

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vildagliptin/metforminijev klorid Accord 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vildagliptin/metforminijev klorid Accord 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vildagliptin/metforminijev klorid Accord 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 850 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 660 mg metformina).

Vildagliptin/metforminijev klorid Accord 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 780 mg metformina).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Vildagliptin/metforminijev klorid Accord 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Rumena ovalna bikonveksna filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako »GG2« na eni strani in brez oznake na drugi strani. Velikost tablete je približno 20,15 x 8,00 mm.

Vildagliptin/metforminijev klorid Accord 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

Temnorumena ovalna bikonveksna filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako »GG3« na eni strani in brez oznake na drugi strani. Velikost tablete je približno 21,11 x 8,38 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord je indicirano kot dodatek dieti in telesni dejavnosti za izboljšanje urejenosti glikemije pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2:

- pri bolnikih, pri katerih bolezen ni ustrezno urejena samo z metforminijevim kloridom,
- pri bolnikih, ki že prejemajo zdravljenje z vildagliptinom in metforminijevim kloridom v obliki ločenih tablet,
- v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, kar vključuje insulin, kadar te ne zagotavljajo zadostne urejenosti glikemije (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1 za razpoložljive podatke o različnih kombinacijah).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli z normalnim delovanjem ledvic ($GFR \geq 90$ ml/min)

Odmerek zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord za preprečevanje hiperglikemije je treba določiti vsakemu posameznemu bolniku glede na njegovo trenutno shemo zdravljenja in njeno učinkovitost ter glede na bolnikovo prenašanje zdravljenja, pri tem pa se ne sme preseči najvišjega

priporočenega dnevnega odmerka vildagliptina 100 mg. Zdravljenje z zdravilom Vildagliptin/metforminijev klorid Accord je mogoče začeti z uporabo tablet bodisi jakosti 50 mg/850 mg ali 50 mg/1000 mg dvakrat dnevno in sicer eno tableto zjutraj, drugo pa zvečer.

- Za bolnike, pri katerih sladkorna bolezen ni ustrezno urejena samo z metforminom v največjem odmerku, ki ga še prenašajo: Z začetnim odmerkom zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord naj bolnik prejme po 50 mg vildagliptina dvakrat na dan (kar pomeni celotni dnevni odmerek 100 mg vildagliptina) in tolikšen odmerek metformina, kot ga je prejemal do tedaj.
- Za bolnike, ki prehajajo s sočasne uporabe vildagliptina in metformina v obliki ločenih tablet: zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord naj jemljejo v odmerku, ki ustreza dotedanjima odmerkoma vildagliptina in metformina.
- Za bolnike, pri katerih sladkorna bolezen ni ustrezno urejena z dvojno kombinacijo metformina in sulfoniluree: Z odmerkom zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord naj bolnik prejme po 50 mg vildagliptina dvakrat na dan (kar pomeni celotni dnevni odmerek 100 mg vildagliptina) in približno tolikšen odmerek metformina, kot ga je prejemal do tedaj. Kadar bolnik jemlje zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord v kombinaciji s sulfonilureo, je treba razmisliti o nižjem odmerku sulfoniluree, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo.
- Za bolnike, pri katerih sladkorna bolezen ni ustrezno urejena z dvojno kombinacijo insulina in najvišjega odmerka metformina, ki ga bolnik še prenaša: Z odmerkom zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord naj bolnik prejme po 50 mg vildagliptina dvakrat na dan (kar pomeni celotni dnevni odmerek 100 mg vildagliptina) in približno tolikšen odmerek metformina, kot ga je prejemal do tedaj.

Varnost in učinkovitost vildagliptina v trojni kombinaciji peroralnih zdravil s tiazolidindionom nista bili dokazani.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (≥ 65 let)

Metformin se izloča preko ledvic, pri starejših bolnikih pa je delovanje ledvic pogosto zmanjšano, zato je treba starejšim bolnikom, ki jemljejo zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord, redno pregledovati delovanje ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo metformin, nato pa vsaj enkrat letno. Pri bolnikih s povečanim tveganjem dodatnega napredovanja okvare ledvic in pri starejših je treba delovanje ledvic oceniti pogosteje, na primer vsake 3 do 6 mesecev.

Najbolje je, da se največji dnevni odmerek metformina razdeli v 2 do 3 dnevne odmerke. Pri bolnikih z GFR < 60 ml/min je treba pred uvedbo metformina pregledati dejavnike, ki lahko povečajo tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).

Če ni na voljo ustrezna jakost zdravil Vildagliptin/metforminijev klorid Accord, je treba namesto fiksne kombinacije uporabiti posamične monokomponente.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Največji dnevni odmerek je 3.000 mg. Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka.	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
45-59	Največji dnevni odmerek je 2.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	Najvišji dnevni odmerek je 50 mg.
30-44	Največji dnevni odmerek je 1.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	
<30	Metformin je kontraindiciran.	

Okvara jeter

Zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord ne smejo uporabljati bolniki z okvaro jeter, vključno z bolniki, ki imajo pred zdravljenjem vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) ali aspartat-aminotransferaze (AST) nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN - upper limit of normal) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord pri otrocih in mladostnikih (< 18 let) ni priporočljiva. Varnost in učinkovitost zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord pri otrocih in mladostnikih (< 18 let) nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Jemanje zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord s hrano ali takoj po njej lahko ublaži gastrointestinalne simptome, ki so povezani z jemanjem metformina (glejte tudi poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- vse vrste akutne metabolične acidoze (kot sta laktacidoza, diabetična ketoacidoza);
- diabetična predkoma;
- huda ledvična odpoved (GFR < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.4);
- akutna stanja, ki bi lahko vplivala na delovanje ledvic, kot so:
 - dehidracija,
 - huda okužba,
 - šok,
 - intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev (glejte poglavje 4.4);
- akutna ali kronična bolezen, ki lahko povzroča tkivno hipoksijo, kot je:
 - srčno popuščanje ali odpoved dihanja,
 - nedaven miokardni infarkt,
 - šok;
- okvara jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8);
- akutna zastrupitev z alkoholom, alkoholizem;
- dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord ne more nadomestiti zdravljenja z insulinom pri bolnikih, ki potrebujejo insulin, in se ga ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1.

Laktacidoza

Laktacidoza, zelo redek a resen presnovni zaplet, se najpogosteje pojavi ob akutnem poslabšanju delovanja ledvic, ob kardiorespiratorni bolezni ali sepsi. Pri akutnem poslabšanju delovanja ledvic se začne metformin kopičiti, kar poveča tveganje za laktacidozo.

V primeru dehidracije (huda driska ali bruhanje, zvišana telesna temperatura ali zmanjšan vnos tekočine) je treba jemanje metformina začasno prekiniti; priporoča se posvet z zdravstvenim delavcem.

Zdravila, ki lahko akutno okvarijo delovanje ledvic (kot so antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidna protivnetna zdravila), je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z metforminom, uvesti previdno. Drugi dejavniki tveganja za laktacidozo so pretirano uživanje alkohola, jetrna insuficienca, neustrezno nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno postenje in vsa stanja, povezana s hipoksijo, ter sočasna uporaba zdravil, ki lahko povzročijo laktacidozo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolnike in/ali negovalce je treba opozoriti na tveganje laktacidoze. Za laktacidozo so značilni acidozna dispneja, bolečina v trebuhu, mišični krči, astenija in hipotermija, ki ji sledi koma. Ob sumu na simptome mora bolnik prenehati z jemanjem metformina in takoj poiskati zdravniško pomoč. Diagnostični laboratorijski izvidi so zmanjšan pH krvi ($< 7,35$), zvišane ravni laktata v plazmi (> 5 mmol/l) in povečana anionska vrzel ter razmerje laktat/piruvat.

Bolniki z znanimi mitohondrijskimi boleznimi ali sumom nanje

Pri bolnikih z znanimi mitohondrijskimi boleznimi, kot sta sindrom MELAS (mitohondrijska encefalopatija z laktacidozo in epizode, podobne možganski kapi) in sindrom MIDD (diabetes in gluhost, podedovana po materi), metformin ni priporočljiv zaradi tveganja za poslabšanje laktacidoze in nevrološke zaplete, ki lahko povzročijo poslabšanje bolezni.

V primeru znakov in simptomov, ki kažejo na sindrom MELAS ali MIDD po vnosu metformina, je treba zdravljenje z metforminom nemudoma prekiniti in takoj opraviti diagnostično oceno.

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje laktacidoze. Metformin je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Delovanje ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja, nato pa v rednih presledkih (glejte poglavje 4.2). Metformin je kontraindiciran pri bolnikih z $GFR < 30$ ml/min in ga je treba začasno ukiniti, če se pojavijo stanja, ki spremenijo delovanje ledvic (glejte poglavje 4.3).

Pri sočasni uporabi zdravil, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, povzročijo pomembne hemodinamske spremembe ali zavirajo transport v ledvicah in povečajo sistemsko izpostavljenost metforminu, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Okvara jeter

Zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord se ne sme uporabljati pri bolnikih z okvaro jeter, vključno z bolniki, ki imajo pred zdravljenjem vrednosti ALT ali AST nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.8).

Spremljanje jetrnih testov

Pri zdravljenju z vildagliptinom so poročali o redkih primerih motenega delovanja jeter (vključno s hepatitisom). V teh primerih bolniki večinoma niso imeli niti simptomov niti kliničnih posledic, izvidi jetrnih testov pa so se ponovno normalizirali po prekinitvi zdravljenja. Pred začetkom zdravljenja z

vildagliptinom/metforminijevim kloridom je treba opraviti pregled jetrnih testov za določitev bolnikovih izhodiščnih vrednosti. Delovanje jeter je treba v prvem letu zdravljenja z vildagliptinom/metforminijevim kloridom spremljati vsake 3 mesece in občasno tudi kasneje. Bolnikom, pri katerih pride do zvišanja vrednosti aminotransferaz, je treba za potrditev opraviti še drugo preiskavo delovanja jeter, nato pa jih je treba spremljati s pogostimi pregledi jetrnih testov, dokler se nenormalni izvid(i) ne normalizira(jo). Če zvišanje AST ali ALT na ali nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN - upper limit of normal) vztraja, je priporočena prekinitev zdravljenja z vildagliptinom/metforminijevim kloridom. Bolniki, pri katerih pride do ikterusa ali drugih znakov, ki nakazujejo moteno delovanje jeter, morajo prekiniti zdravljenje z vildagliptinom/metforminijevim kloridom.

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Vildagliptin/metforminijev klorid Accord in normalizaciji vrednosti jetrnih testov se zdravljenja z zdravilom Vildagliptin/metforminijev klorid Accord ne sme ponovno uvesti.

Kožne spremembe

V nekliničnih toksikoloških študijah z vildagliptinom so poročali o kožnih spremembah, med drugim o mehurčastem izpuščaju in razjedah na okončinah opic (glejte poglavje 5.3). V kliničnih preskušanjih niso opažali zvišane incidence kožnih sprememb, vendar je pri bolnikih s kožnimi obolenji kot zapletom sladkorne bolezni obseg izkušenj omejen. Poleg tega so v obdobju trženja zdravila poročali o mehurčastih in eksfoliacijskih kožnih spremembah. Zato je v okviru rutinske oskrbe sladkornih bolnikov priporočeno opazovanje kože glede kožnih sprememb, kot so mehurčast izpuščaj ali razjede na koži.

Akutni pankreatitis

Uporabo vildagliptina povezujejo s tveganjem za razvoj akutnega pankreatitisa. Bolnike je potrebno obvestiti o značilnem simptomu akutnega pankreatitisa.

Če obstaja sum na pankreatitis, je potrebno prenehati z jemanjem vildagliptina, če pa je diagnoza akutnega pankreatitisa potrjena, bolnik ne sme ponovno začeti z jemanjem vildagliptina. Pri bolnikih z anamnezo akutnega pankreatitisa je potrebna previdnost.

Hipoglikemija

Znano je, da sulfoniluree povzročajo hipoglikemijo. Pri bolnikih, ki prejemajo vildagliptin v kombinaciji s sulfonilureo, je lahko tveganje za hipoglikemijo povečano, zato je treba razmisliti o nižjem odmerku sulfoniluree, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo.

Kirurški poseg

Uporabo metformina je treba v času kirurškega posega pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo prekiniti. Zdravljenje se sme ponovno uvesti najmanj 48 ur po kirurškem posegu ali začetku peroralnega prehranjevanja, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord z drugimi zdravili niso opravili. Naslednje trditve odražajo podatke, ki so na voljo za obe posamezni učinkovini.

Vildagliptin

Vildagliptin ima le majhno možnost medsebojnega delovanja z drugimi sočasno uporabljenimi zdravili. Ker vildagliptin ni niti substrat encimov citokroma P (CYP) 450 niti ne zavira ali inducira encimov CYP 450, ni verjetno, da bi prišlo do interakcij z učinkovinami, ki so substrati, zaviralci ali

induktorji teh encimov.

Rezultati kliničnih preskušanj s peroralnimi antidiabetiki pioglitazonom, metforminom in gliburidom v kombinaciji z vildagliptinom niso pokazali nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij pri ciljni populaciji.

Študije medsebojnega delovanja z digoksinom (substratom P-glikoproteina) in z varfarinom (substratom CYP2C9) na zdravih prostovoljcih niso pokazale nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij pri sočasni uporabi vildagliptina.

Na zdravih prostovoljcih so izvajali klinične študije medsebojnega delovanja z amlodipinom, ramiprilom, valsartanom in s simvastatinom. V teh študijah niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij pri sočasni uporabi vildagliptina. Vendar pa le-teh niso ugotavljali pri ciljni populaciji.

Kombinacija z zaviralci angiotenzinske konvertaze

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce angiotenzinske konvertaze, je lahko prisotno povečano tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.8).

Kot velja za druga peroralna antidiabetična zdravila, lahko določene učinkovine, med drugim tiazidi, kortikosteroidi, ščitnični hormoni in simpatikomimetiki, zmanjšajo hipoglikemični učinek vildagliptina.

Metformin

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Alkohol

Zastrupitev z alkoholom je povezana s povečanim tveganjem za laktacidozo, zlasti ob postenju, podhranjenosti ali okvari jeter.

Jodirana kontrastna sredstva

Metformin je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Kombinacije, pri katerih so potrebni previdnostni ukrepi

Nekatera zdravila lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kar lahko poveča tveganje za laktacidozo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze (COX) II, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II in diuretiki, zlasti diuretiki Henlejeve zanke. Ob uvedbi ali uporabi teh zdravil v kombinaciji z metforminom je potrebno skrbno spremljanje delovanja ledvic.

Glukokortikoidi, beta-2 agonisti in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično aktivnost. Bolnik mora biti o tem poučen, koncentracijo glukoze v krvi pa je treba meriti pogosteje, še posebno na začetku zdravljenja. Če je potrebno, je mogoče prilagoditi odmere zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord v času sočasne uporabe drugega zdravila in ob njegovi ukinitvi.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) lahko znižujejo koncentracije glukoze v krvi. Kadar je to potrebno, je treba med zdravljenjem z drugim zdravilom ali ob njegovi ukinitvi prilagajati odmerjanje antihiperglikemičnega zdravila.

Sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na običajne ledvične tubulne transportne sisteme za izločanje metformina skozi ledvice, (npr. uporaba prenašalca organskih kationov 2 [OCT2 - organic cation transporter 2] ali izlivnega proteina za več zdravil in toksinov [MATE - multidrug and toxin extrusion protein 1], kot so ranolazin, vandetanib, dolutegravir in cimetidin) lahko poveča sistemsko izpostavljenost metforminu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord pri nosečnicah. Za vildagliptin so študije na živalih pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja pri visokih odmerkih. Za metformin študije na živalih niso pokazale vpliva na sposobnost razmnoževanja. Študije na živalih, ki so jih izvajali z vildagliptinom in metforminom, niso pokazale teratogenosti, pokazali pa so se toksični učinki za plod pri odmerkih, ki so bili toksični za mater (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord ne smete uporabljati pri nosečnicah.

Dojenje

Študije na živalih kažejo na izločanje metformina in vildagliptina v mleko. Ni znano, ali se vildagliptin izloča v materino mleko, se pa v materino mleko v majhnih količinah izloča metformin. Tako zaradi potencialnega tveganja, da bi pri novorojenčku zaradi metformina prišlo do hipoglikemije, kot tudi zaradi pomanjkanja podatkov o vildagliptinu pri ljudeh, se zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord med dojenjem ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Študij o vplivu zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord na plodnost pri ljudeh niso izvajali (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Bolniki, pri katerih prihaja do neželenega učinka v obliki omotičnosti, naj se izogibajo vožnji ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Podatki o varnosti so bili pridobljeni od 6197 bolnikov, ki so v randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanjih prejeli vildagliptin/metformin. Od teh bolnikov jih je 3698 prejelo vildagliptin/metformin, 2499 pa placebo/metformin.

Terapevtskih kliničnih preskušanj z zdravilom Vildagliptin/metforminijev klorid Accord niso izvajali. Dokazali pa so bioekvivalenco zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord s sočasno uporabljanima vildagliptinom in metforminom (glejte poglavje 5.2).

Neželeni učinki so bili večinoma blagi in prehodne narave, zdravljenja zaradi njih ni bilo treba prekinjati. Povezave med neželenimi učinki in starostjo, etnično pripadnostjo, trajanjem zdravljenja ali velikostjo dnevnega odmerka niso ugotovili. Uporaba vildagliptina je povezana s tveganjem za razvoj pankreatitisa. Po uporabi metformina so poročali o laktacidozi, zlasti pri bolnikih s predhodno ledvično okvaro (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so v dvojno slepih kliničnih preskušanjih prejeli vildagliptin v monoterapiji ali kot dodatno terapijo, so navedeni po organskih sistemih in po absolutni pogostnosti. Pogostnosti so definirane kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin in metformin (kot enokomponente ali kot fiksno kombinacijo) ali v kombinaciji z drugimi zdravili za sladkorno bolezen, v kliničnih preskušanjih in na podlagi obdobja trženja

Organski sistem – neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	
okužba zgornjih dihal	pogosti
nazofaringitis	pogosti
Presnovne in prehranske motnje	
hipoglikemija	občasni
izguba apetita	občasni
zmanjšanje absorpcije vitamina B ₁₂ in laktacidoza	zelo redki*
Bolezni živčevja	
omotičnost	pogosti
glavobol	pogosti
tremor	pogosti
kovinski okus	občasni
Bolezni prebavil	
bruhanje	pogosti
diareja	pogosti
navzea	pogosti
gastroezofagealna refluksna bolezen	pogosti
vetrovi	pogosti
zaprtje	pogosti
bolečine v trebuhu, vključno z zgornjim delom trebuha	pogosti
pankreatitis	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
hepatitis	občasni
Bolezni kože in podkožja	
čezmerno znojenje	pogosti
srbenje	pogosti
izpuščaji	pogosti
dermatitis	pogosti
rdečina	občasni
urtikarija	občasni
eksfoliativne in bulozne kožne lezije, vključno z buloznim pemfigoidom	pogostnost neznana †
kožni vaskulitis	pogostnost neznana †
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
artralgija	pogosti
mialgija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
astenija	pogosti
utrujenost	občasni
mrazenje	občasni
periferni edemi	občasni
Preiskave	
nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije	občasni
* Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli metformin v monoterapiji in jih niso opazili pri bolnikih, ki prejema fiksno kombinacijo vildagliptina in metformina. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za metformin.	
† Na podlagi obdobja trženja.	

Opis izbranih neželenih učinkov

Vildagliptin

Okvara jeter

Pri zdravljenju z vildagliptinom so poročali o redkih primerih motenega delovanja jeter (vključno s hepatitisom). V teh primerih bolniki večinoma niso imeli niti simptomov niti kliničnih posledic, izvidi jetrnih testov pa so se ponovno normalizirali po prekinitvi zdravljenja. V podatkih iz kontroliranih preskušanj z monoterapijo in iz tistih z dodanim zdravilom, ki so trajala do 24 tednov, so bile incidence zvišanj ALT ali AST na ali nad 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (zvišanje opredeljeno kot prisotno na vsaj dveh zaporednih izvidih ali na zadnjem obisku v času zdravljenja) 0,2 % za vildagliptin 50 mg enkrat dnevno, 0,3 % za vildagliptin 50 mg dvakrat dnevno in 0,2 % za vsa primerjalna zdravila. Ta zvišanja vrednosti aminotransferaz so bila večinoma asimptomatska, neprogresivne narave in niso bila povezana solestazo ali z ikterusom.

Angioedem

Poročali so o redkih primerih angioedema, do katerega je prišlo ob jemanju vildagliptina enako pogosto kot pri kontrolnih bolnikih. O večjem deležu primerov so poročali ob jemanju vildagliptina v kombinaciji z zaviralcem angiotenzinske konvertaze (zaviralcem ACE). Neželeni učinki so bili večinoma blagi in so izzveneli kljub nadaljevanju zdravljenja z vildagliptinom.

Hipoglikemija

V študijah z monoterapijo, kontroliranih s primerjalnim zdravilom, so o hipoglikemiji poročali občasno, kadar je bil vildagliptin (0,4 %) uporabljen kot monoterapija z aktivnim primerjalnim zdravilom ali placebom (0,2 %). O resnih ali hudih epizodah hipoglikemije niso poročali. Pri uporabi kot dodatek metforminu se je hipoglikemija pojavila pri 1 % bolnikov, zdravljenih z vildagliptinom, in pri 0,4 % bolnikov, zdravljenih s placebom. Pri dodajanju pioglitazona se je hipoglikemija pojavila pri 0,6 % bolnikov, zdravljenih z vildagliptinom, in 1,9 % bolnikov, zdravljenih s placebom. Pri dodajanju sulfoniluree se je hipoglikemija pojavila pri 1,2 % bolnikov, zdravljenih z vildagliptinom, in pri 0,6 % bolnikov, zdravljenih s placebom. Pri dodajanju sulfonilsečnine in metformina se je hipoglikemija pojavila pri 5,1 % bolnikov, zdravljenih z vildagliptinom, in pri 1,9 % bolnikov, zdravljenih s placebom. Pri bolnikih, ki so vildagliptin jemali v kombinaciji z insulinom, je pogostost hipoglikemije v skupini z vildagliptinom znašala 14 %, v skupini s placebom pa 16 %.

Metformin

Zmanjšanje absorpcije vitamina B12

Pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili z metforminom, so zelo redko opažali zmanjšanje absorpcije vitamina B12 in znižanje njegove koncentracije v serumu. Priporočljivo je, da se pri bolniku z megaloblastno anemijo pomisli na možnost take etiologije.

Delovanje jeter

Poročali so o posameznih primerih nenormalnih vrednosti jetrnih testov ali hepatitisa, ki so izzveneli po ukinitvi metformina.

Gastrointestinalne motnje

Do gastrointestinalnih neželenih učinkov pride najpogosteje na začetku zdravljenja in v večini primerov spontano izzvenijo. Za preprečevanje teh učinkov je priporočeno jemanje metformina v 2 odmerkih dnevno in sicer med obrokom ali takoj po njem. Tudi počasno zviševanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno prenašanje zdravila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o primerih prevelikega odmerjanja zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord ni.

Vildagliptin

Podatki o prevelikem odmerjanju vildagliptina so omejeni.

Simptomi

Podatki o verjetnih simptomih prevelikega odmerjanja vildagliptina temeljijo na študiji prenašanja naraščajočih odmerkov, izvedeni na zdravih osebah, ki so prejemale vildagliptin 10 dni. Pri 400 mg je v treh primerih prišlo do bolečin v mišicah in v posameznih primerih do blage in prehodne parestezije, zvišane telesne temperature, edemov in prehodnega zvišanja koncentracije lipaz. Pri 600 mg je pri eni osebi prišlo do otekanja rok in stopal ter zvišanja koncentracij kreatin-kinaze (CK), aspartat-aminotransferaze (AST), C-reaktivnega proteina (CRP) in mioglobina. Pri treh drugih osebah je prišlo do otekanja stopal, v dveh primerih s parestezijo. Vsi simptomi in nenormalni laboratorijski izvidi so izzveneli brez zdravljenja po prekinitvi jemanja preiskovanega zdravila.

Metformin

Zaradi znatno prevelikega odmerjanja metformina (ali sočasnega tveganja za laktacidozo) lahko pride do laktacidoze, ki je urgentno stanje in zahteva bolnišnično zdravljenje.

Obravnava

Hemodializa je najučinkovitejši način odstranjevanja metformina. Vendar pa vildagliptina ni mogoče odstraniti s hemodializo, je pa mogoče s hemodializo odstraniti njegov glavni presnovek (LAY 151). Priporočeno je podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov, oznaka ATC: A10BD08

Mehanizem delovanja

Zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord je kombinacija dveh antihyperglikemičnih učinkovin s komplementarnim mehanizmom delovanja za izboljšanje urejenosti glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: vildagliptina iz skupine spodbujevalcev Langerhansovih otočkov in metforminijevega klorida iz skupine bigvanidov.

Vildagliptin iz skupine spodbujevalcev Langerhansovih otočkov je močan in selektiven zaviralec dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4). Metformin deluje predvsem tako, da zmanjšuje endogeno tvorbo glukoze v jetrih.

Farmakodinamični učinki

Vildagliptin

Vildagliptin deluje predvsem z zaviranjem DPP-4, encima, ki je odgovoren za razgradnjo hormonov inkretinov GLP-1 (glukagonu podoben peptid 1) in GIP (od glukoze odvisni insulinotropni polipeptid).

Uporaba vildagliptina povzroči hitro in popolno zaviranje delovanja DPP-4, kar povzroča zvišanje endogenih koncentracij hormonov inkretinov GLP-1 in GIP na tešče in po obroku.

Z zviševanjem endogenih koncentracij hormonov inkretinov vildagliptin okrepi občutljivost celic beta za glukozo, kar izboljša od glukoze odvisno izločanje insulina. Zdravljenje z vildagliptinom v odmerkih 50-100 mg dnevno je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 pomembno izboljšalo vrednosti kazalcev delovanja beta celic, vključno z modelom ocene homeostaze HOMA- β , razmerjem med proinsulinom in insulinom ter merjenjem odzivnosti beta celic po obroku s pogostim vzorčenjem. Pri osebah brez sladkorne bolezni (z normalnimi koncentracijami glukoze v krvi) vildagliptin ne spodbuja izločanja insulina in ne znižuje koncentracije glukoze.

Z zviševanjem endogenih koncentracij GLP-1 vildagliptin okrepi tudi občutljivost celic alfa za glukozo, kar povzroči ustreznejše izločanje glukagona glede na koncentracijo glukoze.

Pri hiperglikemiji zaradi zvišanih koncentracij hormonov inkretinov pride do dodatnega zvišanja razmerja insulin/glukagon, kar povzroči zmanjšanje tvorbe glukoze v jetrih na tešče in po obroku, to pa zniža koncentracije glukoze v krvi.

Pri zdravljenju z vildagliptinom niso opažali počasnejšega praznjenja želodca, kar je sicer znan učinek pri zvišanih koncentracijah GLP-1.

Metformin

Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnimi učinki in znižuje tako bazalno kot postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi. Metformin ne spodbuja sekrecije insulina in zato ne povzroča hipoglikemije ali povečanja telesne mase.

Metformin lahko deluje na zniževanje glukoze v krvi na tri načine:

- zmanjšuje tvorbo glukoze v jetrih, tako da zavira glukoneogenezo in glikogenolizo;
- v mišicah nekoliko poveča občutljivost za insulin, izboljša periferni privzem in koriščenje glukoze;
- upočasni absorpcijo glukoze v črevesju.

Metformin z delovanjem na glikogen-sintazo spodbuja znotrajcelično tvorbo glikogena, poleg tega pa povečuje transportno zmožnost specifičnih vrst membranskih glukoznih prenašalcev (GLUT-1 in GLUT-4).

Metformin ima pri ljudeh neodvisno od delovanja na koncentracijo glukoze v krvi ugoden vpliv na presnovo lipidov, kar se je pokazalo pri uporabi terapevtskih odmerkov v srednje dolgih in dolgotrajnih kontroliranih kliničnih študijah. Metformin znižuje koncentracije skupnega holesterola, LDL holesterola in trigliceridov v serumu.

V prospektivni randomizirani študiji UKPDS (UK Prospective Diabetes Study - Britanska prospektivna študija sladkorne bolezni) so ugotovili dolgoročno koristnost intenzivnega uravnavanja koncentracije glukoze pri sladkorni bolezni tipa 2. Za bolnike s prekomerno telesno maso, ki so bili zdravljeni z metforminom po neuspešnem zdravljenju samo z dieto, je analiza rezultatov pokazala:

- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za katerikoli zaplet sladkorne bolezni v skupini z metforminom (29,8 dogodkov/1.000 bolnikov-let) v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih samo z dieto (43,3 dogodkov/1.000 bolnikov-let), $p=0,0023$, in v primerjavi z združeno skupino bolnikov, zdravljenih samo s sulfonilureo, in bolnikov, zdravljenih samo z insulinom (40,1 dogodek/1.000 bolnikov-let), $p=0,0034$;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin 7,5 dogodkov /1.000 bolnikov-let, samo dieta: 12,7 dogodkov/1.000 bolnikov-let, $p=0,017$;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za splošno umrljivost: skupina z metforminom 13,5 dogodkov/1.000 bolnikov-let v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih samo z dieto, 20,6 dogodkov /1.000 bolnikov-let ($p=0,011$) in v primerjavi z združeno skupino bolnikov, zdravljenih samo s sulfonilureo, in bolnikov, zdravljenih samo z insulinom, 18,9 dogodkov/1.000 bolnikov-let ($p=0,021$);
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 dogodkov/1.000 bolnikov-let, samo dieta 18 dogodkov/1.000 bolnikov-let ($p=0,01$).

Klinična učinkovitost in varnost

Vildagliptin, ki so ga dodajali bolnikom, pri katerih glikemija ni bila zadovoljivo urejena kljub zdravljenju z metforminom v monoterapiji, je po 6-mesečnem zdravljenju povzročil dodatno statistično značilno povprečno znižanje HbA_{1c} v primerjavi s placebom (razlika med skupinama -0,7 % za odmerek 50 mg vildagliptina in -1,1 % za odmerek 100 mg vildagliptina). Delež bolnikov, pri katerih je prišlo do znižanja HbA_{1c} za $\geq 0,7$ % od izhodiščne vrednosti, je bil v obeh skupinah s kombinacijo vildagliptina in metformina statistično značilno večji (46 % oziroma 60 %) v primerjavi s skupino, ki je prejela metformin in placebo (20 %).

V 24-tedenskem preskušanju so primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat dnevno) s pioglitazonom (30 mg enkrat dnevno) pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo ob zdravljenju z metforminom (s povprečnim dnevnim odmerkom 2020 mg). Pri dodajanju vildagliptina metforminu je prišlo do povprečnega znižanja vrednosti HbA_{1c} za 0,9 % od izhodiščne vrednosti 8,4 %, pri dodajanju pioglitazona metforminu pa do znižanja za 1,0 %. Pri bolnikih, ki so poleg metformina prejeli pioglitazon, je prišlo do povprečnega povečanja telesne mase za 1,9 kg v primerjavi z povečanjem za 0,3 kg pri bolnikih, ki so poleg metformina prejeli vildagliptin.

V preskušanju, ki je trajalo 2 leti, so primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat na dan) z glimepiridom (do 6 mg/dan, s povprečnim odmerkom 4,6 mg po 2 letih) pri bolnikih, ki so prejeli metformin (v povprečnem dnevnem odmerku 1894 mg). Po 1 letu je pri dodajanju vildagliptina metforminu prišlo do povprečnega znižanja vrednosti HbA_{1c} za 0,4 %, pri dodajanju glimepirida metforminu pa za 0,5 % od povprečne izhodiščne vrednosti HbA_{1c} 7,3 %.. Pri uporabi vildagliptina je prišlo do zmanjšanja telesne mase za 0,2 kg, pri uporabi glimepirida pa do povečanja za 1,6 kg. V skupini z vildagliptinom je bila incidenca hipoglikemije bistveno nižja (1,7 %) kot v skupini z glimepiridom (16,2 %). Po določenem času v študiji (po 2 letih) je bila v obeh skupinah vrednost HbA_{1c} podobna izhodiščni, spremembe v telesni masi in razlike v hipoglikemiji pa so se ohranile.

V preskušanju, ki je trajalo 52 tednov, so primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat na dan) z gliklazidom (v povprečnem dnevnem odmerku 229,5 mg) pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo ob zdravljenju z metforminom (z izhodiščnim odmerkom metformina 1928 mg/dan). Po 1 letu je pri dodajanju vildagliptina metforminu prišlo do povprečnega znižanja vrednosti HbA_{1c} za 0,81 % (povprečna izhodiščna vrednost HbA_{1c} je bila 8,4 %), pri dodajanju gliklazida metforminu pa za 0,85 % (povprečna izhodiščna vrednost HbA_{1c} je bila 8,5 %); pri tem so s statistično značilnostjo potrdili ne-inferiornost (95% IZ -0,11 – 0,20). Pri uporabi vildagliptina je prišlo do povečanja telesne mase za 0,1 kg v primerjavi s povečanjem telesne mase za 1,4 kg pri uporabi gliklazida.

V preskušanju, ki je trajalo 24 tednov, so pri bolnikih, ki prej še niso prejeli nobenih zdravil za sladkorno bolezen, ocenjevali učinkovitost začetnega zdravljenja s fiksno kombinacijo vildagliptina in metformina (odmerek so postopno titrirali do 50 mg/500 mg dvakrat na dan ali do 50 mg/1000 mg dvakrat na dan). Odmerek kombinacije vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg dvakrat na dan je znižal vrednost HbA_{1c} za 1,82 %, odmerek kombinacije vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg dvakrat na dan za 1,61 %, metformin 1000 mg dvakrat na dan za 1,36 % in vildagliptin 50 mg dvakrat na dan za 1,09 % od povprečne izhodiščne vrednosti HbA_{1c} 8,6 %. Pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo $HbA_{1c} \geq 10,0\%$ so opazili večje znižanje vrednosti HbA_{1c} .

V 24-tedenskem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim preskušanju so pri 318 bolnikih ocenjevali učinkovitost in varnost vildagliptina (v odmerku 50 mg dvakrat na dan) v kombinaciji z metforminom (v odmerku ≥ 1500 mg na dan) in glimepiridom (v odmerku ≥ 4 mg na dan). Vildagliptin je v kombinaciji z metforminom in glimepiridom statistično značilno znižal vrednost HbA_{1c} v primerjavi s placebom. Povprečno znižanje vrednosti HbA_{1c} od povprečne izhodiščne vrednosti 8,8 % je z upoštevanjem vrednosti pri uporabi placeba znašalo 0,76 %.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 so izvedli petletno multicentrično randomizirano dvojno slepo študijo (VERIFY) za oceno učinka zgodnjega zdravljenja s kombinacijo vildagliptina in metformina (N = 998) v primerjavi s standardno oskrbo z začetnim zdravljenjem z metforminom v monoterapiji in

kasnejšo uvedbo kombinacije z vildagliptinom (skupina z zaporednim zdravljenjem) (N = 1.003) pri bolnikih z novo odkrito sladkorno boleznijo tipa 2. Režim zdravljenja s kombinacijo vildagliptina 50 mg dvakrat na dan skupaj z metforminom je v petletnem poteku študije omogočil statistično značilno in klinično pomembno relativno zmanjšanje tveganja za "čas do potrjenega neuspeha začetnega zdravljenja" (vrednost $HbA_{1c} \geq 7\%$) v primerjavi z uporabo metformina v monoterapiji pri zdravljenju bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, ki prej še niso prejeli nobenih zdravil za sladkorno bolezen (razmerje ogroženosti, HR: 0,51 [0,45; 0,58], 95-odstotni interval zaupanja; $p < 0,001$). Incidenca neuspeha začetnega zdravljenja (vrednost $HbA_{1c} \geq 7\%$) je bila v skupini z zdravljenjem s kombinacijo 43,6 % (pri 429 bolnikih), v skupini z zaporednim zdravljenjem pa 62,1 % (pri 614 bolnikih).

V 24-tedenskem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim preskušanju so pri 449 bolnikih ocenjevali učinkovitost in varnost vildagliptina (v odmerku 50 mg dvakrat na dan) v kombinaciji s stabilnim odmerkom bazalnega ali dvofaznega insulina (v povprečnem dnevnem odmerku 41 enot) in s sočasno uporabo metformina (N=276) ali brez sočasne uporabe metformina (N=173). Vildagliptin je v kombinaciji z insulinom statistično značilno znižal vrednost HbA_{1c} v primerjavi s placebom. V celotni populaciji je povprečno znižanje vrednosti HbA_{1c} od povprečne izhodiščne vrednosti 8,8 % z upoštevanjem vrednosti pri uporabi placeba znašalo 0,72 %. V podskupini bolnikov, ki so prejeli insulin in sočasno metformin, je povprečno znižanje vrednosti HbA_{1c} z upoštevanjem vrednosti pri uporabi placeba znašalo 0,63 %, v skupini brez sočasne uporabe metformina pa 0,84 %. V celotni populaciji je bila pogostnost hipoglikemije v skupini z vildagliptinom 8,4 %, v skupini s placebom pa 7,2 %. Pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin, ni prišlo dopovečanja telesne mase (+ 0,2 kg), pri tistih, ki so prejeli placebo, pa je prišlo do zmanjšanja telesne mase (- 0,7 kg).

V drugi 24-tedenski študiji pri bolnikih z napredovalo sladkorno boleznijo tipa 2, ki ni bila ustrezno urejena z insulinom (kratkodelujočim in dolgodelujočim, s povprečnim odmerkom insulina 80 i.e. na dan), je bilo povprečno znižanje vrednosti HbA_{1c} pri dodatku vildagliptina (v odmerku 50 mg dvakrat na dan) statistično značilno večje kot pri uporabi placeba poleg insulina (0,5 % v primerjavi z 0,2 %). Pogostnost hipoglikemij je bila manjša v skupini z vildagliptinom kot v skupini s placebom (22,9 % v primerjavi z 29,6 %).

Kardiovaskularno tveganje

Izvedli so metaanalizo podatkov o dogodkih, ki so jih neodvisno in prospektivno ocenili kot kardiovaskularne v 37 kliničnih študijah faze III in IV z monoterapijo in s kombinacijo zdravil, ki so trajale do več kot 2 leti (s povprečnim trajanjem izpostavljenosti vildagliptinu 50 tednov, primerjalnim zdravilom pa 49 tednov). Rezultati te metaanalize so pokazali, da zdravljenje z vildagliptinom ni povezano z večjim kardiovaskularnim tveganjem kot zdravljenje s primerjalnimi zdravili. Rezultati pri sestavljenem cilju opazovanja, ki je obsegal dogodke, ocenjene kot pomembne neželene kardiovaskularne dogodke (MACE - major adverse cardiovascular events), ki vključujejo akutni miokardni infarkt, možgansko kap ali kardiovaskularno smrt, so bili pri uporabi vildagliptina podobni kot pri uporabi aktivnih primerjalnih zdravil oziroma placeba [razmerje tveganj po Mantel-Haenszelovi metodi (M-H RR) 0,82 (95-odstotni interval zaupanja 0,61-1,11)]. Do pomembnega neželenega kardiovaskularnega dogodka je prišlo pri 83 od 9.599 (0,86 %) bolnikov, ki so prejeli vildagliptin, in pri 85 od 7.102 (1,20 %) bolnikov, ki so prejeli katero od primerjalnih zdravil. Pri ocenjevanju posameznih kategorij pomembnih neželenih kardiovaskularnih dogodkov pri nobeni niso odkrili povečanja tveganja (razmerje M-H RR je bilo podobno). O potrjenih dogodkih v povezavi s srčnim popuščanjem, ki so bili opredeljeni kot srčno popuščanje, zaradi katerega mora biti bolnik sprejet v bolnišnico, ali pojav srčnega popuščanja na novo, so poročali pri 41 (0,43 %) bolnikih, ki so prejeli vildagliptin, in pri 32 (0,45 %) bolnikih, ki so prejeli katero od primerjalnih zdravil, z razmerjem M-H RR 1,08 (95-odstotni interval zaupanja 0,68-1,70).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z vildagliptinom v kombinaciji z metforminom za vse podskupine pediatrične populacije s sladkorno boleznijo tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord

Absorpcija

Za zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord so dokazali bioekvivalenco treh jakosti (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg in 50 mg/1000 mg) s kombinacijo ločenih tablet vildagliptina in metforminijevega klorida v skladnih odmerkih.

Hrana ne vpliva na obseg in hitrost absorpcije vildagliptina iz zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord. Hitrost in obseg absorpcije metformina iz zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord 50 mg/1000 mg pa sta bili pri jemanju s hrano zmanjšani, kar se je odražalo na znižanju $C_{\max}$ za 26 %, zmanjšanju AUC za 7 % in na podaljšanem $T_{\max}$ (2,0 do 4,0 ure).

Naslednje trditve opisujejo farmakokinetične lastnosti posameznih učinkovin zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord.

Vildagliptin

Absorpcija

Po peroralni aplikaciji na tešče se vildagliptin hitro absorbira in doseže najvišje koncentracije v plazmi po 1,7 ure. Hrana nekoliko podaljša čas do najvišje plazemske koncentracije na 2,5 ure, ne spremeni pa celotne izpostavljenosti zdravilu (AUC). Zaradi uživanja vildagliptina skupaj s hrano se je znižala $C_{\max}$ (19 %) v primerjavi z odmerjanjem na tešče. Vendar pa velikost te spremembe ni klinično pomembna, zato se lahko vildagliptin uživa s hrano ali brez nje. Absolutna biološka uporabnost je 85 %.

Porazdelitev

Vildagliptin se v majhni meri veže na proteine v plazmi (9,3 %) in se enakomerno porazdeli med plazmo in eritrocite. Povprečen volumen porazdelitve vildagliptina v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenski aplikaciji (V_{ss}) je 71 litrov, kar kaže na ekstrasvaskularno porazdelitev.

Biotransformacija

Glavna pot izločanja vildagliptina pri človeku je njegova presnova, ki odstrani 69 % odmerka. Glavni presnovek (LAY 151) nima farmakološkega učinka in nastane s hidrolizo ciano skupine ter predstavlja 57 % odmerka, sledi pa mu produkt hidrolize amida (4 % odmerka). Glede na izsledke *in vivo* študije na podganah s pomanjkanjem DPP-4 kaže, da DPP-4 deloma sodeluje pri hidrolizi vildagliptina. Vildagliptin se ne presnavlja z encimi CYP 450 v zaznavni meri. Glede na to ni pričakovati, da bi na presnovni očistek vildagliptina vplivala sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci in/ali induktorji encimov CYP 450. *In vitro* študije so pokazale, da vildagliptin ne zavira/inducira encimov CYP 450. Zato ni verjetno, da bi vildagliptin vplival na presnovni očistek sočasno uporabljenih zdravil, ki se presnavljajo z encimi CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ali CYP 3A4/5.

Izločanje

Po peroralni aplikaciji s ^{14}C označenega vildagliptina se je približno 85 % odmerka izločilo z urinom, 15 % odmerka pa so našli v blatu. Po peroralni aplikaciji je izločanje nespremenjenega vildagliptina preko ledvic predstavljalo 23 % odmerka. Po intravenski aplikaciji zdravim osebam je znašal celotni plazemski očistek vildagliptina 41 l/h, ledvični očistek pa 13 l/h. Po intravenski aplikaciji je povprečni razpolovni čas izločanja približno 2 uri. Po peroralni aplikaciji je razpolovni čas izločanja približno 3 ure.

Linearnost/nelinearnost

$C_{\max}$ vildagliptina in površina pod krivuljo časovne porazdelitve koncentracij v plazmi (AUC) sta se v okviru terapevtskih odmerkov povečevali približno sorazmerno z velikostjo odmerka.

Značilnosti pri bolnikih

Spol: Med zdravimi moškimi in ženskami v širokem razponu starosti in indeksa telesne mase (ITM) niso opazili klinično pomembnih razlik glede farmakokinetičnih lastnosti vildagliptina. Spol ne vpliva na zaviranje DPP-4 z vildagliptinom.

Starost: V primerjavi z zdravimi mladimi osebami (18-40 let) je bila pri zdravih starejših osebah (≥ 70 let) pri odmerjanju 100 mg enkrat dnevno skupna izpostavljenost vildagliptinu večja za 32 % z 18-odstotnim zvišanjem najvišje koncentracije v plazmi. Vendar te spremembe ne veljajo za klinično pomembne. Starost ne vpliva na inhibicijo DPP-4 z vildagliptinom.

Okvara jeter: Pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter (razredi A do C po Child-Pughovi lestvici) ni prišlo do klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti vildagliptinu (največ ~30 %).

Okvara ledvic: Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic je bila izpostavljenost vildagliptinu večja ($C_{\max}$ 8-66 %; AUC 32-134 %), celotni telesni očistek pa je bil manjši v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic.

Etnična pripadnost: Podatki omejenega obsega nakazujejo, da rasna pripadnost nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko vildagliptina.

Metformin

Absorpcija

Po peroralni aplikaciji metformin doseže najvišjo koncentracijo v plazmi po približno 2,5 ure ($C_{\max}$). Pri zdravih odraslih je absolutna biološka uporabnost 500-miligramske tablete metformina približno 50-60 %. Po peroralnem odmerjanju je neabsorbirani delež v blatu znašal 20-30 %.

Po peroralni aplikaciji je absorpcija metformina nepopolna in poteka do zasičenja. Domnevajo, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna. Pri običajnih odmerkih in shemah odmerjanja se plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja dosežejo v 24-48 urah, večinoma pa so nižje od 1 $\mu\text{g/ml}$. V kontroliranih kliničnih preskušanjih najvišje koncentracije metformina v plazmi ($C_{\max}$) niso presegale 4 $\mu\text{g/ml}$ niti pri najvišjih odmerkih.

Hrana nekoliko upočasni absorpcijo metformina in zmanjša njen obseg. Po aplikaciji odmerka 850 mg je bila najvišja koncentracija v plazmi 40 % nižja, AUC manjša za 25 %, čas do najvišje koncentracije v plazmi pa daljši za 35 minut. Klinični pomen tega vpliva ni znan.

Porazdelitev

Obseg vezave na plazemske proteine je zanemarljiv. Metformin se porazdeli v eritrocite. Povprečni volumen porazdelitve (V_d) je bil v okviru 63-276 litrov.

Biotransformacija

Metformin se izloča z urinom v nespremenjeni obliki. Presnovkov pri ljudeh niso ugotovili.

Izločanje

Metformin se izloča preko ledvic. Ledvični očistek metformina je $> 400 \text{ ml/min}$, kar nakazuje, da se metformin izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je navidezni končni razpolovni čas izločanja približno 6,5 ur. Če je delovanje ledvic moteno, se ledvični očistek zmanjša sorazmerno z zmanjšanjem očistka kreatinina, zato je razpolovni čas izločanja podaljšan, to pa povzroča zvišane koncentracije metformina v plazmi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na živalih so opravili 13 tednov trajajoče študije s kombinacijo učinkovin v vildagliptinu/metforminijevemu kloridu. Pri tem niso ugotovili nobenega novega toksičnega vpliva, povezanega s kombinacijo učinkovin. Naslednji podatki so izsledki študij, ki so jih izvajali ločeno z vildagliptinom ali metforminom.

Vildagliptin

Pri psih so opazali upočasnjeno prevajanje impulzov v srcu, pri tem je bil odmerek brez učinka 15 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 7-krat večja od izpostavljenosti pri človeku glede na C_{max}).

Pri miših in podganah so opazali kopičenje penastih alveolarnih makrofagov v pljučih. Pri podganah je bil odmerek brez učinka 25 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 5-krat večja od izpostavljenosti pri človeku glede na AUC), pri miših pa 750 mg/kg (izpostavljenost, ki je 142-krat večja od izpostavljenosti pri človeku).

Pri psih so opazili gastrointestinalne simptome, zlasti mehko blato, sluzavo blato, drisko in pri višjih odmerkih kri v blatu. Odmerka brez učinka niso ugotovili.

V običajnih testih genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo* vildagliptin ni bil mutagen.

V študijah plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka pri podganah ni bilo nobenih znakov slabše plodnosti, motene sposobnosti razmnoževanja ali motenj zgodnjega razvoja zarodka zaradi vildagliptina. Toksičnost za zarodek in plod so ocenjevali pri podganah in kuncih. Pri podganah so opazili zvišano incidenco valovite deformacije reber v povezavi s parametri zmanjšane telesne mase mater, pri tem je bil odmerek brez učinka 75 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 10-krat večja od izpostavljenosti pri človeku). Pri kuncih so samo v primerih hude toksičnosti za mater zabeležili zmanjšano telesno maso zarodkov in skeletne različice, ki nakazujejo zaostanke v razvoju, pri tem je bil odmerek brez učinka 50 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 9-krat večja od izpostavljenosti pri človeku). Pri podganah so opravili študijo razvoja pred rojstvom in po njem. Učinke so opazili samo v povezavi s toksičnostjo za mater pri odmerkih ≥ 150 mg/kg, vključevali pa so prehodno zmanjšanje telesne mase in zmanjšano motorično aktivnost v F1 generaciji.

Dvoletno študijo karcinogenosti so opravili na podganah s peroralnimi odmerki do 900 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je približno 200-krat večja od izpostavljenosti pri človeku pri največjih priporočenih odmerkih). Pri tem niso opazili zvišanih incidenc tumorjev, ki bi jih lahko pripisali vildagliptinu. Drugo dvoletno študijo karcinogenosti so opravili na miših s peroralnimi odmerki do 1.000 mg/kg. Opazili so višjo incidenco adenokarcinomov mlečne žleze, pri čemer je bil odmerek brez učinka 500 mg/kg (izpostavljenost, ki je 59-krat večja od izpostavljenosti pri človeku), in hemangiosarkomov, pri čemer je bil odmerek brez učinka 100 mg/kg (izpostavljenost, ki je 16-krat večja od izpostavljenosti pri človeku). Ocenjeno je, da zvišana incidenca teh tumorjev pri miših ne predstavlja pomembnega tveganja za ljudi glede na to, da vildagliptin in njegov glavni presnovek nista genotoksična, da je do tumorjev prišlo le pri eni živalski vrsti in glede na visoka razmerja med izpostavljenostmi, pri katerih so tumorje opazili.

V 13-tedenski toksikološki študiji na opicah (vrste javanski makak) so zabeležili kožne spremembe pri odmerkih ≥ 5 mg/kg/dan. Te spremembe so dosledno opazili na udih (rokah, stopalih, uhljih in repu). Pri odmerku 5 mg/kg/dan (kar približno ustreza izpostavljenosti AUC pri človeku pri odmerku 100 mg) so opazili samo mehurčke. Ti so bili reverzibilni kljub nadaljevanju zdravljenja in jih niso spremljale histopatološke nepravilnosti. Pri odmerku ≥ 20 mg/kg/dan (kar približno ustreza 3-kratni izpostavljenosti AUC pri človeku pri odmerku 100 mg) so opazili luskavost in luščenje kože, kraste in ranice na repu z ustreznimi histopatološkimi spremembami. Pri odmerku ≥ 80 mg/kg/dan so opazili nekrotične lezije na repu. Pri opicah, ki so prejemale 160 mg/kg/dan, kožne lezije niso bile reverzibilne v 4-tedenskem obdobju okrevanja.

Metformin

Predklinični podatki o metforminu na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hidroksipropilceluloza
nizko substituirana hidroksipropilceluloza
mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza 2910
titanov dioksid (E 171)
rumeni železov oksid (E 172)
makrogol 6000
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz aluminija/aluminija. Velikosti pakiranj s 30, 60 ali 180 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1611/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. marca 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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, Grčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Vildagliptin/metforminijev klorid Accord 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete
vildagliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 850 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 660 mg metformina).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

60 filmsko obloženih tablet

180 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za peroralno uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Vildagliptin/metforminijev klorid Accord 50 mg/850 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NOTRANJA ŠKATLA (Tri takšne notranje škatle bodo pakirane v eno zunanjo škatlo s 180 tabletami.)

1. IME ZDRAVILA

Vildagliptin/metforminijev klorid Accord 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete
vildagliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 850 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 660 mg metformina).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Sestavni del pakiranja več škatel. Posamezne škatle ni mogoče prodati posebej.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Vildagliptin/metforminijev klorid Accord 50 mg/850 mg tablete
vildagliptin/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Vildagliptin/metforminijev klorid Accord 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
vildagliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 780 mg metformina).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
180 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH**

ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Vildagliptin/metforminijev klorid Accord 50 mg/1000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NOTRANJA ŠKATLA (Tri takšne notranje škatle bodo pakirane v eno zunanjo škatlo s 180 tabletami.)

1. IME ZDRAVILA

Vildagliptin/metforminijev klorid Accord 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete
vildagliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 780 mg metformina).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Sestavni del pakiranja več škatel. Posamezne škatle ni mogoče prodati posebej.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Vildagliptin/metforminijev klorid Accord 50 mg/1000 mg tablete
vildagliptin/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Vildagliptin/metforminijev klorid Accord 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete **Vildagliptin/metforminijev klorid Accord 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete** vildagliptin/metforminijev klorid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovo prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord
3. Kako jemati zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord in za kaj ga uporabljamo

Učinkovini v zdravilu Vildagliptin/metforminijev klorid Accord, vildagliptin in metforminijev klorid, sodita v skupino zdravil, ki se imenujejo “peroralni antidiabetiki”.

Zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, ki se imenuje tudi od insulina neodvisna sladkorna bolezen. Zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord se uporablja v primerih, ko sladkorne bolezni ni mogoče urediti samo z dieto in telesno dejavnostjo in/ali skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni (z insulinom ali sulfonilureo).

Sladkorna bolezen tipa 2 se razvije v primeru, ko organizem ne tvori dovolj insulina, ali pa če insulin, ki ga organizem tvori, ne deluje tako, kot bi moral. Sladkorna bolezen se razvije tudi v primeru, ko organizem tvori preveč glukagona.

Tako insulin kot glukagon nastajata v trebušni slinavki. Insulin pomaga zniževati koncentracijo sladkorja v krvi, posebno po obrokih. Glukagon sproži tvorbo sladkorja v jetrih in tako povzroči zviševanje koncentracije sladkorja v krvi.

Kako zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord deluje

Obe učinkovini, vildagliptin in metformin, pomagata uravnati koncentracijo sladkorja v krvi. Učinkovina vildagliptin deluje tako, da spodbuja trebušno slinavko, da tvori več insulina in manj glukagona. Učinkovina metformin deluje tako, da pomaga organizmu bolje izrabiti insulin. Dokazano je bilo, da to zdravilo znižuje koncentracijo sladkorja v krvi in tako pomaga preprečevati zaplete sladkorne bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord

Ne jemljite zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord

- če ste alergični na vildagliptin, metformin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v

- poglavju 6). Če menite, da bi lahko bili alergični na karkoli od navedenega, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete jemati zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord;
- če imate nenadzorovano sladkorno bolezen, na primer s hudo hiperglikemijo (visoko ravno sladkorja v krvi), siljenjem na bruhanje, bruhanjem, drisko, hitro izgubo telesne mase, laktacidozo (glejte spodaj "Tveganje za laktacidozo") ali ketoacidozo. Ketoacidoza je stanje, pri katerem se snovi, imenovane ketonska telesa, kopičijo v krvi, kar lahko povzroči diabetično predkomo. Simptomi vključujejo bolečine v trebuhu, hitro in globoko dihanje, zaspanost ali zadah z nenavadnim sadnim vonjem;
 - če ste pred nedavnim doživeli srčni infarkt ali če imate srčno popuščanje, resne težave s krvnim obtokom ali težave z dihanjem, ki bi bile lahko znak težav s srcem;
 - če imate hudo oslABLJENO delovanje ledvic;
 - če prebolevate hudo okužbo ali ste močno dehidrirani (ste izgubili veliko vode iz organizma);
 - če ste naročeni na rentgensko kontrastno preiskavo (posebno vrsto rentgenske preiskave, pri kateri v žilo vbrizgajo barvilo), informacije o tem dobite tudi pod naslovom "Opozorila in previdnostni ukrepi";
 - če imate težave z jetri;
 - če prekomerno uživate alkohol (bodisi vsakodnevno ali samo občasno);
 - če dojite (glejte tudi "Nosečnost in dojenje").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje za laktacidozo

Zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord lahko povzroči zelo redek, a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza, zlasti če ledvice ne delujejo pravilno. Tveganje za razvoj laktacidoze je večje tudi ob sočasni nenadzorovani sladkorni bolezni, resnih okužbah, dolgotrajnem postenju ali čezmernem uživanju alkohola, dehidraciji (glejte dodatne informacije spodaj), težavah z jetri ali katerih koli bolezenskih stanjih, pri katerih je oskrba dela telesa s kisikom zmanjšana (na primer akutna huda bolezen srca).

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, se za več navodil posvetujte z zdravnikom.

Za kratek čas prenehajte jemati zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord, če imate stanje, ki je lahko povezano z dehidracijo (znatna izguba telesnih tekočin), kot je hudo bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura, izpostavljenost vročini ali če pijete manj tekočine, kot običajno. Za več navodil se posvetujte z zdravnikom.

Takoj prenehajte jemati zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord in se obrnite na zdravnika ali najbližjo bolnišnico, če se pojavijo nekateri od simptomov laktacidoze, saj lahko to stanje vodi v komo.

Simptomi laktacidoze vključujejo:

- bruhanje
- bolečina v trebuhu (abdominalna bolečina)
- mišične krče
- splošno slabo počutje s hudo utrujenostjo
- težave z dihanjem
- znižano telesno temperaturo in počasen srčni utrip

Laktacidoza je urgentno zdravstveno stanje, ki ga je treba zdraviti v bolnišnici.

Z zdravnikom se nemudoma posvetujte glede nadaljnjih navodil, če:

- je znano, da imate genetsko podedovano bolezen, ki vpliva na mitohondrije (komponente, ki proizvajajo energijo v celicah), kot sta sindrom MELAS (mitohondrijska encefalopatija, miopatija, laktacidoza in epizode, podobne možganski kapi) ali MIDD (diabetes in gluhost, podedovana po materi).
- po začetku jemanja metformina opazite katerega koli od naslednjih simptomov: epileptični napad, zmanjšanje kognitivnih sposobnosti, težave z gibanjem telesa, simptome, ki kažejo na

poškodbo živcev (npr. bolečine ali otopelost), migreno in gluhost.

Zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord ni nadomestek insulina, zato zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord ne smete prejemati za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 1.

Če imate ali ste imeli kdaj prej težave s trebušno slinavko, se pred začetkom jemanja zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če jemljete antidiabetično zdravilo, ki ga imenujemo sulfonilurea, se pred začetkom jemanja zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord posvetujte s svojim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Zdravnik vam bo morda znižal odmerek sulfoniluree, ki jo boste jemali poleg zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord, da ne bi prišlo do zelo nizkih vrednosti glukoze v krvi (hipoglikemija).

Če ste vildagliptin že jemali, pa ste ga morali prenehati zaradi bolezni jeter, ne smete jemati tega zdravila.

Diabetične spremembe na koži so pogost zaplet sladkorne bolezni. Priporočamo vam, da se držite navodil za nego kože in stopal, kot vam jih priporoča vaš zdravnik ali medicinska sestra. Svetujemo vam tudi, da ste v času jemanja zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord posebno pozorni na pojavljanje novega mehurčastega izpuščaja ali novih razjed. Če pride do teh sprememb, takoj obvestite svojega zdravnika.

Če morate na večji kirurški poseg, morate v času posega in še nekaj časa po tem prenehati z jemanjem zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Vildagliptin/metforminijev klorid Accord boste opravili preiskavo delovanja jeter, med zdravljenjem pa boste v prvem letu opravljali kontrolne preiskave na tri mesece in kasneje v rednih časovnih intervalih. To je potrebno za čimprejšnje odkrivanje znakov zvišanih vrednosti jetrnih encimov.

Med zdravljenjem z zdravilom Vildagliptin/metforminijev klorid Accord bo zdravnik vsaj enkrat letno preveril delovanje ledvic, če pa ste starejša oseba in/ali se vam delovanje ledvic slabša, pa še pogosteje.

Poleg tega vam bo zdravnik redno pregledoval vsebnost sladkorja v krvi in urinu.

Otroci in mladostniki

Pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti uporaba zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord ni priporočena.

Druga zdravila in zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord

Če vam bodo v krvni obtok injicirali kontrastno sredstvo, ki vsebuje jod, na primer zaradi rentgenskega ali drugega slikanja, morate pred časom injiciranja ali v tem času prenehati z jemanjem zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Morda boste morali pogosteje opravljati preiskave glukoze v krvi in delovanja ledvic, zdravnik pa bo morda moral prilagoditi odmerek zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord. Posebno pomembno je omeniti naslednje:

- glukokortikoide, ki se jih običajno uporablja za zdravljenje vnetij,
- beta-2 agoniste, ki se jih običajno uporablja za zdravljenje bolezni dihal,
- druga zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni,
- zdravila, ki povečajo nastajanje urina (diuretiki),

- zdravila za zdravljenje bolečine in vnetja (nesteroidna protivnetna zdravila in zaviralci COX-2, kot sta ibuprofen in celekoksib),
- nekatera zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka (zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II),
- določena zdravila, ki vplivajo na ščitnico,
- določena zdravila, ki vplivajo na živčevje,
- določena zdravila za zdravljenje angine pectoris (npr. ranolazin),
- določena zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV (npr. dolutegravir),
- določena zdravila za zdravljenje posebne vrste raka ščitnice (medularnega raka ščitnice) (npr. vandetanib),
- določena zdravila za zdravljenje zgage in peptičnih ulkusov (razjed) (npr. cimetidin).

Zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord skupaj z alkoholom

Med jemanjem zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord ne uživajte čezmernih količin alkohola, saj lahko to poveča tveganje za laktacidozo (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Zdravnik vam bo pojasnil možna tveganja zaradi jemanja zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord med nosečnostjo.
- Če ste noseči ali dojite, ne smete uporabljati zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord (glejte tudi "Ne jemljite zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord").

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste med jemanjem zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord omotični, ne vozite avtomobila in ne upravljajte z orodji in stroji.

3. Kako jemati zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord

Koliko zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord morajo ljudje jemati, je odvisno od njihovega stanja. Zdravnik vam bo natančno povedal, kolikšen odmerek zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord morate jemati.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena filmsko obložena tableta bodisi jakosti 50 mg/850 mg ali 50 mg/1000 mg dvakrat na dan.

Če imate zmanjšano delovanje ledvic, vam bo zdravnik morda predpisal nižji odmerek. Nižji odmerek vam bo morda predpisal tudi v primeru, da jemljete zdravilo za sladkorno bolezen, ki se imenuje sulfonilurea.

Zdravnik vam lahko predpiše, da jemljete to zdravilo samostojno ali pa skupaj z določenimi drugimi zdravili, ki znižujejo raven sladkorja v krvi.

Kdaj in kako jemati zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord

- Tablete pogoltnite cele z malo vode.
- Eno tableto vzemite zjutraj, drugo pa zvečer s hrano ali takoj po njej. Jemanje tablete takoj po hrani bo zmanjšalo možnost želodčnih težav.

Še naprej se držite diete, ki vam jo je priporočil zdravnik. Še posebno če se držite diete za uravnavanje telesne mase za sladkorne bolnike, z dieto nadaljujte tudi v obdobju jemanja zdravila

Vildagliptin/metforminijev klorid Accord.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč tablet zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord ali če kdo drug vzame vaše tablete, **se takoj obrnite na zdravnika ali farmacevta**. Morda bo potrebna zdravniška pomoč. Če morate k zdravniku oziroma v bolnišnico, vzemite škatlo zdravil in ta navodila s seboj.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord

Če ste pozabili vzeti tableto, jo vzemite z naslednjim obrokom, razen če je že čas, da vzamete naslednjo tableto. Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh tablet naenkrat), če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord

Z jemanjem zdravila nadaljujte, dokler vam ga zdravnik predpisuje, tako da boste lahko v tem času z zdravilom uravnavali raven sladkorja v krvi. Ne prenehajte jemati zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord, če vam tega ne naroči zdravnik. Če vas zanima, kako dolgo morate jemati to zdravilo, se pogovorite s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte jemati zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord in takoj obiščite zdravnika, če se pri vas pojavijo naslednji neželeni učinki:

- **laktacidoza** (zelo redek: pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)
Zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord lahko povzroči zelo redek, a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi"). V tem primeru morate **prenehati jemati zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord in se takoj obrniti na zdravnika ali najbližjo bolnišnico**, saj lahko laktacidoza vodi v komo;
- angioedem (redk: pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov): simptomi vključujejo otečen obraz, jezik ali grlo in žrelo, oteženo požiranje, oteženo dihanje, nenaden izbruh izpuščaja ali koprivnice, kar lahko kaže na reakcijo imenovano "angioedem";
- bolezen jeter (hepatitis) (občasen: pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): simptomi vključujejo rumena koža in oči, slabost, izguba apetita ali temno obarvan urin, kar lahko kaže na bolezen jeter (hepatitis);
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis) (občasen: pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): simptomi vključujejo hudo in trdovratno bolečino v trebuhu (v predelu želodca), ki lahko seva nazaj proti hrbtu, ter občutek slabosti (navzeo) in bruhanje.

Drugi neželeni učinki

Pri nekaterih bolnikih je med jemanjem zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord prišlo do naslednjih neželenih učinkov:

- Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): boleče grlo, nahod, zvišana telesna temperatura, srbeč izpuščaj, čezmerno znojenje, bolečine v sklepih, omotičnost, glavobol, drhtenje, ki ga ni mogoče umiriti, zaprtje, navzea (občutek slabosti), bruhanje, driska, vetrovi, zgaga, bolečine v želodcu in okrog njega (bolečine v trebuhu).
- Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): utrujenost, šibkost, kovinski okus, nizka koncentracija glukoze v krvi, izguba apetita, otečene roke, gležnji ali stopala (edemi), mraženje, vnetje trebušne slinavke, bolečine v mišicah.
- Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov): znaki visoke koncentracije mlečne kisline v krvi (kar imenujemo laktacidoza), kot so dremavost ali omotičnost, huda slabost ali bruhanje, bolečine v trebuhu, neredno bitje srca ali globoko hitro dihanje, rdečina kože, srbenje, znižane vrednosti vitamina B₁₂ (bledica, utrujenost, psihični simptomi, kot sta

zmedenost ali motnje spomina).

Odkar je zdravilo na trgu, so poročali tudi o naslednjem neželenem učinku:

- neznana pogostnost (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): lokalizirano luščenje kože ali mehurji, vnetje krvnih žil (vaskulitis), katerega posledice vključujejo kožni izpuščaj ali koničaste, ravne, rdeče, okrogle lise pod površino kože ali modrice..

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord

- Učinkovini sta vildagliptin in metforminijev klorid.
- Ena filmsko obložena tableta Vildagliptin/metforminijev klorid Accord 50 mg/850 mg vsebuje 50 mg vildagliptina in 850 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 660 mg metformina).
- Ena filmsko obložena tableta Vildagliptin/metforminijev klorid Accord 50 mg/1000 mg vsebuje 50 mg vildagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 780 mg metformina).
- Druge sestavine zdravila so:
- Jedro tablete: hidroksipropilceluloza, nizko substituirana hidroksipropilceluloza, mikrokristalna celuloza, magnezijev stearat
- Filmska obloga: hipromeloza, titanov dioksid (E 171), rumeni železov oksid (E 172), makrogol, smukec

Izgled zdravila Vildagliptin/metforminijev klorid Accord in vsebina pakiranja

Vildagliptin/metforminijev klorid Accord 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Rumena ovalna bikonveksna filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako »GG2« na eni strani in brez oznake na drugi strani. Velikost tablete je približno 20,15 x 8,00 mm.

Vildagliptin/metforminijev klorid Accord 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

Temnorumena ovalna bikonveksna filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako »GG3« na eni strani in brez oznake na drugi strani. Velikost tablete je približno 21,11 x 8,38 mm.

Zdravilo Vildagliptin/metforminijev klorid Accord je na voljo v pretisnih omotih iz aluminija/aluminija s 30, 60 ali 180 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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, Grčija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.