

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg vildagliptin u 850 mg metformin hydrochloride (li jissarraf f'660 mg ta' metformin).

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg vildagliptin u 1000 mg metformin hydrochloride (li jikkorrispondi għal 780 mg ta' metformin).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita safra, b'għamla ovali, bikonvessa, imnaqqxa b'“GG2” fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra. Id-daqs tal-pillola huwa ta' madwar 20.15 x 8.00 mm.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita safra skura, b'għamla ovali, bikonvessa, imnaqqxa b'“GG3” fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra. Id-daqs tal-pillola huwa ta' madwar 21.11 x 8.38 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord huwa indikat bħala aġġunt għad-dieta u l-eżerċizzju għat-titjib tal-kontroll glicemiku f'adulti bid-dijabete mellitus tat-tip 2:

- f'pazjenti li mhux qed jiġu kontrollati b'mod adegwat b'metformin hydrochloride waħdu.
- f'pazjenti li diġà qed jiġu kkurati b'taħlita ta' vildagliptin u metformin hydrochloride, bħala pilloli separati.
- flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għall-kura tad-dijabete, inkluża l-insulina, meta dawn ma jipprovdwx kontroll glicemiku adegwat (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.1 għal *data* disponibbli dwar kombinazzjonijiet differenti).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Adulti b'funzjoni renali normali ($GFR \geq 90$ mL/min)

Id-doża ta' terapija anti-iperglicemika b'Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord għandha tiġi individwalizzata abbażi tal-programm ta' kura attwali tal-pazjent, l-effettività u t-tollerabilità waqt li ma taqbiżx id-doża massima rakkomandata ta' kuljum ta' 100 mg vildagliptin. Vildagliptin/metformin

hydrochloride Accord jista' jinbeda b'qawwa ta' pillola jew b'50 mg/850 mg jew ta' 50 mg/1000 mg darbtejn kuljum, b'pillola filghodu u ohra filghaxija.

- Għal pazjenti li mhumiex ikkontrollati b'mod adegwat meta mogħtija id-doża massima tagħhom ttollerata ta' monoterapija b'metformin: Id-doża tal-bidu ta' Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord għandha tipprovdi vildagliptin bħala 50 mg darbtejn kuljum (doża ta' 100 mg kuljum) flimkien ma' doża ta' metformin li diġà qed tittiehed.
- Għal pazjenti li qed jaqilbu minn għoti kongunt ta' vildagliptin u metformin bħala pilloli separati: Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord għandu jinbeda bid-doża ta' vildagliptin u metformin li diġà qed jittiehed.
- Għal pazjenti li mhumiex ikkontrollati b'mod adegwat bil-kombinazzjoni doppja ta' metformin u sulphonylurea: Id-doži ta' Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord għandhom jipprovdu doża ta' 50 mg vildagliptin darbtejn kuljum (100 mg doża totali ta' kuljum) u doża ta' metformin simili għad-doża li qed tittiehed diġà. Meta Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord jintuża f'kombinazzjoni ma' sulphonylurea, doża aktar baxxa ta' sulphonylurea għandha tiġi kkonsiderata sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija.
- Għal pazjenti li mhumiex ikkontrollati b'mod adegwat bil-kombinazzjoni doppja ta' insulina u d-doża ttollerata massima ta' metformin: Id-doża ta' Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord għandha tipprovdi doża ta' 50 mg vildagliptin darbtejn kuljum (100 mg doża totali ta' kuljum) u doża ta' metformin simili għad-doża li qed tittiehed diġà.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' vildagliptin u metformin bħala terapija orali tripla flimkien ma' thiazolidinedione għandhom mhumiex stabbiliti.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (≥ 65 sena)

Peress illi metformin jitneħħa mill-kilwa, u pazjenti anzjani għandhom it-tendenza li jkollhom funzjoni renali mnaqsa, pazjenti anzjani li jkunu qed jiehdu Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord għandu jkollhom il-funzjoni renali immonitorata b'mod regolari (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment renali

Il-GFR għandha tiġi evalwata qabel jinbeda t-trattament bi prodotti li jkun fihom metformin u mill-inqas kull sena wara dan. F'pazjenti b'riskju akbar ta' aktar progressjoni ta' indeboliment renali u fl-anzjani, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata b'mod aktar frekwenti, eż. kull 3-6 xhur.

Id-doża massima ta' kuljum ta' metformin preferibbilment għandha tinqasam fi 2-3 doži kuljum. F'pazjenti b'GFR <60 mL/min fatturi li jistgħu jżidu r-riskju ta' aċidoži lattika (ara sezzjoni 4.4) għandhom jiġu analizzati qabel ma jiġi kkunsidrat il-bidu ta' metformin.

Jekk ma tkunx disponibbli qawwa adegwata ta' Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord, għandhom jiġu użati monokomponenti individwali minflok il-kombinazzjoni ta' doża fissa.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Doża massima ta' kuljum hi 3000 mg F'konnessjoni ma' funzjoni renali li qed tonqos, jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża.	L-ebda aġġustament tad-doża
45-59	Doża massima ta' kuljum hi 2000 mg L-ogħla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.	Id-doża massima ta' kuljum hi ta' 50 mg.
30-44	Doża massima ta' kuljum hi 1000 mg. L-ogħla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.	
<30	Metformin huwa kontraindikant	

Indeboliment tal-fwied

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, inklużi pazjenti li jkollhom alanine aminotransferase (ALT) jew aspartate aminotransferase (AST) qabel il-kura > 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.8).

Popolazzjoni pedjatrika

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u adolexxenti (< 18-il sena). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord fit-tfal u l-adolexxenti (< 18-il sena) għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Jekk Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord jittiehed ma' l-ikel jew eżatt wara l-ikel jista' jnaqqas is-sintomi gastro-intestinali assoċjati ma' metformin (ara wkoll sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Kull tip ta' aċidożi metabolika akuta (bħal aċidożi lattika, ketoaċidożi tad-dijabete)
- Pri-koma tad-dijabete.
- Insuffiċjenza renali severa (GFR < 30 ml/min) (ara sezzjoni 4.4).
- Kundizzjonijiet akuti li jistgħu jibdlu l-funzjoni renali, bħal:
 - deidrazzjoni,
 - infezzjoni severa,
 - xokk,
 - l-għotja minn ġol-vini ta' aġenti tal-kuntrast li fihom l-jodju (ara sezzjoni 4.4).
- Mard akut jew kroniku li jista' jikkawża ipoksja tat-tessuti, bħal:
 - insuffiċjenza kardijaka jew respiratorja,
 - infart mijokardijaku reċenti,
 - xokk.
- Indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.8).
- Intossikazzjoni akuta bl-alkoħol, alkoħoliżmu.
- Treddigh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord mhux sostitut għall-insulina f'pazjenti li jehtieġu l-insulina u m'għandux jintuża f'pazjenti b'dijabete tat-tip 1.

Aċidożi lattika

Aċidożi lattika, komplikazzjoni metabolika rari ħafna iżda serja, il-biċċa l-kbira sseħħ ma' aggravar akut tal-funzjoni renali jew mard kardjorespiratorju jew sepsi. Akkumulazzjoni ta' metformin isseħħ ma' aggravar akut tal-funzjoni renali u żżid ir-riskju ta' aċidożi lattika.

F'każ ta' deidratazzjoni (dijarea severa jew rimettar, deni jew tnaqqis fit-teħid ta' fluwidu), metformin għandu jitwaqqaf b'mod temporanju u huwa rakkomandat kuntatt ma' professjonist fil-kura tas-saħħa.

Prodotti mediċinali li jistgħu jfixxlu l-funzjoni renali b'mod akut (bħal sustanzi kontra l-pressjoni għolja, diuretici u NSAIDs) għandhom jinbdew b'kawtela f'pazjenti ttrattati b'metformin. Fatturi ohra ta' riskju għal aċidożi lattika huma konsum eċċessiv ta' alkoħol, insuffiċjenza epatika, dijabete ikkontrollata b'mod mhux adegwat, ketożi, sawm fit-tul u kwalunkwe kundizzjoni assoċjata ma' nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti, kif ukoll l-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw aċidożi lattika (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Pazjenti u/jew dawk li jikkurawhom għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju ta' aċidożi lattika. L-aċidożi lattika hija karatterizzata minn qtugħ ta' nifs b'aċidożi, uġiġħ addominali, bugħawwieġ fil-muskoli, astenija u ipotermija u wara hekk isseħħ koma. F'każ ta' sintomi suspettati, il-pazjent għandu jieqaf jieħu metformin u jfittex attenzjoni medika immedjata. Sejbiet dijanjostiċi tal-laboratorju huma tnaqqis fil-pH tad-demm (< 7.35), żieda fil-livelli ta' lactate fil-plażma (> 5 mmol/L) u żieda fl-anion gap u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate.

Pazjenti b'mard magħruf jew suspettat tal-mitokondriju:

F'pazjenti b'mard magħruf tal-mitokondriju bħal Enċefalopatija tal-Mitokondriju b'Aċidożi Lattika, u sindrome ta' episodji li jixbhu l-puplesija (MELAS) u dijabete li tintiret mill-omm u nuqqas ta' smiġħ (MIDD), metformin mhuwiex rakkomandat minhabba r-riskju ta' aggravar ta' aċidożi lattika u kumplikazzjonijiet newroloġiċi li jistgħu jwasslu għal aggravar tal-marda.

F'każ ta' sinjali u sintomi li jissuġġerixxu s-sindrome ta' MELAS jew MIDD wara t-teħid ta' metformin, it-trattament ta' metformin għandu jiġi irtirat immedjatament u għandha ssir evalwazzjoni dijanjostika fil-pront.

Għoti ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati

Għoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati jista' jwassal għal nefropatija kkawżata mill-kuntrast, li twassal għal akkumulazzjoni ta' metformin u riskju akbar ta' aċidożi lattika. Metformin għandu jitwaqqaf qabel jew fil-ħin tal-proċedura tat-teħid tal-immaġni u m'għandux jerġa' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun ġiet evalwata mill-ġdid u nstabt li hija stabbli (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Funzjoni renali

Il-GFR għandha tiġi evalwata qabel jinbeda t-trattament u b'mod regolari wara dan, ara sezzjoni 4.2. Metformin huwa kontraindikata f'pazjenti b'GFR < 30 mL/min u għandu jitwaqqaf temporanjament fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jibdlu l-funzjoni renali (ara sezzjoni 4.3).

Prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin li jistgħu jaffettwaw il-funzjoni tal-kliewi, jirriżultaw f'bidla emodinamika sinifikanti, jew jinibixxu t-trasport fil-kliewi u jżidu l-esponiment sistemiku għal metformin, għandhom jintużaw b'kawtela (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'indeboliment epatik, inklużi pazjenti li jkollhom ALT jew AST qabel il-kura > 3 darbiet ULN, m'għandhomx jiġu kkurati b'Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.8).

Monitoragg ta' l-enzimi tal-fwied

Każijiet rari ta' funzjoni mhux normali tal-fwied (inkluża l-epatite) kienu rrapportati b'vildagliptin. F'dawn il-każijiet, il-pazjenti b'mod ġenerali ma kellhomx konsegwenzi kliniċi u r-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied (LFTs) reġġu lura għan-normal wara li twaqfet il-kura. It-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom isiru qabel ma tinbeda l-kura b'vildagliptin/metformin hydrochloride sabiex ikun magħruf il-valur tal-linja bażi tal-pazjent. Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi monitorata waqt il-kura b'vildagliptin/metformin hydrochloride f'intervalli ta' tlett xhur fl-ewwel sena u darba kulltant minn hemm 'l quddiem. Pazjenti li jiżviluppaw żiediet fil-livelli ta' transaminase għandhom jiġu monitorati bit-tieni evalwazzjoni tal-funzjoni tal-fwied sabiex tkun konfermata s-sejba u jiġu segwiti minn hemm 'l quddiem b'LFTs spissi sakemm l-anormalità(jiet) tiġi(jiġu) lura għan-normal. Jekk iż-żieda fl-AST jew fl-ALT ta' 3 darbiet il-ULN jew akbar tippersisti, it-twaqqif tat-terapija b'vildagliptin/metformin hydrochloride huwa rakkomandat. Pazjenti li jiżviluppaw is-suffeġra jew sinjali li jindikaw funzjoni anormali tal-fwied għandhom iwaqqfu vildagliptin/metformin hydrochloride.

Wara t-twaqqif tal-kura b'Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord u LFT ikun ġie lura għan-normal, il-kura b'Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord mgħandhiex terġa tinbeda.

Disturbi fil-ġilda

Feriti fil-ġilda, inklużi nfafet u ulċeri kienu rrapportati b'vildagliptin fl-idejn u saqajn ta' xadini f'provi mhux kliniċi tossikoloġiċi (ara sezzjoni 5.3). Għalkemm il-feriti fil-ġilda ma dehrux b'mod aktar frekwenti fil-provi kliniċi, kien hemm esperjenza limitata f'pazjenti dijabetiċi b'kumplikazzjonijiet tal-ġilda. Barra minn hekk, kien hemm rapporti ta' bullożi u ta' feriti esflojattivi tal-ġilda wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq. Għalhekk, biex tinżamm il-kura tas-soltu tal-pazjent dijabetiku, monitoragg tad-disturbi fil-ġilda, bħall-nfafet jew ulċeri, huwa rakkomandat.

Pankreatite akuta

L-użu ta' vildagliptin kien assoċjat ma' riskju li tiżviluppa pankreatite qawwija. Il-pazjenti għandhom ikunu infurmati dwar is-sintomu karatteristiku ta' pankreatite qawwija.

Jekk hemm suspett ta' pankreatite, vildagliptin għandu jitwaqqaf; jekk tkun ikkonfermata pankreatite akuta, vildagliptin m'għandux jerġa' jinbeda. Għandu jkun hemm attenzjoni f'pazjenti b'passat ta' pankreatite akuta.

Ipoglicemija

Sulphonylureas huma magħrufa li jikkawunaw ipoglicemija. Pazjenti mogħtija vildagliptin flimkien ma' sulphonylurea jista' jkollhom riskju ta' ipoglicemija. Għalhekk, doża aktar baxxa ta' sulphonylurea għandha tiġi kkonsiderata sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija.

Kirurġija

Metformin għandu jitwaqqaf fil-hin ta' kirurġija taħt anestezija ġenerali, fis-sinsla tad-dahar jew epidurali. It-terapija tista' terġa' tinbeda mill-ġdid mhux qabel 48 siegħa wara l-kirurġija jew wara li tinbeda mill-ġdid nutrizzjoni orali u bil-patt li l-funzjoni renali tkun ġiet evalwata mill-ġdid u nstabt li hija stabbli.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma sarux studji dwar l-effett ta' medicini jew ta' affarijiet ohra fuq l-effett farmaċewtiku ta' Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord. Id-dikjarazzjonijiet li ġejjin jirriflettu l-informazzjoni disponibbli fuq is-sustanzi attivi individwali.

Vildagliptin

Vildagliptin għandu potenzjal baxx għal l-effetti mhux mixtieqa meta jinghata flimkien ma' prodotti mediċinali. Peress li vildagliptin mhuwiex sottostrat ta' cytochrome P (CYP) 450 u la jimpedixxi u l-anqas jinduċi l-enzimi CYP 450, x'aktarx li ma jinteraġixxix mas-sustanzi attivi li huma sottostrati, impedituri jew indutturi ta' dawn l-enzimi.

Riżultati minn provi kliniċi li saru bil-mediċini kontra d-dijabete li jittiehdu mill-ħalq pioglitazone, metformin u glyburide ma' vildagliptin ma wrew l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament rilevanti fil-popolazzjoni immirata.

Studji kliniċi ta' interazzjoni bejn il-mediċini li saru b'digoxin (sottostrat ta' glikoproteina-P) u warfarin (sottostrat ta' CYP2C9) f'individwi b'saħħithom ma wrew l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament rilevanti wara li ngħataw flimkien ma' vildagliptin.

Studji dwar interazzjonijiet bejn il-mediċini f'individwi b'saħħithom saru b'amlodipine, ramipril, valsartan u simvastatin. F'dawn l-istudji, ma deheru l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament rilevanti wara li ngħataw ma' vildagliptin. Madankollu, dan ma ġiex stabbilit fil-popolazzjoni immirata.

Tehid ma' inibituri-ACE

Jista' jkun hemm żieda fir-riskju ta' anġjoedima f'każ ta' pazjenti li jieħdu l-prodott ma' inibituri-ACE (ara sezzjoni 4.8).

Bħal prodotti mediċinali kontra d-dijabete oħrajn li jittiehdu mill-ħalq l-effet ipoglicemiku ta' vildagliptin jista' jitnaqqas minn ċerti sustanzi attivi, li jinkludu thiazides, corticosteroids, prodotti tat-tirodje u simpatomimetici.

Metformin

Kumbinazzjonijiet mhux rakkomandat

Alkohol

Intossikazzjoni bl-alkohol hija assoċjata ma' riskju akbar ta' aċidożi lattika, b'mod partikulari f'każijiet ta' sawm, malnutrizzjoni jew indeboliment epatiku.

Sustanzi ta' kuntrast jodinati

Metformin irid jitwaqqaf qabel jew fil-hin tal-proċedura tat-tehid tal-immagni u m'għandux jerga' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun giet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Kumbinazzjonijiet li jeħtieġ prekawzjonijiet għall-użu

Xi prodotti mediċinali jistgħu jaffettwaw il-funzjoni renali b'mod ħazin u dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika, eż. NSAIDs, inklużi inibituri selettivi ta' cyclo-oxygenase (COX) II, inibituri ta' ACE, antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II u diuretici, speċjalment diuretici loop. Meta tibda jew tuża prodotti bħal dawn flimkien ma' metformin, huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali.

Glukokortikoidi, agonisti tat-tip beta-2, u diuretici għandhom attività iperglicemika minnhom infushom. Il-pazjenti għandu jiġi informat u monitoraġġ aktar spiss taz-zokkor fid-demm għandu jsir, l-aktar fil-bidu tal-kura. Jekk ikun hemm bżonn, id-doża ta' Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord jista' jeħtieġ aġġustar meta tinghata terapija miegħu u meta titwaqqaf.

Impedituri ta' angiotensin converting enzyme (ACE) jistgħu jnaqqsu l-livelli tal-glucose fid-demm. Jekk ikun hemm bżonn, id-dożaġġ tal-prodott mediċinali kontra l-iperglicemija għandu jiġi aġġustat waqt it-terapija bil-prodott mediċinali l-iehor u meta jitwaqqaf.

L-użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali li jinterferixxu ma' sistemi tat-trasport tubulari fil-kliewi komuni involuti fl-eliminazzjoni mill-kliewi ta' metformin (eż. inibituri tat-trasportatur katjoniku organiku-2 [OCT2, *organic cationic transporter-2*] / tal-estrużjoni ta' mediċini multipli u tossini

[MATE, *multidrug and toxin extrusion*] bħal ranolazine, vandetanib, dolutegravir u cimetidine) jistghu jżidu l-esponiment sistemiku għal metformin.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord f'nisa tqal. Għal vildagliptin, studji f'annimali ma wrewx effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva b'dożi għoljin. Għal metformin, studji f'annimali ma wrewx effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva. Studji fuq bhejjem li saru b'vildagliptin u metformin ma wrewx evidenza ta' teratoġenicità, iżda effetti tossiċi fuq il-fetu b'dożi tossiċi għall-omm (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm fuq il-bniedem, mhux magħruf. Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord m'għandux jintuża waqt it-tqala.

Treddigh

Studji f'annimali wrew eliminazzjoni ta' kemm metformin kif ukoll vildagliptin fil-ħalib. Mhux magħruf jekk vildagliptin jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, iżda metformin johroġ fil-ħalib tal-mara f'ammonti żgħar. Kemm minħabba r-riskju potenzjali li t-tarbija tat-twelid jista' jkollha ipoglicemija minħabba metformin kif ukoll minħabba n-nuqqas ta' dejta fil-bniedem b'Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord, m'għandux jintuża waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Ma saru l-ebda studji dwar l-effett fuq il-fertilità tal-bniedem għal Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Pazjenti li jista' jkollhom sturdament bħala reazzjoni avversa għandhom jevitaw li jsuqu karożzi jew iħaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil dwar is-sigurtà

Data ta' sigurtà ġiet miksuba minn total ta' 6 197 pazjent esposti għal vildagliptin/metformin fi provi randomised ikkontrollati minn placebo. Minn dawn il-pazjenti, 3 698 pazjent irċieva vildagliptin/metformin u 2 499 pazjent irċieva placebo/metformin.

Ma sarux provi kliniċi terapewtiċi b'Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord. Madankollu, il-bioekwivalenza ta' Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord meta ngħata flimkien ma' vildagliptin u metformin ġiet muriġa (ara sezzjoni 5.2).

Il-magġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ħfief u mumentanji, li ma kellhomx bżonn twaqqif tal-kura. Ma nstabux assoċjazzjonijiet bejn ir-reazzjonijiet avversi u l-età, razza, tul ta' l-esponiment jew doża ta' kuljum. L-użu ta' Vildagliptin huwa assoċjat mar-riskju tal-iżvilupp tal-pankreatite. Aċidożi lattika ġiet rappurtata wara l-użu ta' metformin, speċjalment f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sottostanti (ara sezzjoni 4.4)

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Reazzjonijiet avversi rappurtati f'pazjenti li rċewu vildagliptin fi provi kliniċi double-blind bħala monoterapija u terapiji miżjuda huma elenkati hawn taħt skont il-klassi tas-sistema ta' l-organi u frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$),

mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitniżżlu skond is-serjetà tagħhom.

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi rapportati f'pazjenti li rċewew vildagliptin u metformin (bħala mono-komponenti jew bħala kombinazzjoni ta' doża fissa), jew flimkien ma' trattamenti anti-dijabetiċi oħrajn, fi provi kliniċi u f'esperjenza wara t-tqeghid fis-suq

Klassi tas-sistema tal-organi - reazzjoni avversa	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq	Komuni
Nażofaringite	Komuni
Metaboliżmu u disturbi tan-nutrizzjoni	
Ipoglicemija	Mhux komuni
Nuqqas ta' aptit	Mhux komuni
Tnaqqis fl-assorbiment tal-vitamina B ₁₂ u aċidożi lattika	Rari ħafna*
Disturbi fis-sistema nervuża	
Sturdament	Komuni
Uġiġħ ta' ras	Komuni
Rogħda	Komuni
Togħma ta' metall	Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali	
Rimettar	Komuni
Dijarea	Komuni
Nawsja	Komuni
Mard ta' rifluss gastro-esofaġeali	Komuni
Gass	Komuni
Konstipazzjoni	Komuni
Uġiġħ addominali, inkluż fil-parti ta' fuq	Komuni
Pankreatite	Mhux komuni
Disturbi fil-fwied u l-bili	
Epatite	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taht il-ġilda	
Iperidroži	Komuni
Prurite	Komuni
Raxx	Komuni
Dermatite	Komuni
Eritema	Mhux komuni
Urtikarja	Mhux komuni
Leżjonijiet fil-ġilda esfoljattivi u bl-infafer, inkluż pemphigoid bl-infafet	Mhux magħruf [†]
Infjammazzjoni vaskolari fil-ġilda	Mhux magħruf [†]
Disturbi muskuloskeletalni u fit-tessut konnettiv	
Artalġja	Komuni
Mijaġġja	Mhux komuni
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet fis-sit tal-amministrazzjoni	
Astenja	Komuni
Gheja	Mhux komuni
Tkexkix ta' bard	Mhux komuni
Edema periferali	Mhux komuni

Investigazzjonijiet	
Testijiet anormali tal-funzjoni tal-fwied	Mhux komuni
* Reazzjonijiet avversi rappurtati f'pazjenti li rċewew metformin bħala monoterapija u li ma kinux osservati f'pazjenti li rċewew kombinazzjoni ta' doża fissa ta' vildagliptin+metformin. Irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott għal metformin għal iktar informazzjoni.	
† Ibbażati fuq esperjenza wara t-tqegħid fis-suq.	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Vildagliptin *Indebboliment tal-fwied*

Każijiet rari ta' funzjoni mhux normali tal-fwied (inkluża l-epatite) kienu rappurtati b'vildagliptin. F'dawn il-każijiet, il-pazjenti kienu b'mod ġenerali mingħajr sintomi u ma kellhomx konsegwenzi kliniċi u l-funzjoni tal-fwied marret lura għan-normal wara li twaqqfet il-kura. Minn dejta minn monoterapija kontrollata u provi add-on li damu sa 24 ġimgħa, l-inċidenza ta' ziediet fl-ALT jew AST kienet ≥ 3 darbiet ULN (klassifikata bħala preżenti f'mill-anqas 2 kejljet wara xulxin jew fl-aħħar żjara fuq il-kura) kienu 0.2 %, 0.3 % u 0.2 % għal vildagliptin 50 mg kuljum, vildagliptin 50 mg darbtejn kuljum u l-kumparaturi kollha, rispettivament. Dawn iż-żiediet fit-transaminases kienu ġeneralment mingħajr sintomi, ta' natura li ma javvanzawx u mhux assoċjati ma' kolestaži jew suffeġra.

Angjoedema

Każijiet rari ta' angjoedema kienu rappurtati fuq vildagliptin b'rata simili għal dik tal-kontrolli. Proporzjon akbar ta' każijiet kienu rappurtati meta vildagliptin ingħata flimkien ma' impeditur ACE. Il-maġġoranza tal-każijiet kienu ħfief fil-qawwa u għaddew meta tkomplet il-kura b'vildagliptin.

Ipoglicemija

L-ipoglicemija ma kinitx komuni meta vildagliptin (0.4 %) intuża bħala monoterapija fi studji komparattivi kkontrollati tal-monoterapija b'komparatur jew placebo attiv (0.2 %). Ma ġew rapportati l-ebda avvenimenti severi jew serji ta' ipoglicemija. Meta jintuża bħala supplimentazzjoni għal metformin, l-ipoglicemija tfaċċat f'1 % tal-pazjenti trattati b'vildagliptin u f'0.4 % tal-pazjenti trattati bi placebo. Meta ġie miżjud il-pioglitazone, l-ipoglicemija tfaċċat f'0.6 % tal-pazjenti trattati b'vildagliptin u f'1.9 % tal-pazjenti trattati bi placebo. Meta ġie miżjud is-sulphonylurea, l-ipoglicemija tfaċċat f'1.2 % tal-pazjenti trattati b'vildagliptin u f'0.6 % tal-pazjenti trattati bi placebo. Meta ġew miżjuda s-sulphonylurea u l-metformin, l-ipoglicemija tfaċċat f'5.1 % tal-pazjenti trattati b'vildagliptin u f'1.9 % tal-pazjenti trattati bi placebo. F'pazjenti li jiehdu vildagliptin flimkien mal-insulina, l-inċidenza tal-ipoglicemija kienet 14 % għall-vildagliptin u 16 % għall-placebo.

Metformin

Tnaqqis fl-assorbiment tal-vitamina B₁₂

Tnaqqis fl-assorbiment tal-vitamina B₁₂ mat-tnaqqis fil-livelli tas-seru ġie osservat rarament ħafna f'pazjenti li ġew trattati b'metformin matul perjodu twil. Il-konsiderazzjoni ta' din l-etjologija hija rakkomandata jekk pazjent jippreżenta b'anemija megaloblastika.

Funzjoni tal-fwied

Kienu rappurtati każijiet iżolati ta' anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied jew epatite li għaddew meta twaqqaf metformin.

Disturbi gastro-intestinali

Reazzjonijiet avversi gastro-intestinali isehhu b'mod l-aktar frekwenti meta tinbeda t-terapija u jgħaddu waħidhom fil-parti l-kbira tal-każijiet. Biex jiġu evitati, huwa rakkomandat li metformin jittiehed f'2 doži kuljum waqt jew wara l-ikel. It-tnaqqis bil-mod tad-doża jista' wkoll itejjeb it-tolerabilità

gastrointestinali.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx dejta dwar doża eċċessiva b'Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord.

Vildagliptin

Informazzjoni dwar doża eċċessiva b'vildagliptin hija limitata.

Sintomi

Informazzjoni dwar x'aktarx li jkunu s-sintomi ta' doża eċċessiva b'vildagliptin inkisbet minn studju b'doża li tiġi miżjuda f'individwi b'saħħithom li ngħataw vildagliptin għal 10 ijiem. B'400 mg kien hemm tlett każijiet ta' uġiġħ fil-muskoli, u każijiet individwali ħfief u mumentanji ta' parasteżija, deni, edema u żieda mumentanja tal-livelli tal-lipase. B'600 mg, individwu wieħed kellu edema ta' l-idejn u tas-saqajn, u żiediet fil-creatine phosphokinase (CPK), AST, proteina reattiva-C (CRP) u fil-livelli tal-majoglobina. Tlett individwi oħrajn kellhom edema tas-saqajn, kif ukoll parasteżija f'żewġ każijiet. Is-sintomi kollha u anormalitajiet tal-laboratorju għaddew mingħajr kura wara li twaqqaf il-prodott mediċinali li kien qed jiġi studjat.

Metformin

Doża eċċessiva ħafna ta' metformin (jew riskju fl-istess waqt ta' aċidożi lattika) tista' twassal għal aċidożi lattika, li hija emerġenża medika li għandha tiġi ikkurata fi sptar.

Immaniġġar

L-aktar mod effettiv biex tneħhi metformin huwa l-emodijalisi. Madankollu, vildagliptin ma jistax jitneħha bl-emodijalisi, għalkemm il-metabolu ewlieni tal-hydrolysis (LAY 151) jista'. Immaniġġar ta' support huwa rakkomandat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jintużaw fid-dijabete, kombinazzjonijiet ta' mediċini li jibaxxu l-glucose fid-demm, Kodiċi ATC: A10BD08

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord jikkombina żewġ agenti kontra l-iperglicemija b'mekkaniżmu ta' azzjoni kumplementari sabiex jitjieb il-kontroll ta' pazjenti bid-dijabete tat-tip 2: vildagliptin, membru tal-klassi li jtejjeb l-islet, u metformin hydrochloride, membru tal-klassi *biguanide*.

Vildagliptin, membru tal-klassi li jtejjeb l-islet, huwa impeditur qawwi u silettiv ta' dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). Metformin jaħdem primarjament billi jnaqqas il-produzzjoni endoġena tal-glucose mill-fwied.

Effetti farmakodinamici

Vildagliptin

Vildagliptin jaħdem l-aktar billi jinibixxi DPP-4, l-enzima responsabbli għad-degradazzjoni ta' l-ormoni incretin GLP-1 (peptajd-1 li jixbah lil glucagon) u GIP (polipeptajd insulinotropiku li jiddependi fuq il-glucose).

L-għotja ta' vildagliptin twassal għall-impediment mgħaġġel u komplet ta' l-attività tad-DPP-4 li twassal għal żieda fil-livelli endoġeni ta' waqt is-sawm u wara l-ikel ta' l-ormoni inkretin GLP-1 u GIP.

Meta jżid il-livelli endoġeni ta' dawn l-ormoni inkretin, vildagliptin itejjeb is-sensittività tač-ċelluli beta għall-glucose, li jwassal għal titjib fis-sekrezzjoni ta' l-insulina li tiddependi mill-glucose. Kura b'vildagliptin 50-100 mg kuljum f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 tejjeb b'mod sinifikanti l-markaturi tal-funzjoni tač-ċelluli beta inklużi HOMA-β (Stima tal-Mudell B'Omeostażi-β), proporzjoni tal-proinsulina ma' l-insulina u kejl tar-risponsittività tač-ċelluli beta mit-testijiet tat-tolleranza għall-ikel li jiġu kampjunati spissi. F'individwi mhux diabetiċi (glicemija normali), vildagliptin ma jstimulax is-sekrezzjoni ta' l-insulina jew inaqqas livelli tal-glucose.

Billi jżid il-livelli endoġeni tal-GLP-1, vildagliptin iżid ukoll is-sensittività tač-ċelluli alfa għall-glucose, u b'hekk ikun hemm sekrezzjoni aktar xierqa tal-glucagon skond il-glucose.

It-titjib fil-proporzjon ta' l-insulina/glucagon waqt l-iperglicemija minhabba ż-żieda fil-livelli ta' l-ormoni inkretin tirriżulta f'tnaqqis fil-produzzjoni ta' glucose waqt is-sawm u wara l-ikel, li twassal għal tnaqqis fil-glicemija.

L-effett magħruf li jkollha ż-żieda fil-livelli ta' GLP-1 li jittardja t-tbattil gastriku ma jidhirx bil-kura b'vildagliptin.

Metformin

Metformin huwa biguanide b'effetti kontra l-iperglicemija, jnaqqas kemm il-glucose fil-plasma basiku kif ukoll dak ta' wara l-ikel. Ma jstimulax is-sekrezzjoni ta' l-insulina u għalhekk ma jikkawżax ipoglicemija jew żieda fil-piż.

Metformin jista' jeżerċita l-effett tiegħu li jnaqqas il-glucose permezz ta' tlett mekkaniżmi:

- billi jnaqqas il-produzzjoni tal-glucose mill-fwied billi jimpedixxi l-glukoneoġenesi u glykogenolizi;
- fil-muskoli, billi jżid b'mod modest is-sensittività għall-insulina, u b'hekk itejjeb ir-risorbiment tal-glucose periferali u l-użu tiegħu;
- billi jittardja l-assorbiment tal-glucose mill-imsaren.

Metformin jstimula is-sintesi ta' glycogen fič-ċelluli billi jaħdem fuq glycogen synthase u jżid il-ħila ta' trasport ta' ċerti tipi ta' trasportaturi ta' glucose fil-membrana (GLUT-1 u GLUT-4).

Fil-bniedem, b'mod indipendenti mill-effett tiegħu fuq il-glicemija, metformin għandu effetti tajbin fuq il-metaboliżmu tal-lipidi. Dan intwera b'dozi terapewtiċi fi studji kliniċi bil-kontroll fuq żmien medju jew twil: meformin inaqqas il-livelli fis-serum tal-kolesterol totali, kolesterol tat-tip LDL u livelli tat-trigliceridi.

L-istudju prospettiv randomised UKPDS (Studju Prospettiv tad-Dijabete UK) stabilixxa l-benefiċċju fuq żmien twil tal-kontroll tal-glucose fid-demm fid-dijabete tat-tip 2. Analizi tar-riżultati għall-pazjenti li għandhom piż eċċessiv li ġew ikkurati b'metformin wara li d-dieta waħidha falliet uriet:

- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kwalunkwe kumplikazzjoni relatata mad-dijabete fil-grupp fuq metformin (29.8 każijiet/1,000 sena tal-pazjent) kontra d-dieta waħidha (43.3 każijiet/1,000 sena tal-pazjent), $p=0.0023$, u kontra l-gruppi b'sulphonylurea kombinata u monoterapija bl-insulina (40.1 każijiet/1,000 sena tal-pazjent), $p=0.0034$;
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' mortalità relatata mad-dijabete: metformin 7.5 każijiet/1,000 sena tal-pazjent, dieta waħidha 12.7 każijiet/1,000 sena tal-pazjent, $p=0.017$;

- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' mortalità: metformin 13.5 każijiet/1,000 sena tal-pazjent kontra dieta waħidha 20.6 każijiet/1,000 sena tal-pazjent ($p=0.011$), u kontra l-gruppi b'sulphonylurea kombinata u monoterapija bl-insulina 18.9 każijiet/1,000 sena tal-pazjent ($p=0.021$);
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' infart mijokardijaku: metformin 11-il każ/1,000 sena tal-pazjent, dieta waħidha 18-il każ/1,000 sena tal-pazjent ($p=0.01$).

Effikaċja klinika u sigurtà

Meta vildagliptin kien miżjud f'pazjenti li l-kontroll glicemiku tagħhom ma kienx sodisfaċenti minkejja kura b'monoterapija ta' metformin irriżulta li wara 6 xhur ta' kura kien hemm żieda statistikament sinifikanti fil-medja ta' tnaqqis ta' HbA_{1c} meta mqabbel mal-plaċebo (differenzi bejn il-gruppi ta' -0.7% sa' -1.1% għal vildagliptin 50 mg u 100 mg rispettivament). Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu tnaqqis fl-HbA_{1c} ta' $\geq 0.7\%$ mil-linja bażi kien oghla statistikament sinifikanti kemm fil-gruppi ta' vildagliptin ma' metformin (46% u 60%, rispettivament) kontra l-grupp ta' metformin mal-plaċebo (20%).

Waqf prova li damet għaddejja 24 ġimgha, vildagliptin (50 mg darbtejn kuljum) tqabbel ma' pioglitazone (30 mg darba kuljum) f'pazjenti kkontrollati b'mod mhux adegwat b'metformin (doża medja kuljum: 2020 mg). It-tnaqqisiet fil-medja mil-linja bażi fl-HbA_{1c} ta' 8.4% kienu ta' -0.9% meta vildagliptin kien miżjud ma' metformin u ta' -1.0% meta pioglitazone kien miżjud ma' metformin. Kienet osservata żieda medja ta' +1.9 kg fil-piż ta' pazjenti li kienu qed jingħataw pioglitazone miżjud ma' metformin meta' tqabbel ma' żieda ta' +0.3 kg f'dawk il-pazjenti li kienu qed jingħataw vildagliptin miżjud ma' metformin.

Waqf prova klinika li damet għaddejja sentejn, vildagliptin (50 mg darbtejn kuljum) tqabbel ma' glimepiride (sa 6 mg kuljum – doża medja fl-aħħar tas-sentejn: 4.6 mg) f'pazjenti kkurati b'metformin (doża medja kuljum: 1894 mg). Wara sena t-tnaqqisiet medji ta' HbA_{1c} kienu ta' -0.4% meta vildagliptin kien miżjud ma' metformin u ta' -0.5% meta glimepiride kien miżjud ma' metformin mil-linja bażi ta' HbA_{1c} ta' 7.3%. Il-bidla fil-piż b'vildagliptin kienet ta' -0.2 kg kontra +1.6 kg b'glimepiride. L-inċidenza ta' ipoglicemija kienet hafna anqas fil-grupp mogħti vildagliptin (1.7%) milli fil-grupp mogħti glimepiride (16.2%). Fl-endpoint ta' l-istudju (sentejn), l-HbA_{1c} kien jixbah il-valuri fil-linja bażi fiż-żewġ gruppi ta' kura u nżammu l-bidliet fil-piż u d-differenzi fl-ipoglicemija.

Waqf prova li damet għaddejja 52 ġimgha, vildagliptin (50 mg darbtejn kuljum) tqabbel ma' gliclazide (id-doża medja ta' kuljum: 229.5 mg) f'pazjenti kkontrollati mhux kif jixraq b'metformin (id-doża ta' metformin fil-linja bażi ta' 1928 mg kuljum). Wara sena, tnaqqisiet medji ta' HbA_{1c} kienu ta' -0.81% meta vildagliptin kien miżjud ma' metformin (linja bażi medja ta' HbA_{1c} ta' 8.4%) u ta' -0.85% meta gliclazide kien miżjud ma' metformin (linja bażi medja ta' HbA_{1c} ta' 8.5%); ma nstabx li kienu inferjuri b'mod statistiku (95% CI -0.11 – 0.20). Il-bidla fil-piż tal-ġisem b'vildagliptin kienet ta' +0.1 kg meta mqabbla maż-żieda fil-piż ta' +1.4 kg b'gliclazide.

Waqf prova li damet għaddejja 24 ġimgha saret evalwazzjoni tal-effikaċja ta' doża fissa ta' vildagliptin u metformin mogħtija flimkien (miżjuda gradwalment għal doża ta' 50 mg/500 mg darbtejn kuljum jew għal 50 mg/1000 mg darbtejn kuljum) fil-bidu tal-kura lil pazjenti naive għall-medicini. Doża ta' 50 mg/1000 mg vildagliptin/metformin darbtejn kuljum naqqset l-HbA_{1c} b'-1.82%, doża ta' 50 mg/500 mg vildagliptin/metformin darbtejn kuljum naqqset b'-1.61%, 1000 mg metformin darbtejn kuljum naqqset b'-1.36% u 50 mg vildagliptin darbtejn kuljum naqqset b'-1.09% mill-medja tal-linja bażi ta' HbA_{1c} ta' 8.6%. It-tnaqqis ta' HbA_{1c} osservat f'pazjenti b'linja bażi $\geq 10.0\%$ kien akbar.

Saret prova double-blind u każwali ta' 24 ġimgha bil-plaċebo bħala kontroll fuq 318-il pazjent sabiex tiġi evalwata l-effikaċja u s-sigurtà ta' vildagliptin (50 mg darbtejn kuljum) f'kombinazzjoni ma' metformin (≥ 1500 mg kuljum) u glimepiride (≥ 4 mg kuljum). Vildagliptin f'kombinazzjoni ma' metformin u glimepiride naqqas b'mod sinifikanti l-HbA_{1c} meta kkomparat ma' plaċebo. It-tnaqqis medju agġustat għall-plaċebo minn linja ta' riferiment medju għal HbA_{1c} ta' 8.8% kien ta' -0.76%.

Twettaq studju multicentriku, każwali u double-blind (VERIFY) li dam ħames snin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 biex jevalwa l-effett ta' terapija kombinata bikrija b'vildagliptin u metformin (N = 998) kontra monoterapija tal-bidu b'metformin skont l-istandard ta' kura segwita b'kombinazzjoni ta' vildagliptin (grupp ta' trattament sekwenzjali) (N = 1,003) f'pazjenti dijanjostikati kmieni b'dijabete tat-tip 2. Ir- reġim kombinat ta' vildagliptin 50 mg darbtejn kuljum flimkien ma' metformin irriżulta fi tnaqqis relattiv statistikament u klinikament sinifikanti fir-riskju relattiv għal “żmien sal-konferma tal-falliment tat-trattament tal-bidu (valur $HbA_{1c} \geq 7\%$) kontra monoterapija b'metformin fit-trattament ta' pazjenti li qatt ma ngħataw trattament qabel b'dijabete tat-tip 2 fil-perjodu tal-istudju ta' 5 snin (HR [95%CI]: 0.51 [0.45, 0.58]; $p < 0.001$). L-inċidenza tal-falliment tat-trattament tal-bidu (valur $HbA_{1c} \geq 7\%$) kienet ta' 429 (43.6%) pazjent fil-grupp tat-trattament kombinat u 614-il (62.1%) pazjent fil-grupp tat-trattament sekwenzjali.

Saret prova double-blind u każwali ta' 24 ġimgha bil-placebo bħala kontroll fuq 449 pazjent sabiex tiġi evalwata l-effikaċja u s-sigurtà ta' vildagliptin (50 mg darbtejn kuljum) f'kombinazzjoni ma' doża fissa ta' insulina bażilari jew mħallta minn qabel (doża medja ta' kuljum 41 unità), bl-użu fl-istess hin ta' metformin (N=276) jew mingħajr l-użu fl-istess hin ta' metformin (N=173). Vildagliptin f'kombinazzjoni mal-insulina nnaqqas b'mod sinifikanti l- HbA_{1c} meta mqabbel ma' placebo. Fil-popolazzjoni globali, it-tnaqqis medju aġġustat għal placebo minn linja ta' riferiment medju għal ta' 8.8% ta' HbA_{1c} kien ta' -0.72%. Fis-sottogruppi kurati b'insulina bi jew mingħajr metformin mogħti fl-istess hin it-tnaqqis medju aġġustat għal placebo f' HbA_{1c} kien ta' -0.63% u -0.84% rispettivament. L-inċidenza ta' ipoglicemija fil-popolazzjoni globali kienet ta' 8.4% u 7.2% fil-gruppi ta' vildagliptin u placebo, rispettivament. Pazjenti li kienu qed jiehdu vildagliptin ma esperjenzawx żieda fil-piż (+0.2 kg) waqt li dawk li kienu qed jirċievu placebo esperjenzaw tnaqqis fil-piż (-0.7 kg).

Fi studju ieħor ta' 24 ġimgha fuq pazjenti li għandhom dijabete avvanzata ta' tip 2 mhix adegwatament ikkontrollata bl-insulina (li taġixxi fuq perjodu qasir jew itwal, doża medja tal-insulina ta' 80 IU/jum) it-tnaqqis medju f' HbA_{1c} meta vildagliptin (50 mg darbtejn kuljum) kien miżjud mal-insulina kien statistikament oġġla b'mod sinifikanti mill-placebo u l-insulina (0.5% kontra 0.2%). L-inċidenza ta' ipoglicemija kienet aktar baxxa fil-grupp ta' vildagliptin milli fil-grupp tal-placebo (22.9% kontra 29.6%).

Ir-riskju kardjovaskulari

Saret meta-analiżi ta' episodji kardjovaskulari aġġudikati b'mod indipendenti u prospettiv minn 37 studju kliniku f'fażi III u IV b'monoterapija u terapija kkombinata li damu għaddejjin sa aktar minn sentejn (esponiment medju ta' 50 ġimgha għal vildagliptin u 49 weeks għas-sustanzi ta' paragun) li wriet li trattament b'vildagliptin ma kienx assoċjat ma' żieda fir-riskju kardjovaskulari mqabbel mal-komparaturi. L-*endpoint* kompost ta' avvenimenti kardjovaskulari avversi ewlenin (MACE - *major adverse cardiovascular events*) aġġudikati inkluz infart mijokardijaku akut, puplesija jew mewt kardjovaskulari kien simili għal vildagliptin kontra komparaturi attivi u tal-placebo kkombinati [il-proporzjon tar-riskju Mantel-Haenszel (M-H RR - *Mantel-Haenszel risk ratio*) ta' 0.82 (CI ta' 95% 0.61-1.11)]. MACE seħħew fi 83 minn 9,599 (0.86%) pazjent ittrattati b'vildagliptin u f'85 minn 7,102 (1.20%) pazjent ittrattati b'sustanza ta' paragun. Valutazzjoni ta' kull komponent individwali ta' MACE ma wriet l-ebda żieda fir-riskju (M-H RR simili). Avvenimenti ta' insuffiċjenza tal-qalb (HF - *heart failure*) ikkonfermata definiti bħala HF li tehtiegħ dħul l-isptar jew bidu ġdid ta' HF kienu rrappurtati f'41 (0.43%) pazjent ittrattati b'vildagliptin u 32 (0.45%) pazjent ittrattati b'sustanza ta' paragun b'M-H RR ta' 1.08 (CI ta' 95% 0.68-1.70).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'vildagliptin flimkien ma' metformin f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fid-dijabete mellitus tat-tip 2 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Assorbiment

Intweriet bioekwivalenza bejn Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord fi tlett qawwiet ta' doži (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg u 50 mg/1000 mg), kontra kombinazzjoni hielsa ta' pilloli ta' vildagliptin u metformin hydrochloride bid-doži li jikkorrispondu għalihom.

L-ikel ma jeffettwax il-grad u r-rata ta' assorbiment ta' vildagliptin minn Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord. Ir-rata u l-grad ta' assorbiment ta' metformin minn Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg kienu mnaqqs meta mogħtija ma' l-ikel bi tnaqqis fis- C_{max} b'26%, AUC b'7% u T_{max} ittardjat (2.0 sa 4.0 h).

Id-dikjarazzjonijiet li għejjin jirriflettu il-kwalitajiet farmakokinetiċi tas-sustanzi attivi f'Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord.

Vildagliptin

Assorbiment

Wara li jittiehed mill-ħalq fi stat ta' sawm, vildagliptin jiġi assorbit malajr bl-oġġla konċentrazzjonijiet fil-plażma jidhru wara 1.7 siegħat. L-ikel jittardja bi ftit il-ħin sabiex jintlaħqu l-oġġla konċentrazzjonijiet fil-plażma għal 2.5 siegħat, iżda ma jibdilx l-esponiment globali (AUC). L-ġħotja ta' vildagliptin ma' l-ikel irriżultat fi tnaqqis fis- C_{max} (19%) meta mqabbel ma' doži mogħtija fi stat sawmi. Madankollu d-daqs tal-bidla mhuwiex klinikament sinifikanti, għalhekk vildagliptin jista' jingħata ma' l-ikel jew waħdu. Il-biodisponibilità assoluta hija 85%.

Distribuzzjoni

Vildagliptin jorbot b'mod dgħajef mal-proteini tal-plażma (9.3%) u vildagliptin jinfirex b'mod ugwali bejn il-plażma u ċ-ċelluli ħomor tad-demm. Il-medja tal-volum tad-distribuzzjoni ta' vildagliptin fi stat-fiss wara li jingħata minn ġol-vina (V_{ss}) hija 71 litru, li jindika distribuzzjoni ekstrasvaskulari.

Bijotrasformazzjoni

Fil-bniedem il-metaboliżmu huwa l-mezz ewlieni li bih jitneħħa vildagliptin, li jgħodd 69% tad-doża. Il-metabolu ewlieni (LAY 151) mhuwiex attiv mill-lat farmakoloġiku u huwa l-prodott ta' l-idroliżi tal-parti *cyano*, li tgħodd 57% tad-doża, segwita mill-prodott ta' l-isdroliżi ta' l-*amide* (4% tad-doża). DPP-4 jikkontribwixxi parzjalment għall-isdroliżi ta' vildagliptin ibbażat minn studju *in vivo* bl-użu ta' firien li ma kellhomx DPP-4. Vildagliptin ma jiġix metabolizzat mill-enzimi CYP 450 b'ammont li jista' jiġi kwantifikat, u b'hekk it-tneħħija metabolika ta' vildagliptin mhux mistennija li tiġi effettwata meta tingħata ma' mediċini oħrajn li huma impedituri u/jew indutturi tas-CYP 450. Studji *in vitro* wrew li vildagliptin ma jimpedixx/jinduċix l-enzimi CYP 450. Għalhekk, vildagliptin x'aktarx li ma jeffettwax it-tneħħija metabolika ta' dawn il-medikamenti li jingħataw flimkien li huma metabolizzati permezz ta' CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 jew CYP 3A4/5.

Eliminazzjoni

Wara li ngħata vildagliptin [^{14}C] mill-ħalq, madwar 85% tad-doża tneħħiet fl-awrina u 15% tad-doża instabet fl-ippurgar. L-eskrezzjoni renali ta' vildagliptin mhux mibdul kienet tgħodd għal 23% tad-doża wara li ngħata mill-ħalq. Wara l-ġħotja minn ġol-vina lill-individwi b'saħħithom, it-tneħħija totali ta' vildagliptin mill-plażma u mill-kliewi huma 41 u 13 l/h, rispettivament. Il-medja tal-*half-life* ta' l-eliminazzjoni wara l-ġħotja minn ġol-vina hija madwar 2 siegħat. Il-*half-life* ta' l-eliminazzjoni wara li jingħata mill-ħalq hija madwar 3 siegħat.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Is- C_{max} għal vildagliptin u l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma kontra l-ħin (AUC) żdiedu b'mod li kien kważi proporzjonali mad-doża fuq il-medda terapewtika.

Karatteristiċi fil-pazjenti

Sess: Ma dehrux differenzi klinikament rilevanti bejn il-farmakokinetika ta' vildagliptin fl-irġiel u n-

nisa b'saħħithom f'medda wiesa' ta' etajiet u indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI). L-impediment ta' DPP-4 minn vildagliptin mhux effettwat miss-sess.

Età: F'individwi b'saħħithom anzjani (≥ 70 sena), l-esponiment globali ta' vildagliptin (100 mg darba kuljum) żdied b'32%, b'żieda ta' 18% fl-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom żgħażaġħ (18-40 sena). Madankollu, dawn il-bidliet mhumiex meqjusa klinikament rilevanti. L-impediment ta' DPP-4 minn vildagliptin mhux effettwat mill-età.

Indeboliment tal-fwied: F'individwi b'indeboliment epatiku ħafif, moderat jew sever (Child-Pugh A-C) ma kienx hemm bidliet klinikament sinifikanti (massimu ~30%) fl-esponiment għal vildagliptin.

Indeboliment renali: F'individwi b'indeboliment renali ħafif, moderat, jew sever, l-esponiment sistemiku għal vildagliptin żdiedet (C_{max} 8-66%, AUC 32-134%) u t-tneħħija totali mill-ġisem tnaqqset meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni renali normali.

Grupp etniku: Dejta limitata tindika li r-razza mgħandhiex influwenza maġġuri fuq il-farmakokinetika ta' vildagliptin.

Metformin

Assorbiment

Wara doża metformin li tittiehed mill-ħalq, il-konċentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max}) tintlaħaq wara madwar 2.5 h. Il-biodisponibilità assoluta ta' pillola metformin ta' 500 mg hija madwar 50-60% f'individwi b'saħħithom. Wara doża li tittiehed mill-ħalq, il-frazzjoni li ma tiġix assorbita irkuprata mill-ippurgar kienet 20-30%.

Wara li jingħata mill-ħalq, l-assorbiment ta' metformin jiġi saturat u mhux komplet. Huwa assumat li l-farmakokinetika ta' l-assorbiment ta' metformin mhix linjari. Bid-doži ta' metformin tas-soltu u skedi ta' dożaġġi, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat-fiss jintlaħqu fi żmien 24-48 h u huma b'mod ġenerali anqas minn 1 µg/ml. Fi provi kliniċi bil-kontroll, l-ogħla livelli ta' metformin fil-plażma (C_{max}) ma qabżux 4 µg/ml, anki bl-ogħla doži.

L-ikel jittardja bi ftit u jnaqqas il-grad ta' assorbiment ta' metformin. Wara li tingħata doża ta' 850 mg, l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma kienet 40% aktar baxxa, AUC kien imnaqqas b'25% u l-ħin sabiex inkisbet l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma ittawlet b'35 minuta. Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tnaqqis mhux magħrufa.

Distribuzzjoni

L-ammont li jorbot mal-proteini fil-plażma huwa ftit li xejn. Metformin jinqasam fl-eritrociti. Il-medja tal-volum tad-distribuzzjoni (V_d) kella medda ta' bejn 63-276 litru.

Bijotrasformazzjoni

Metformin jitneħħa mingħajr ma jiġi mibdul fl-awrina. Ma ġewx identifikati metaboliti fil-bnedmin.

Eliminazzjoni

Metformin jiġi eliminat permezz ta' tneħħija renali. It-tneħħija renali ta' metformin hija > 400 ml/min, li jindika li metformin jiġi eliminat permezz ta' filtrazzjoni mill-glomeruli u skrezzjoni mit-tubi. Wara doża mill-ħalq, il-half-life ta' l-eliminazzjoni apparenti fl-aħħar tkun madwar 6.5 h. Meta l-funzjoni renali tkun indebolita, it-tneħħija renali titnaqqas b'mod proporzjonali ma' dak tal-krejinina u għalhekk il-half-life ta' l-eliminazzjoni jitwal, u dan iwassal għal żieda fil-livelli ta' metformin fil-plażma.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji f'annimali li damu sa' 13-il ġimgħa saru bis-sustanzi kombinati f'vildagliptin/metformin hydrochloride. Ma nstabux tossiċitajiet godda assoċjati mal-kombinazzjoni. Id-dejta li ġejja huma sejbiet li nkisbu minn studji li saru b'vildagliptin jew metformin waħidhom.

Vildagliptin

Ittardjar fil-konduzzjoni ta' impulsi fil-qalb deheru fi klieb b'doża mingħajr effett ta' 15 mg/kg (7-darbiet l-esponiment fil-bniedem ibbażat fuq C_{max}).

Akkumulu ta' makrofagi alvejolari fil-pulmun deheru fil-firien u ġrieden. Id-doża mingħajr effett fil-firien kienet 25 mg/kg (5-darbiet l-esponiment fil-bniedem ibbażat fuq l-AUC) u fil-ġrieden 750 mg/kg (142-darbiet l-esponiment fil-bniedem).

Sintomi gastro-intestinali, l-aktar ippurjar artab, ippurjar mukuż, dijarea u, b'doži oġhla, demm fl-ippurjar deheru fil-klieb. Livell mingħajr effett ma ġiex stabbilit.

Vildagliptin ma kienx mutageniku f'testijiet konvenzjonali *in vitro* u *in vivo* għall-ġenotossicità.

Studju dwar il-fertilità u żvilupp bikri fil-firien ma wera l-ebda evidenza ta' tixkil fil-fertilità, ħila riproduttiva jew żvilupp bikri ta' l-embriju minnhabba vildagliptin. Tossicità fl-embriju u l-fetu kienet evalwata fil-firien u l-fniek. Żieda fl-inċidenza ta' kustilji imbewqa deheru fil-firien b'assoċjazzjoni ma' tnaqqis fil-parametri tal-piż tal-ġisem ta' l-omm, b'doża mingħajr effett ta' 75 mg/kg (10-il darba l-esponiment fil-bniedem). Fil-fniek, tnaqqis fil-piż tal-fetu u bidliet fl-iskeletu li jindikaw ittardjar fl-iżvilupp deheru biss meta kien hemm tossicità severa fl-omm, b'doża mingħajr effett ta' 50 mg/kg (9-darbiet l-esponiment fil-bniedem). Studju ta' l-iżvilupp qabel u wara t-twelid sar fil-firien. Is-sejbiet deheru biss b'assoċjazzjoni ma' tossicità fl-omm b' ≥ 150 mg/kg u kienu jinkludu tnaqqis mumentanju fil-piż tal-ġisem u tnaqqis fl-attività motriċi fil-ġenerazzjoni F1.

Studju dwar il-kanċerogenicità li dam sentejn sar fil-firien b'doži mill-halq sa' 900 mg/kg (madwar 200 darba l-esponiment fil-bniedem bl-oġhla doża rakkomandata). Ma deheru żiediet fl-inċidenzi ta' tumuri li ġejjin minn vildagliptin. Studju iehor dwar il-kanċerogenicità li dam sentejn sar fil-ġrieden b'doži mill-halq sa' 1000 mg/kg. Żieda fl-adenokanċeromi tal-mammarji u *haemangiosarcomas* deheru b'doża mingħajr effett ta' 500 mg/kg (59 darba l-esponiment fil-bniedem) u 100 mg/kg (16-il darba l-esponiment fil-bniedem), rispettivament. Iż-żieda fl-inċidenza ta' dawn it-tumuri fil-ġriedem mhijiex meqjusa li tirrapreżenta riskju sinifikanti għall-bnedmin ibbażat minn-nuqqas ta' ġenotossicità ta' vildagliptin u l-metabolu ewlieni tiegħu, id-dehra tat-tumuri fi speċi waħda biss, u il-proporzjonijiet sistemiċi għoljin li bihom deheru dawn it-tumuri.

Fi studju tossikologiku ta' 13-il ġimgħa f'xadini cynomolgus, feriti fil-ġilda kienu reġistrati b'doži ta' ≥ 5 mg/kg/jum. Dawn kienu lokalizzati b'mod konsistenti fit-truf (idejn, saqajn, widnejn u denb). B' 5 mg/kg/jum (kważi ekwivalenti għall-esponiment AUC fil-bniedem b'doża ta' 100 mg), deheru biss nfatet. Dawn għaddew avolja l-kura kompliet u ma kienux assoċjati ma' anormalitajiet istopatoloġiċi. Ġilda li tinqala, ġilda li titqaxxar, qxur u selhiet fid-denb flimkien ma' bidliet istopatoloġiċi korrelatanti kienu nnutati b'doži ≥ 20 mg/kg/jum (madwar 3 darbiet l-esponiment ta' l-AUC fil-bniedem b'doża ta' 100 mg). Feriti nekrotiċi tad-denb deheru b' ≥ 80 mg/kg/jum. Il-feriti fil-ġilda ma għaddewx fix-xadini ikkurati b'160 mg/kg/jum waqt perijodu ta' rkupru li dam 4-ġimgħat.

Metformin

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose ta' sostitut baxx
Microcrystalline cellulose
Magnesium stearate

Kisja tar-rita

Hypromellose 2910
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide yellow (E172)
Macrogol 6000
Talc

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja ta' Aluminium/Aluminium. Daqsijiet tal-pakkett ta' 30, 60 jew 180 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1611/001-006

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 ta' Marzu 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

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

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,Utrecht,3526 KV,
In-Netherlands

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal

informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 50 mg vildagliptin u 850 mg metformin hydrochloride (jikkorrispondi għal 660 mg metformin).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita

180 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50mg/850mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (Tliet kartuni ta' ġewwa bħal dawn se jiġu ppakkjati f'kartuna waħda ta' barra ta' 180 Pillola)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 50 mg vildagliptin u 850 mg metformin hydrochloride (jikkorrispondi għal 660 mg metformin).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Komponent tal-kartuna b'ħafna pakketti. Kartuna individwali ma tistax tinbiegħ separatament

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50mg/1000mg pilloli miksija b'rita
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 50 mg vildagliptin u 1000 mg metformin hydrochloride (jikkorrispondi għal 780 mg metformin).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita

180 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50mg/1000mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (Tliet kartuni ta' ġewwa bhal dawn se jiġu ppakkjati f'kartuna wahda ta' barra ta' 180 Pillola)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 50 mg vildagliptin u 1000 mg metformin hydrochloride (jikkorrispondi għal 780 mg metformin).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Komponent tal-kartuna b'ħafna pakketti. Kartuna individwali ma tistax tinbiegħ separatament

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita
vildagliptin/metformin hydrochloride

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord
3. Kif għandek tiehu Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Vildagliptin/ Metformin hydrochloride Accord u għalxiex jintuza

Is-sustanzi attivi ta' Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord, vildagliptin u metformin hydrochloride, jagħmlu parti minn grupp ta' medicini li jissejġu "antidijabetiċi orali".

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord jintuza għall-kura ta' pazjenti adulti bid-dijabete tat-tip 2. Din it-tip ta' dijabete hija magħrufa wkoll bħala dijabete mellitus li ma tiddependix fuq l-insulina. Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord jintuza meta d-dijabete ma tkunx tista' tiġi kkontrollata bid-dieta u l-eżerċizzju waħedhom u/jew b' medicini oħra użati għall-kura tad-dijabete (insulina jew sulphonylureas).

Id-dijabete tat-tip 2 tiżviluppa jekk il-ġisem ma jagħmilx biżżejjed insulina jew jekk l-insulina li jagħmel il-ġisem ma jaħdimx tajjeb kif suppost. Tista' tiżviluppa wkoll jekk il-ġisem jagħmel wisq glucagon.

Kemm l-insulina kif ukoll il-glucagon jiġu magħmula fil-frixa. L-insulina tgħin biex tbaxxi l-livell taz-zokkor fid-demm, l-aktar wara l-ikket. Il-glucagon jistimola lill-fwied sabiex jibda jagħmel iz-zokkor, u b'hekk jikkawża żieda fil-livell taz-zokkor fid-demm.

Kif jaħdem Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord Iż-żewġ sustanzi attivi, vildagliptin u metformin, jgħinu sabiex jikkontrolla l-livell taz-zokkor fid-demm. Is-sustanza vildagliptin taħdem billi iġġiegħel lill-frixa sabiex tagħmel aktar insulina u anqas glucagon. Is-sustanza metformin taħdem billi tgħin lill-ġisem jgħamel użu aħjar mill-insulina. Din il-medicina għet ippruvata li tnaqqas il-livell taz-zokkor fid-demm, li jista' jgħin biex jiġi evitati kumplikazzjonijiet ikkawżati mid-dijabete tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

- **Tihux Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord** jekk inti allergiku għal vildagliptin, metformin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Jekk taħseb li tista' tkun allergiku/a għal kwalunkwe wieħed minn dawn, tkellem mat-tabib tiegħek qabel

- tiehu Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord.
- jekk għandek dijabete mhux ikkontrollata, b'perezempju, iperglicemija severa (glucose għoli fid-demm), dardir, rimettar, dijarea, telf mgħaġġel fil-piż, aċidożi lattika (ara "Riskju ta' aċidożi lattika" hawn taht) jew ketoaċidożi. Ketoaċidożi hija kundizzjoni fejn sustanzi msejha 'korpi ta' ketoni' jakkumulaw fid-demm u jistgħu jwasslu għal prekoma diabetika. Sintomi jinkludu wġiġh fl-istonku, tehid ta' nifs mgħaġġel u fil-fond, ngħas jew in-nifs tiegħek jiżviluppa riha ta' frott mhux tas-soltu.
 - jekk ftit żmien ilu kellek attack tal-qalb jew jekk kellek insuffiċjenza tal-qalb jew problemi serji biċ-ċirkolazzjoni tad-demm jew tbatija biex tiehu n-nifs li jista' jkun sinjal ta' problemi tal-qalb.
 - jekk għandek funzjoni tal-kliewi imnaqqsa b'mod sever.
 - jekk għandek infezzjoni severa jew deidratat b'mod serju (tlift hafna ilma minn ġismek).
 - jekk ser ikollok kuntrast bir-raġġi-x (tip speċifiku ta' x-rays li jinvolvi kimika ta' kulur li tingħata b'injezzjoni). Jekk jogħġbok ara wkoll l-informazzjoni fuq dan fis-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet".
 - jekk għandek problemi tal-fwied.
 - jekk tixrob hafna alkohol (kemm jekk kuljum kif ukoll darba kultant).
 - jekk qed tredda' (ara wkoll "Tqala u treddiġh").

Twissijiet u prekawzjonijiet

Riskju ta' aċidożi lattika

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord jista' jikkawża effett sekondarju rari hafna, iżda serju hafna li jissejjaħ aċidożi lattika, b'mod partikulari jekk il-kliewi tiegħek ma jkunux qed jaħdmu sew. Ir-riskju li wiehed jiżviluppa aċidożi lattika jiżdied ukoll b'dijabete mhux ikkontrollata, infezzjonijiet serji, sawm fit-tul jew konsum ta' alkohol, deidratazzjoni (ara aktar informazzjoni hawn taht), problemi fil-fwied u kwalunkwe kundizzjonijiet mediċi li fihom xi parti tal-ġisem jkollha provvista ta' ossiġnu mnaqqsa (bħal mard tal-qalb sever u akut).

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, kellek lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

Waqf it-tehid ta' Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord għal żmien qasir jekk għandek kundizzjoni li tista' tkun assoċjata ma' deidratazzjoni (telf sinifikanti ta' fluwidi tal-ġisem) bħal rimettar sever, dijarea, deni, esponiment għal shana jew jekk tixrob inqas fluwidu min-normal. Kellek lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

Waqf it-tehid ta' Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord u kkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament jekk ikollok xi whud mis-sintomi ta' aċidożi lattika, għax din il-kundizzjoni tista' twassal għal koma.

Sintomi ta' aċidożi lattika jinkludu:

- rimettar
- uġiġh fl-istonku (uġiġh addominali)
- bugħawwieġ fil-muskoli
- sensazzjoni ġenerali li ma tiflaħx flimkien ma' gheja severa
- diffikultà biex tiehu n-nifs
- temperatura tal-ġisem u taħbit tal-qalb imnaqqsa

Aċidożi lattika hija emergenza medika u għandha tiġi ttrattata fi sptar.

Kellek lit-tabib tiegħek fil-pront għal aktar istruzzjonijiet jekk:

- Inti magħruf li tbat minn mard li jintiret ġenetikament li jaffettwa l-mitokondriju (il-komponenti li jipproduċu l-enerġija fiċ-ċelluli) bħas-sindrome ta' MELAS (Enċefalopatija tal-Mitokondriju, mijopatija, Aċidożi lattika u Episodji li jixbhu l-puplesija) jew Dijabete li tintiret mill-omm u nuqqas ta' smiġh (MIDD).
- Ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi wara li tibda tiehu metformin: puplesija, tnaqqis fil-kapaċitajiet konjittivi, diffikultà bil-movimenti tal-ġisem, sintomi li jindikaw ħsara fin-nervituri (eż. uġiġh jew telf ta' sensazzjoni), emigranja u nuqqas ta' smiġh.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord mhux sostitut għall-insulina. Għalhekk, m'għandekx tirċievi Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord għall-kura ta' dijabete ta' tip 1.

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew l-infermier tiegħek qabel tiegħu Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord jekk għandek jew kellek marda tal-frixa.

Kellem lit-tabib, l-ispizjar, jew l-infermier tiegħek qabel tiegħu Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord jekk qed tiegħu medicina ta' kontra d-dijabete magħrufa bħala sulphonylurea. It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid inaqqas id-doża tiegħek ta' sulphonyurea meta jittiehed flimkien ma' Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord sabiex jiġi evitat livell baxx ta' glukosju fid-demm (ipoglicemija).

Jekk xi darba ħadt vildagliptin iżda kellek twaqqfu minhabba mard tal-fwied, m'għandekx terġa' tiegħu din il-medicina.

Feriti fil-ġilda tad-dijabete huma kumplikazzjoni komuni tad-dijabete. Int konsiljat li ssegwi r-rakkomandazzjonijiet għall-kura tal-ġilda u s-saqajn li jingħatawlek mit-tabib jew infermier tiegħek. Int konsiljat ukoll li toqgħod attent b'mod partikolari għal xi nfatet jew ulċeri li jistgħu joħorġu waqt li tkun qed tiegħu Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord. Jekk dawn isegħu, għandek tikkonsulta mat-tabib tiegħek minnufih.

Jekk għandek bżonn kirurġija magħguri għandek tieqaf tiegħu Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord matul u għal xi żmien wara l-proċedura. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda it-trattament tiegħek Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord mill-ġdid.

Test sabiex tiġi stabbilita l-funzjoni tal-fwied tiegħek se ssir qabel ma tibda l-kura b'Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord, f'intervalli ta' tlett xhur fl-ewwel sena u darba kulltant minn hemm 'l quddiem. Dan isir sabiex sinjali ta' żieda fil-livelli ta' l-enzimi tal-fwied jintebħu bihom kmieni kemm jista' jkun.

Waqt it-trattament b'Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord, it-tabib tiegħek se jiċċekkja l-funzjoni tal-kliwi tiegħek mill-inqas darba fis-sena jew aktar ta' spiss jekk inti anzjan/a u/jew jekk għandek funzjoni tal-kliwi li qed tmur għall-agħar.

It-tabib tiegħek ser jittestja d-demm u l-awrina għaz-zokkor b'mod regolari.

Tfal u adolexxenti

L-użu ta' Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord fi tfal u adolexxenti ta' età ta' sa 18-il sena mhux rakkomandat.

Mediċini oħra u Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Jekk għandek bżonn tiegħu injezzjoni ta' mezz ta' kuntrast li fih il-jodju fid-demm tiegħek, pereżempju f'kuntast ta' X-ray jew skan, inti trid tieqaf tiegħu Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord qabel jew fil-hin tal-injezzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda t-trattament tiegħek b'Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord mill-ġdid.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra. Jista' jkollok bżonn testijiet tal-glucose fid-demm u tal-funzjoni tal-kliwi aktar ta' spiss, jew it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-dożaġġ ta' Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord. Huwa importanti ħafna li wiehed isemmi dan li ġej:

- glukokortikoidi li b'mod ġenerali jintużaw għall-kura ta' l-infjammazzjoni
- agonisti beta-2 li b'mod ġenerali jintużaw għall-kura ta' disturbi respiratorji
- mediċini oħrajn li jintużaw għall-kura tad-dijabete
- mediċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina (diuretiċi)
- mediċini użati biex jitrattaw l-uġiġh u l-infjammazzjoni (NSAID u inibituri ta' COX-2, bħal ibuprofen u celecoxib)

- ċerti mediċini għat-trattament ta' pressjoni għolja (impedituri ACE u antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II)
- ċerti mediċini li jaffettwaw it-tirojde
- ċerti mediċini li jaffettwaw is-sistema nervuża
- ċerti mediċini użati biex jittrattaw l-angina (eż. ranolazine)
- ċerti mediċini użati biex jittrattaw infezzjoni bl-HIV (eż. dolutegravir)
- ċerti mediċini użati biex jittrattaw tip speċifiku ta' kanċer tat-tirojde (kanċer tat-tirojde medullari) (eż. vandetanib)
- ċerti mediċini użati biex jittrattaw ħruq tal-istonku u ulċeri peptiċi (eż. cimetidine)

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord ma' alkohol

Evita konsum eċċessiv ta' alkohol meta tkun qed tiegħu Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord peress li dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika (jekk jogħġbok ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Tqala u treddigh

- jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek dwar ir-riskju li jista' jkun hemm jekk tiegħu Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord waqt it-tqala.
- Tużax Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord jekk tqila jew qed tredda' (ara wkoll "Tihux Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord").

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiegħu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thossok sturdut meta tkun qed tiegħu Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord, mgħandekx issuq jew tuża l-ebda għodda jew magni.

3. Kif għandek tiegħu Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

L-ammont ta' Vildagliptin/ Metformin hydrochloride Accord li għandhom jieħdu n-nies tvarja skont il-kundizzjoni tagħhom. It-tabib tiegħek se jjer jgħidlek eżattament id-doża ta' Vildagliptin/ Metformin hydrochloride Accord li għandek tiegħu.

Dejjem għandek tiegħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija pillola wahda miksija b'rita ta' 50 mg/850 mg jew ta' 50 mg/1000 mg meħuda darbtejn kuljum.

Jekk għandek funzjoni tal-kliewi mnaqqa, it-tabib tiegħek jista' jordnalek doża aktar baxxa. Jekk qed tiegħu mediċina kontra d-dijabete magħrufa bħala sulphonylurea t-tabib tiegħek jista' jordnalek doża aktar baxxa ukoll.

It-tabib tiegħek jista' jordnalek din il-mediċina waħedha jew flimkien ma' ċerti mediċini oħra li jibaxxu l-livell ta' zokkor fid-demm tiegħek.

Meta u kif għandek tiegħu Vildagliptin/ Metformin hydrochloride Accord Ibla' l-pilloli ma' tazza ilma sħiha

- Hu pillola wahda filgħodu u l-oħra filgħaxija ma' l-ikel jew eżatt wara l-ikel. Meta tiegħu l-pillola eżattament wara l-ikel tnaqqas ir-riskju li jkollok taqlib ta' stonku

Kompli segwi kwalunkwe parir dwar id-dieta li t-tabib tiegħek tak. B'mod partikolari, jekk qed issegwi dieta ta' kontroll tal-piż għad-dijabete, kompli b'din waqt li qed tiegħu Vildagliptin/ Metformin hydrochloride Accord.

Jekk tiehu Vildagliptin/ Metformin hydrochloride Accord aktar milli suppost

Jekk tiehu wisq pilloli Vildagliptin/ Metformin hydrochloride Accord, jew jekk xi hadd ieħor jieħu l-pilloli tiegħek, **kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek mill-ewwel**. Jista' jkun hemm bżonn ta' attenzjoni medika. Jekk ikollok tmur għand tabib jew l-isptar, hu l-pakkett u dan il-fuljett miegħek.

Jekk tinsa tiehu Vildagliptin/ Metformin hydrochloride Accord

Jekk tinsa tiehu pillola, ħudha ma' l-ikla li jkun imissek sakemm ma tkunx wasalt sabiex tiehu oħra xorta waħda. M'għandekx tiehu doża doppja (żewġ pilloli f'daqqa) biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tiegħaf tiehu Vildagliptin/ Metformin hydrochloride Accord Komplu hu din il-mediċina sakemm jgħidlek it-tabib halli b'hekk tkun tista' tibqa' tikkontrolla -livell ta' zokkor fid-demm tiegħek. Tiqafx tiehu Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tghamel hekk. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kemm għandek iddum tiehu din il-mediċina, kellem lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għandek **tiegħaf tiehu Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord u tara t-tabib tiegħek mill-ewwel** jekk thoss kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji:

- **Aċidożi lattika** (rari ħafna: tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10-000): Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord jista' jikkawża effett sekondarju rari ħafna, iżda serju ħafna li jissejjaħ aċidożi lattika (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Jekk jiġri dan, inti trid **tiegħaf tiehu Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord u tikkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament**, għax aċidożi lattika tista' twassal għal koma.
- **Angjoedema** (rari: tista' taffettwa sa persuna waħda f'kull 1,000): Sintomi jinkludu wiċċ, ilsien jew griżem minfuħin, tbatija biex tibla', tbatija biex tiehu n-nifs, raxx jew ħorriqja li joħorġu f'daqqa waħda, li tista' tindika reazzjoni msejjaħ "angjoedema".
- **Mard tal-fwied (epatite)** (mhux komuni: jista' jaffettwa sa persuna waħda minn 100): Sintomi jinkludu ġilda u għajnejn sofor, tqalligh, telf ta' l-aptit jew awrina skura, li jista' jindika mard tal-fwied (epatite).
- **Infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite)** (mhux komuni: jista' jaffettwa sa persuna waħda minn 100): Sintomi jinkludu uġiġh sever u persistenti fl-addome (iż-żona tal-istonku), li jista' jilhaq lil dahrek, kif ukoll dardir u rimettar.

Effetti sekondarji oħrajn

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekondarji li ġejjin meta kienu qed jieħdu Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord:

- **Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): uġiġh fil-grizmejn, imnieher inixxi, deni, raxx bil-hakk, għaraq eċċessiv, uġiġh fil-ġogi, sturdament, uġiġh ta' ras, tregħid li ma jkunx jista' jiġi kkontrollat, konstipazzjoni, nawsja (thossok ma tiflahx), rimettar, dijarea, gass, ħruq fl-istonku, uġiġh fl-istonku u madwaru (uġiġh addominali).
- **Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100): għeja, dgħjufija, toġhma ta' metall, glucose fid-demm baxx, nuqqas ta' aptit, idejn, għekiesi jew saqajn minfuħin (edema), tkexkix ta' bard, infjammazzjoni tal-frixa, uġiġh fil-muskoli.
- **Rari ħafna** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000): sinjali ta' livell għoli ta' aċidu lattiku fid-demm (magħruf bħala aċidożi lattika) bhal theddil jew sturdament, dardir qawwi jew rimettar, uġiġh addominali, qalb thabbat irregolari jew profonda, tiehu n-nifs bil-għagħga; ħmura tal-ġilda, hakk; tnaqqis fil-livelli ta' vitamina B12 (pallidità, għeja, sintomi mentali bhal konfużjoni jew disturbi tal-memorja).

Minn mindu dan il-prodott iddahhal fis-suq, kienu rappurtati wkoll l-effetti sekondarji li ġejjin:

- Frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tiġi stabbilita mid-dejta disponibbli): tqaxxir lokalizzat tal-ġilda jew infafet, infjammazzjoni vaskolari (vaskulite) li tista' tirriżulta f'raxx tal-ġilda jew tikek ippuntati, ċatti, ħomor u tondi taht wiċċ il-ġilda jew tbengil.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara "EXP/JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Dan m'għandux bżonn hażna speċjali.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Vildagliptin/ Metformin hydrochloride Accord

- Is-sustanzi attivi huma vildagliptin u metformin hydrochloride.
- Kull pillola miksija b'rita ta' Vildagliptin/ Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg fiha 50 mg vildagliptin u 850 mg metformin hydrochloride (li jikkorrispondu għal 660 mg ta' metformin).
- Kull pillola miksija b'rita ta' Vildagliptin/ Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg fiha 50 mg vildagliptin u 1000 mg metformin hydrochloride (li jikkorrispondu għal 780 mg ta' metformin).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
- Qalba tal-pillola: Hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose ta' sostitut baxx, microcrystalline cellulose, magnesium stearate
- Kisja tar-rita: Hypromellose, titanium dioxide (E171), iron oxide yellow (E172), macrogol, talc

Kif jidher Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord u l-kontenut tal-pakkett

Vildagliptin/ Metformin hydrochloride Accord 50mg/850mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita safra, ta' għamla ovali, bikonvessa, imnaqqa b'"GG2" fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra. Id-daqs tal-pillola huwa ta' madwar 20.15 x 8.00 mm.

Vildagliptin/ Metformin hydrochloride Accord 50mg/1000mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita safra skura, ta' għamla ovali, bikonvessa, imnaqqa b'"GG3" fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra. Id-daqs tal-pillola huwa ta' madwar 21.11 x 8.38 mm.

Vildagliptin/ Metformin hydrochloride Accord jiġi f'folji ta' aluminium/aluminium ta' 30, 60 jew 180 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, Utrecht, 3526 KV,
In-Netherlands

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.