrenu i gluhoću.

Djeca i adolescenti

Vildagliptin/metforminklorid Accord se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata ispod 18 godina.

Drugi lijekovi i Vildagliptin/metforminklorid Accord

Ako trebate dobiti injekciju kontrastnog sredstva koje sadrži jod u krvnu žilu, na primjer, u sklopu rendgenskog snimanja ili skeniranja, morate prestati uzimati lijek Vildagliptin/metforminklorid Accord prije ili u vrijeme injekcije. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom Vildagliptin/metforminklorid Accord.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Možda ćete češće morati raditi pretrage glukoze u krvi ili testove funkcije bubrega ili će Vam liječnik trebati prilagoditi dozu lijeka Vildagliptin/metforminklorid Accord. Osobito je važno

spomenuti sljedeće:

- glukokortikoide koji se obično koriste za liječenje upala
- beta-2 agoniste koji se obično koriste za liječenje poremećaja disanja
- druge lijekove koji se koriste za liječenje šećerne bolesti
- lijekove koji povećavaju stvaranje mokraće (diuretici)
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje boli i upale (NSAIL i COX-2-inhibitori, kao što su ibuprofen i celekoksib)
- određene lijekove za liječenje povišenog krvnog tlaka (ACE inhibitori i antagonisti receptora angiotenzina II)
- neke lijekove koji utječu na štitnjaču
- neke lijekove koji utječu na živčani sustav
- neke lijekove koji se koriste za liječenje angine (npr. ranolazin)
- neke lijekove koji se koriste za liječenje HIV infekcije (npr. dolutegravir)
- neke lijekove koji se koriste za liječenje specifične vrste raka štitnjače (medularni rak štitnjače) npr. vandetanib)
- neke lijekove koji se koriste za liječenje žgaravice i peptičkog ulkusa (npr. cimetidin)

Vildagliptin/metforminklorid Accord s alkoholom

Izbjegavajte prekomjerni unos alkohola dok uzimate Vildagliptin/metforminklorid Accord jer to može povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio „Upozorenja i mjere opreza”).

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Vaš liječnik će s Vama razgovarati o mogućim rizicima uzimanja lijeka Vildagliptin/metforminklorid Accord tijekom trudnoće.
- Nemojte uzimati Vildagliptin/metforminklorid Accord ako ste trudni ili dojite (također pogledajte „Nemojte uzimati Vildagliptin/metforminklorid Accord“).

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjećate omaglicu dok uzimate Vildagliptin/metforminklorid Accord, nemojte upravljati vozilima niti raditi s alatima ili strojevima.

3. Kako uzimati Vildagliptin/metforminklorid Accord

Količina lijeka Vildagliptin/metforminklorid Accord koju ljudi moraju uzimati ovisi o njihovu stanju. Liječnik će Vam reći točno koliko tableta lijeka Vildagliptin/metforminklorid Accord trebate uzimati.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna filmom obložena tableta od 50 mg/850 mg ili 50 mg/1000 mg koja se uzima dvaput na dan.

Ako imate smanjenu funkciju bubrega, liječnik Vam može propisati nižu dozu. Isto tako, ako uzimate lijek za šećernu bolest koji se zove sulfonilureja, liječnik Vam može propisati nižu dozu.

Liječnik Vam može propisati ovaj lijek sam ili zajedno s određenim drugim lijekovima koji snižavaju razinu šećera u krvi.

Kada i kako uzimati Vildagliptin/metforminklorid Accord

- Tablete progutajte cijele sa čašom vode,
- Uzmite jednu tabletu ujutro i drugu navečer s obrokom ili odmah nakon obroka. Uzimanje tablete odmah nakon obroka smanjuje rizik od želučanih tegoba.

Nastavite slijediti svaki savjet o prehrani koji ste dobili od svog liječnika. Ako se trebate pridržavati dijabetičke dijeta za kontrolu tjelesne težine, onda svakako nastavite s njom i za vrijeme uzimanja lijeka Vildagliptin/metforminklorid Accord.

Ako uzmete više lijeka Vildagliptin/metforminklorid Accord nego što ste trebali

Ako uzmete previše tableta lijeka Vildagliptin/metforminklorid Accord, ili ako je netko drugi uzео Vaše tablete, **odmah se obratite liječniku ili ljekarniku**. Možda će biti potrebna medicinska pomoć. Ako trebate otići liječniku ili u bolnicu, pakiranje i ovu uputu o lijeku ponesite sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti Vildagliptin/metforminklorid Accord

Ako ste zaboravili uzeti tabletu, uzmite ju uz sljedeći obrok, osim ako već nije vrijeme za uzimanje nove tablete. Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije tablete odjednom) kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati Vildagliptin/metforminklorid Accord

Nastavite uzimati ovaj lijek dok god Vam ga liječnik propisuje tako da može nastaviti kontrolirati Vaš šećer u krvi. Nemojte prestati uzimati Vildagliptin/metforminklorid Accord ako Vam to nije rekao Vaš liječnik. Ako imate pitanja o tome koliko dugo uzimati lijek, obratite se svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati Vildagliptin/metforminklorid Accord i odmah otidite svom liječniku ako osjetite sljedeće nuspojave:

- **Laktacidoza** (vrlo rijetko: može se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba): Vildagliptin/metforminklorid Accord može uzrokovati vrlo rijetku, ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza (vidjeti dio „Upozorenja i mjere opreza”). Ako Vam se to dogodi, morate **prestati uzimati lijek Vildagliptin/metforminklorid Accord i odmah se obratiti liječniku ili otići u najbližu bolnicu**, jer laktacidoza može dovesti do kome.
- **Angioedem** (rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba): simptomi uključuju otečeno lice, jezik ili grlo, otežano gutanje, otežano disanje, iznenadno izbijanje osipa ili koprivnjače, što može upućivati na reakciju zvanu „angioedem”.
- **Bolest jetre (hepatitis)** (manje često: može se javiti u do 1 na 100 osoba): simptomi uključuju žutu boju kože i očiju, mučninu, gubitak apetita ili tamno obojenu mokraću, što može upućivati na bolest jetre (hepatitis).
- **Upala gušterače (pankreatitis)** (manje često: može se javiti u do 1 na 100 osoba): simptomi uključuju jaku i upornu bol u trbuhu (područje trbuha), koja bi se mogla proširiti do leđa te mučninu i povraćanje.

Ostale nuspojave

Neki su bolesnici imali sljedeće nuspojave kada su uzimali Vildagliptin/metforminklorid Accord:

- često (mogu se javiti u 1 na 10 osoba): grlobolja, curenje nosa, vrućica, osip koji svrbi, pojačano znojenje, bol u zglobovima, omaglica, glavobolja, nekontrolirano drhtanje, zatvor, mučnina, povraćanje, proljev, nadutost, žgaravica, bol u želucu i oko želuca (bol u trbuhu).
- manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba): umor, slabost, metalni okus, niska razina šećera u krvi, gubitak apetita, otečene šake, gležnjevi ili stopala (edem), zimica, upala gušterače, bol u mišićima.
- vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba): znakovi visoke razine mliječne kiseline u krvi (poznato kao laktacidoza), kao što su omamljenost ili omaglica, jaka mučnina ili povraćanje, bol u trbuhu, nepravilni otkucaji srca ili duboko, ubrzano disanje, crvenilo kože, svrbež, snižena razina vitamina B₁₂ (bljedilo, umor, psihički simptomi kao što su smetenost ili poremećaji pamćenja).

Nakon što je lijek stavljen u promet, prijavljene su i sljedeće nuspojave:

- učestalost nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): lokalizirano ljuštenje kože ili mjehurići, upala krvnih žila (vaskulitis) koja može rezultirati kožnim osipom ili uzdignutim, plosnatim, crvenim, okruglim mrljama ispod površine kože ili stvaranjem modrica.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Vildagliptin/metforminklorid Accord

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vildagliptin/metforminklorid Accord sadrži

- Djelatne tvari su vildagliptin i metforminklorid.
- Jedna Vildagliptin/metforminklorid Accord 50 mg/850 mg filmom obložena tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 850 mg metforminklorida (što odgovara 660 mg metformina).
- Jedna Vildagliptin/metforminklorid Accord 50 mg/1000 mg filmom obložena tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 1000 mg metforminklorida (što odgovara 780 mg metformina).
- Drugi sastojci su:
- Jezgra tablete: hidroksipropilceluloza, djelomično supstituirana hidroksipropilceluloza , mikrokristalična celuloza, magnezijev stearat
- Film-ovojnica: hipromeloza, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), makrogol, talk

Kako Vildagliptin/metforminklorid Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Vildagliptin/metforminklorid Accord 50 mg/850 mg filmom obložene tablete

Žuta, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom „GG2“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dimenzije tablete iznose približno 20,15 x 8,00 mm.

Vildagliptin/metforminklorid Accord 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Tamnožuta, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom „GG3“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dimenzije tablete iznose približno 21,11 x 8,38 mm.

Vildagliptin/metforminklorid Accord je dostupan u aluminij/aluminij blisterima od 30, 60 ili 180 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Accord Healthcare S.L.U

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6^a planta,

08039 Barcelona, Španjolska

Proizvođač

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

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

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

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

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia,
Schimatari, 32009, Grčka

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>