

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini (*Vildagliptinum*) ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi (*Metformini hydrochloridum*) (vastab 660 mg metformiinile).

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini (*Vildagliptinum*) ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi (*Metformini hydrochloridum*) (vastab 780 mg metformiinile).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollane, ovaalse kujuga kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „GG2” ja teine külg on sile. Tableti suurus on ligikaudu 20,15 x 8,00 mm.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tumekollane, ovaalse kujuga kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „GG3” ja teine külg on sile. Tableti suurus on ligikaudu 21,11 x 8,38 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord on näidustatud lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele glükeemilise kontrolli parandamiseks 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutel:

- kellel metformiinvesinikkloriidiga ei ole saavutatud piisavat kontrolli;
- kes juba saavad vildagliptiini ja metformiinvesinikkloriidi kombinatsiooni eraldi tablettidena;
- kui kombinatsioonis teiste suhkurtõveravimitega, kaasa arvatud insuliiniga, ei ole saavutatud piisavat kontrolli (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1 olemasolevaid andmeid eri kombinatsioonravige kohta).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud patsiendid ($GFR \geq 90$ ml/min)

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i annus hüperglükeemiavastases ravis tuleb määrata individuaalselt sõltuvalt patsiendi praegusest raviskeemist, efektiivsusest ja taluvusest ning see ei tohi ületada soovitatavat ööpäevast vildagliptiini annust 100 mg. Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'iga ravi võib alustada kas 50 mg/850 mg või 50 mg/1000 mg tabletitugevusega kaks korda

ööpäevas, üks tablett hommikul ja teine õhtul.

- Patsiendid, kellel monoteeraapia maksimaalse metformiini annusega ei taga adekvaatset kontrolli: Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'iga ravi tuleb alustada vildagliptiini annusega 50 mg kaks korda ööpäevas (kokku 100 mg ööpäevas) koos juba võetava metformiini annusega.
- Patsiendid, kes lähevad üle vildagliptiini ja metformiini eraldi tablettidena kasutamisel: Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'iga ravi tuleb alustada vildagliptiini ja metformiini samades annustes.
- Patsiendid, kellel kaksikkombinatsioon metformiini ja sulfonüüluureaga ei taga adekvaatset kontrolli: Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i annus peaks vastama vildagliptiini annusele 50 mg kaks korda ööpäevas (kokku 100 mg ööpäevas) ja metformiini annusele, mis on sarnane juba võetavaga. Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i ja sulfonüüluurea kooskasutamisel tuleb kaaluda sulfonüüluurea väiksemat annust, et vähendada hüpoglükeemia riski.
- Patsiendid, kellel kaksikkombinatsioon insuliini ja maksimaalse talutava metformiini annusega ei taga adekvaatset kontrolli: Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i annus peaks vastama vildagliptiini annusele 50 mg kaks korda ööpäevas (kokku 100 mg ööpäevas) ja metformiini annusele, mis on sarnane juba võetavaga.

Vildagliptiini ja metformiini ohutus ja efektiivsus kasutamisel kolmikravis koos tiasolidiindioonidega ei ole kindlaks tehtud.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid (vanus ≥ 65 aastat)

Kuna metformiin eritub neerude kaudu ning eakatel patsientidel esineb sageli neerufunktsiooni langust, tuleb Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i kasutataval eakatel patsientidel regulaarselt kontrollida neerufunktsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Enne ravi alustamist metformiini sisaldavate ravimitega tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) ja edaspidi vähemalt üks kord aastas. Patsientidel, kellel esineb suurenenud risk neerukahjustuse progresseerumiseks, samuti eakatel, tuleb neerufunktsiooni hinnata sagedamini, nt iga 3...6 kuu järel.

Metformiini maksimaalne ööpäevane annus tuleb eelistatult jagada 2...3 annuseks. Patsientidel, kelle GFR on alla 60 ml/min, tuleb enne ravi alustamist metformiiniga üle vaadata riskitegurid, mis võivad suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik 4.4).

Kui puudub Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i sobiv tugevus, tuleb fikseeritud annuse kombinatsioonravimi asemel kasutada eraldi toimeaineid.

GFR ml/min	Metformiin	Vildagliptiin
60...89	Maksimaalne ööpäevane annus on 3000 mg. Halveneva neerufunktsiooni korral võib kaaluda annuse vähendamist.	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
45...59	Maksimaalne ööpäevane annus on 2000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Maksimaalne ööpäevane annus on 50 mg.
30...44	Maksimaalne ööpäevane annus on 1000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	
< 30	Metformiin on vastunäidustatud.	

Maksakahjustus

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel, kaasa arvatud nendel patsientidel, kel ravieelnealaniinaminotransferaasi (ALAT) või aspartaataminotransferaasi (ASAT) väärtus on > 3x üle normivahemiku ülempiiri (ULN) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.8).

Lapsed

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel (vanus < 18 aasta). Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel (vanus < 18 aasta) ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtmine koos toiduga või vahetult pärast sööki võib vähendada metformiiniga seotud seedetrakti kõrvaltoimete esinemist (vt ka lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Igat tüüpi äge metaboolne atsidoos (nt laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos).
- Diabeetiline prekooma.
- Raske neerupuudulikkus (GFR < 30 ml/min) (vt lõik 4.4).
- Ägedad seisundid, mis võivad mõjutada neerufunktsiooni, nagu:
 - dehüdratsioon,
 - raskekujuline infektsioon,
 - šokk,
 - jodeeritud kontrastainete intravaskulaarne manustamine (vt lõik 4.4).
- Äge või krooniline haigus, mis võib põhjustada kudede hüpoksiat, nagu:
 - südame- või hingamispuudulikkus,
 - hiljuti põetud müokardiinfarkt,
 - šokk.
- Maksakahjustus (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).
- Äge alkoholimürgistus, alkoholism.
- Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord ei asenda insuliini insuliinravi vajavatel patsientidel

ning seda ei tohi kasutada 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel.

Laktatsidoos

Laktatsidoos on väga harv, kuid tõsine ainevahetuslik tüsistus, mis võib kõige sagedamini ilmned neerufunktsiooni ägeda halvenemise, kardiorespiratoorse haiguse või sepsise korral. Neerufunktsiooni ägedal halvenemisel metformiin kuhjub ja suureneb laktatsidoosi tekkerisk.

Dehüdratsiooni korral (raske kõhulahtisus või oksendamine, palavik või vähenenud vedeliku tarbimine) tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada ja soovitatav on pidada nõu arstiga.

Metformiiniga ravi saavatel patsientidel tuleb ravi neerufunktsiooni tugevalt mõjutavate ravimitega (nt antihüpertensiivsed ravimid, diureetikumid ja MSPVA-d) alustada ettevaatusega. Teisteks riskiteguriteks, mis võivad põhjustada laktatsidoosi teket, on liigne alkoholi tarbimine, maksapuudulikkus, ebapiisavalt kontrollitud diabeet, ketoos, pikaajaline paastumine ja mis tahes hüpoksiaga seotud haigusseisundid, samuti teiste laktatsidoosi tekitada võivate ravimite samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Patsiente/hooldajaid tuleb teavitada laktatsidoosi tekkeriskist. Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, lihaskrambid, asteenia ja hüpotermia, millele järgneb kooma. Nende sümptomite tekkekahtluse korral peab patsient ravi katkestama ja pöörduma viivitamatult arsti poole. Diagnostilise tähendusega laboratoorses tulemus on vere pH vähenemine (< 7,35), plasma laktaadisisalduse suurenemine (> 5 mmol/l), suurenenud anioonivaegus ja laktaadi/püruvaadi suhe.

Jodeeritud kontrastaine manustamine

Jodeeritud kontrastaine intravaskulaarne manustamine võib viia kontrastaine indutseeritud nefropaatia tekkeni, mille tulemusel metformiin kuhjub ja seega suureneb laktatsidoosi risk. Selliste uuringute puhul tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.5.

Neerufunktsioon

Enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR), vt lõik 4.2. Metformiin on vastunäidustatud patsientidele, kelle GFR on alla 30 ml/min ning ravi tuleb ajutiselt katkestada neerufunktsiooni mõjutavate seisundite tekkimisel, vt lõik 4.3.

Ettevaatus on vajalik samaaegsel ravil ravimitega, mis võivad mõjutada neerude funktsiooni, muuta oluliselt hemodünaamikat või vähendada neerude läbivoolutust ja suurendada metformiini süsteemset ekspositsiooni (vt lõik 4.5).

Maksakahjustus

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel, kaasa arvatud nendel patsientidel, kel ravieelne ALAT või ASAT on > 3x üle ULN-i (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.8).

Maksaensüümide jälgimine

Harvadel juhtudel on teatatud vildagliptiini saanud patsientidel maksa väärtalitlusest (kaasa arvatud hepatiit). Sellistel juhtudel on patsiendil olnud üldjoontes asümptomaatilised ilma kliiniliste tagajärgedeta ja maksafunktsiooni testide tulemused (LFT-d) on peale ravi katkestamist taas normaliseerunud. Enne vildagliptiin/metformiinvesinikkloriidiga raviga alustamist peavad tehtud olema maksafunktsiooni testid (LFT-d), et oleks teada patsiendi testide lähteväärtused.

Vildagliptiin/metformiinvesinikkloriidiga ravi ajal tuleb jälgida maksafunktsiooni esimese aasta jooksul kolmekuuliste intervallidena ning seejärel perioodiliselt. Patsientidele, kellele leitakse maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, tehakse selle leiu kinnitamiseks teine maksafunktsiooni kontroll ning seejärel sagedased LFT-d kuni kõrvalekalde(-kallete) normaliseerumiseni. Kui püsib

ASAT või ALAT aktiivsuse suurenemine kolm või enam korda üle ULN-i, on soovitatav vildagliptiin/metformiinvesinikkloriidiga ravi lõpetada. Patsiendid, kellel on kollatõbi või teised nähud, mis viitavad maksa väärtalitlusele, peavad lõpetama vildagliptiin/metformiinvesinikkloriidiga ravi.

Pärast Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'iga ravi lõpetamist ja maksa LFT-i normaliseerumist ei tohi Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'iga ravi jätkata.

Nahakahjustused

Mittekliinilistes toksikoloogilistes uuringutes on vildagliptiini kasutamisel kirjeldatud nahakahjustusi (sh ville ja haavandeid) ahvide jäsemel (vt lõik 5.3). Kuigi kliinilistes uuringutes ei täheldatud nahakahjustuste suurenenud esinemissagedust, on ravimi kasutamise kogemus diabeetiliste nahakahjustustega patsientidel vähene. Lisaks on teatatud villilistest ja eksfoliatiivsetest nahakahjustustest. Seetõttu soovitatakse diabeedihageid jälgida nahakahjustuste (villide või haavandite) tekke suhtes.

Äge pankreatiit

Vildagliptiini kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekkeriskiga. Patsiente tuleb teavitada ägedale pankreatiidile iseloomulikest sümptomitest.

Pankreatiidi kahtluse korral tuleb vildagliptiini kasutamine lõpetada; kui kinnitatakse ägeda pankreatiidi diagnoos, ei tohi vildagliptiiniga ravi uuesti alustada. Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kellel on varem olnud äge pankreatiit.

Hüopoglükeemia

Sulfonüüluuread põhjustavad teadaolevalt hüopoglükeemiat. Patsientidel, kes saavad vildagliptiini koos sulfonüüluureaga, võib olla risk hüopoglükeemia tekkeks. Seetõttu võiks kaaluda sulfonüüluurea madalamat annust, et vähendada hüopoglükeemia riski.

Kirurgia

Ravi metformiiniga peab katkestama, kui operatsiooniks kasutatakse üld-, spinaal- või epiduraalanesteesiat. Ravi võib uuesti alustada mitte varem kui 48 tundi pärast operatsiooni või toidu suukaudse manustamisega taas alustamist ning eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'iga ei ole nõuetekohaseid koostoimeuuringuid läbi viidud. Järgnev informatsioon kajastab üksikute toimeainete kohta saadud andmeid.

Vildagliptiin

Vildagliptiinil on madal potentsiaal koostoimete tekkeks samaaegselt manustatud ravimitega. Kuna vildagliptiin ei ole tsütokroom P (CYP) 450 ensüümide substraat ning ei inhibeeri ega indutseeri CYP 450 ensüüme, ei ole tõenäoline koostoimete teke toimeainetega, mis on nende ensüümide substraadid, inhibiitorid või indutseerijad.

Vildagliptiiniga kombinatsioonis suukaudsete diabeediravimitega (pioglitason, metformiin ja gliburiid) läbi viidud uuringute tulemused ei ole sihtgrupis näidanud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.

Ravimite koostoimeuuringud digoksiini (P-glükoproteiini substraat) ja varfariiniga (CYP2C9 substraat) tervetel isikutel ei ole näidanud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid pärast vildagliptiini samaaegset manustamist.

Ravimite koostoimeuuringud tervetel isikutel on läbi viidud amlodipiini, ramipriili, valsartaani ja simvastatiiniga. Nendes uuringutes ei täheldatud pärast vildagliptiiniga koosmanustamist kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid. Ent sihtrühmas ei ole see kindlaks tehtud.

Kombinatsioon AKE inhibiitoritega

Patsientidel, kes samaaegselt kasutavad AKE inhibiitoreid, võib esineda suurem angioödeemi risk (vt lõik 4.8).

Nagu ka teiste suukaudsete diabeediravimite puhul, võivad vildagliptiini hüperglükeemilist toimet vähendada teatud toimeained, sealhulgas tiasiidid, glükokortikosteroidid, kilpnäärmeravimid ja sümpatomimeetikumid.

Metformiin

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Alkohol

Alkoholimürgistus on seotud laktatsidoosi suurenenud riskiga, eriti paastumise, alatoitumise või maksakahjustuse korral.

Jodeeritud kontrastaine

Röntgenuurinute puhul tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Kombinatsioonid, mis nõuavad ettevaatust

Mõned ravimid võivad avaldada neerufunktsioonile mittesoovivat toimet ning seega suurendada laktatsidoosi riski, nt MSPVA-d, sh selektiivsed tsüklo-oksügenaas (COX) II inhibiitorid, AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid ja diureetikumid, eriti lingudiureetikumid. Kasutades neid ravimeid kombinatsioonis metformiiniga, on vajalik hoolikas neerufunktsiooni jälgimine.

Glükokortikosteroidid, beeta-2-adrenomimeetikumid ja diureetikumid omavad nn sisemist hüperglükeemilist aktiivsust. Patsienti tuleb sellest teavitada, samuti tuleb sagedamini kontrollida veresuhkru taset, eriti ravi alguses. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga või pärast selle ärajätmist Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i annust korrigeerida.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite toimel võib langeda veresuhkru tase. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga või pärast selle ärajätmist antihüperglükeemilise ravimi annust korrigeerida.

Samaaegne ravimite kasutamine, mis mõjutavad metformiini neerude kaudu eritamise eest vastutavaid neerude tubulaartranspordisüsteeme (nt orgaaniline katioonne transporter-2 [OCT2]/ ravimeid ja toksiine väljutava valgu [*multidrug and toxin extrusion*, MATE] inhibiitorid, nagu ranolasiin, vandetaniib, dolutegraviir ja tsimetidiin) võib suurendada metformiini süsteemset ekspositsiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Vildagliptiini loomkatsed on näidanud suurte annuste kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Metformiini loomkatsed ei ole näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Vildagliptiini ja metformiiniga läbiviidud loomkatsetes ei ole leitud teratogeensuse ilminguid, kuid emasloomale toksilistel annustel on olnud toksiline toime lootele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i ei tohi kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Loomkatsed on näidanud, et nii metformiin kui vildagliptiin erituvad rinnapiima. Ei ole teada, kas vildagliptiin eritub rinnapiima, kuid metformiin eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Kuna metformiin võib vastsündinul põhjustada hüpoplükeemiat ja inimkatsete tulemused vildagliptiini kohta puuduvad, ei tohi Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i rinnaga toitmise ajal kasutada (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Uuringuid Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i toime kohta inimese fertiilsusele ei ole läbi viidud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Patsiendid, kellel võib kõrvaltoimena tekkida pearinglus, peavad hoiduma autojuhtimisest või masinatega töötamisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ohutusalaased andmed on saadud 6197-lt patsiendilt, kes kasutasid vildagliptiini/metformiini randomiseeritud platseebokontrolliga uuringutes. Nendest patsientidest kasutasid 3698 vildagliptiini/metformiini ning 2499 platseebot/metformiini.

Ravimiga Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord ei ole kliinilisi ravimiuuringuid läbi viidud. Samas on tõestatud Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i bioekvivalentsus koosmanustatud vildagliptiini ja metformiiniga (vt lõik 5.2).

Enamus kõrvaltoimetest olid kerged ja mööduvad ning ei vajanud ravi katkestamist. Ei leitud seost kõrvaltoimete ning vanuse, etnilise kuuluvuse, ravi kestuse või ööpäevase annuse vahel. Vildagliptiini kasutamist on seostatud pankreatiidi tekkeriskiga. Pärast metformiini kasutamist on teatatud laktatsidoosi tekkest, eriti kaasuva neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Järgnevalt on organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi loetletud kõrvaltoimed, mida kirjeldati patsientidel, kes said topeltpimedates kliinilistes uuringutes vildagliptiini monoterapia ja täiendava ravimina. Esinemissagedus on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed patsientidel, kes said vildagliptiini ja metformiini (kas eraldi toimeainetena või fikseeritud kombinatsioonannuses) või kombinatsioonis teiste diabeediravimitega

Organsüsteemi klass - kõrvaltoime	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Ülemiste hingamisteede infektsioon	Sage
Nasofarüüngiit	Sage

Ainevahetus- ja toitumishäired	
Hüopoglükeemia	Aeg-ajalt
Isutus	Aeg-ajalt
Vitamiin B12 vähenenud imendumine ja laktatsidoos	Väga harv*
Närvisüsteemi häired	
Pearinglus	Sage
Peavalu	Sage
Treemor	Sage
Metallimaitse suus	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	
Oksendamine	Sage
Kõhulahtisus	Sage
Iiveldus	Sage
Gastroösofageaalne reflukshaigus	Sage
Kõhupuhitus	Sage
Kõhukinnisus	Sage
Kõhuvalu, sh valu ülakõhus	Sage
Pankreatiit	Aeg-ajalt
Maksa ja sapiteede häired	
Hepatiit	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Liighigistamine	Sage
Sügelus	Sage
Lööve	Sage
Dermatiit	Sage
Erüteem	Aeg-ajalt
Urtikaaria	Aeg-ajalt
Eksfoliatiivsed ja villilised nahakahjustused, sealhulgas villiline pemfigoid	Teadmata [†]
Naha vaskuliit	Teadmata [†]
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Artralgia	Sage
Müalgia	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Asteenia	Sage
Väsimus	Aeg-ajalt
Külmavärinad	Aeg-ajalt
Perifeerne turse	Aeg-ajalt
Uuringud	
Ebanormaalsed maksafunktsiooni testide tulemused	Aeg-ajalt
* Kõrvaltoimed, millest teatati patsientidel, kes said metformiini monoteraapiana ja mida ei täheldatud patsientidel, kes said vildagliptiin+metformiini fikseeritud kombinatsioonannuses. Lisateabe saamiseks vaadake metformiini ravimi omaduste kokkuvõtet.	
† Vastavalt turuletulekujärgsele kogemusele.	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vildagliptiin

Maksakahjustus

Harvadel juhtudel on vildagliptiini kasutamisel teatatud maksafunktsiooni häiretest (kaasa arvatud hepatiit). Sellistel juhtudel on patsiendid olnud üldjoontes asümptomaatilised ilma kliiniliste tagajärgedeta ja maksafunktsiooni testide tulemused on peale ravi katkestamist taas normaliseerunud. Kuni 24 nädalat kestnud kontrolliga monoteraapia ja täiendava ravi uuringutes oli ≥ 3 korra ULN-i

(normi ülemist piiri) ületavate ALAT või ASAT väärtuste (mis esinesid vähemalt kahel järjestikusel mõõtmisel või viimasel ravivisiidil) esinemissagedus vildagliptiini annuse 50 mg üks kord ööpäevas, vildagliptiini annuse 50 mg kaks korda ööpäevas ja platseebo puhul vastavalt 0,2%, 0,3% ja 0,2%. Need transaminaaside tõusud olid üldjoontes asümptomaatilised, olemuselt mitteprogresseeruvad ja sellega ei kaasunud kolestaasi ega kollatõbe.

Angioödeem

Harvadel juhtudel, kontrollgrupiga lähedase sagedusega, on vildagliptiini kasutamisel esinenud angioödeemi. Suurema sagedusega on angioödeemi juhtusid esinenud vildagliptiini manustamisel koos angiotensiinkonvertaasi inhibiitoriga (AKE inhibiitor). Enamikel kordadel oli tegemist kergekujuliste juhtudega, mis taandusid vildagliptiiniga ravi jätkamisel.

Hüpoglükeemia

Võrdlevates kontrolliga monoteeraapia uuringutes, kus vildagliptiini (0,4%) kasutati monoteeraapiana koos aktiivse võrdlusravimi või platseeboga (0,2%), täheldati hüpoglükeemia juhtusid aeg-ajalt. Tõsiseid hüpoglükeemia episoode ei kirjeldatud. Koos metformiiniga kasutamisel esines hüpoglükeemiat 1%-l vildagliptiiniga ravitud patsientidel ning 0,4%-l platseebot saanud patsientidel. Pioglitasoni lisamisel esines hüpoglükeemiat 0,6%-l vildagliptiiniga ravitud patsientidel ning 1,9%-l platseebot saanud patsientidel. Sulfonüüluurea lisamisel esines hüpoglükeemiat 1,2%-l vildagliptiiniga ravitud patsientidel ning 0,6%-l platseebot saanud patsientidel. Sulfonüüluurea ja metformiini lisamisel esines hüpoglükeemiat 5,1%-l vildagliptiiniga ravitud patsientidel ning 1,9%-l platseebot saanud patsientidel. Patsientidel, kes kasutasid vildagliptiini kombinatsioonis insuliiniga, oli hüpoglükeemia tekkesagedus 14% vildagliptiinirühmas ning 16% platseeborühmas.

Metformiin

Vitamiin B12 vähenenud imendumine

Vitamiin B12 imendumise vähenemist koos vitamiini sisalduse vähenemisega seerumis on väga harva kirjeldatud patsientidel, kes saavad pikaajalist ravi metformiiniga. Selle etioloogiaga tuleks arvestada juhul, kui patsiendil esineb megaloblastiline aneemia.

Maksafunktsioon

Üksikjuhtudel on kirjeldatud kõrvalekaldeid maksafunktsiooni testides või hepatiiti, mis taanduvad pärast metformiiniga ravi lõpetamist.

Seedetrakti häired

Ravi alustamisel esineb kõige sagedamini seedetrakti kõrvaltoimeid, mis enamikel juhtudel taanduvad iseeneslikult. Nende vältimiseks soovitatakse metformiini võtta kaheks väiksemaks annuseks jagatuna söögi ajal või pärast sööki. Seedetrakti kõrvaltoimeid võib aidata vähendada ka annuse aeglane suurendamine.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i üleannustamise kohta andmed puuduvad.

Vildagliptiin

Andmed vildagliptiini üleannustamise kohta on vähesed.

Sümptomid

Andmed vildagliptiini üleannustamise tõenäoliste sümptomite kohta saadi suureneva annuse taluvuse uuringust 10 päeva vältel vildagliptiini saanud tervetel isikutel. 400 mg kasutamisel täheldati kolme

lihavalu juhtu ning üksikjuhtudel kergelt ja mööduvat paresteesiat, palavikku, turseid ja lipaasisalduse mööduvat suurenemist. 600 mg kasutamisel tekkis ühel isikul käte ja jalgade turse ning kreatiinfosfokinaasi (KFK), ASAT, C-reaktiivse valgu (CRV) ja müoglobiini sisalduse suurenemine. Kolmel tesiel isikul tekkis jalgade turse, millega kahel juhul kaasnes paresteesia. Kõik sümptomid ja laboratoorsed kõrvalekalded taandusid ilma ravita pärast uuringuravimi ärajätmist.

Metformiin

Metformiini suur üleannustamine (või kui esineb kaasuv laktatsidoosi risk) võib viia laktatsidoosi tekkeni, mis on erakorraline seisund ja vajab haiglaravi.

Ravi

Metformiin on kõige efektiivsemalt eemaldatav hemodialüüsi teel. Ent vildagliptiin ei ole eemaldatav hemodialüüsi teel, kuigi hüdrolüüsil tekkiv põhimetaboliit (LAY 151) on eemaldatav hemodialüüsi teel. Soovitav on toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, suukaudsete vere glükoosisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid, ATC-kood: A10BD08.

Toimemehhanism

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord sisaldab kahte antihüperglükeemilise toimega ravimit, millel on teineteist täiendav toimemehhanism veresuhkru taseme langetamisel 2. tüüpi diabeediga patsientidel. Nendeks ravimiteks on pankrease saarekeste stimulaatorite rühma kuuluv vildagliptiin ja biguaanide rühma ravim metformiinesinikkloriid.

Vildagliptiin, mis kuulub pankrease saarekeste stimulaatorite rühma, on tugevatoimeline ja selektiivne dipeptidüüldipeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitor. Metformiini põhitoime seisneb endogeense glükoosi produktsiooni vähendamises maksas.

Farmakodünaamilised toimed

Vildagliptiin

Vildagliptiin inhibeerib dipeptidüüldipeptidaas-4 (DPP-4) ensüümi, mis tagab inkretiinhormoonide GLP-1 (glükagoonitaheline peptiid 1) ja GIP (glükoos-sõltuv insulintroopne polüpeptiid) lammutamise.

Vildagliptiini manustamise tulemuseks on DPP-4 aktiivsuse kiire ja täielik inhibeerimine, mille tulemusena suureneb inkretiinhormoonide GLP-1 ja GIP endogeenne sisaldus tühja kõhuga ja söömisjärgselt.

Suurendades nende inkretiinhormoonide endogeenset sisaldust, suurendab vildagliptiin beetarakkude tundlikkust glükoosi suhtes, mille tulemusena paraneb glükoosist sõltuv insuliini sekretsioon. 2. tüüpi diabeediga patsientide ravi vildagliptiiniga annuses 50...100 mg ööpäevas viis beetarakkude funktsiooni näitajate, sh HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment*- β), proinsuliini ja insuliini suhte ning beetarakkude reaktiivsuse näitajate olulise paranemiseni standardeine järgselt. Mittediabeetikutel (normaalse veresuhkru tasemega isikutel) ei stimuleeri vildagliptiin insuliini sekretsiooni ega vähenda glükoosisaldust.

Suurendades endogeense GLP-1 sisaldust, suurendab vildagliptiin ka alfarakkude tundlikkust glükoosi suhtes, mille tulemuseks on glükoosile sobivam glükagooni sekretsioon.

Insuliini/glükagooni suhte suurenemine hüperglükeemia ajal inkretiinhormoonide sisalduse suurenemise tõttu viib tühja kõhuga ja söömisjärgse glükoosi produktsiooni vähenemiseni maksas, mille tulemuseks on veresuhkru sisalduse langus.

GLP-1 sisalduse suurenemise teadaolev toime on aeglustunud mao tühjenemine, mida ei täheldatud vildagliptiinravi puhul.

Metformiin

Metformiin on antihüperglükeemilise toimega biguaanid, mis langetab nii basaalsel kui einejärgset vere glükooisisaldust. Metformiin ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ning seetõttu ei põhjusta ka hüperglükeemiat või kaalutõusu.

Metformiini vere glükooisisaldust langetav toime avaldub kolme toimemehhanismi kaudu:

- vähendab glükoosi produktsiooni maksas glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi pärssimise teel;
- suurendades mõõdukalt lihaskoe insuliinitundlikkust, parandab glükoosi perifeerset omastamist ja utiliseerimist;
- aeglustab glükoosi imendumist seedetraktist.

Metformiin stimuleerib intratsellulaarset glükogeeni sünteesi, avaldades toimet glükogeensüntaasile. Metformiin suurendab spetsiifiliste membraani glükosikandurite (GLUT-1 ja GLUT-2) transpordivõimet.

Sõltumatult veresuhkru sisaldust langetavast toimest on metformiinil soodne toime lipiidide ainevahetusele. Seda on näidatud raviannuste kasutamisel keskmise kestusega või pikaajalistes kontrollliga kliinilistes uuringutes: metformiin alandab vere üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja triglütseriidide taset.

Prospektiivses randomiseeritud uuringus UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) leidis tõestust efektiivse veresuhkru kontrolli pikaajaline kasu 2. tüüpi diabeedi korral. Metformiiniga ravitud ülekaaluliste patsientide (kui ainult dieet ei osutunud piisavaks) ravitulemuste analüüs näitas järgmist:

- diabeedi tüsistuste absoluutne risk vähenes oluliselt metformiini rühmas (29,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieedi (43,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p=0,0023$) ning sulfonüüluurea kombinatsioon- ja insuliini monoterapia rühmadega (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p=0,0034$);
- diabeediga seotud suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p=0,017$);
- üldise suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta võrreldes ainult dieedi (20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p=0,011$) ning sulfonüüluurea kombinatsioon- ja insuliini monoterapia rühmadega (18,9 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p=0,021$);
- müokardiinfarkti absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p=0,01$).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Vildagliptiini lisamine patsientide raviskeemi, kes ei olnud metformiini monoterapia kasutamisel saavutanud veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist, viis 6-kuulise ravi järgselt HbA_{1c} sisalduse täiendava statistiliselt olulise keskmise vähenemiseni võrreldes platseeboga (gruppidevaheline erinevus -0,7%...-1,1% vastavalt vildagliptiini 50 mg ja 100 mg puhul). Patsientide protsent, kes saavutasid HbA_{1c} languse $\geq 0,7\%$ algväärtusest, oli statistiliselt oluliselt suurem nii vildagliptiini kui vildagliptiini pluss metformiini rühmades (vastavalt 46% ja 60%) võrreldes metformiini pluss platseebo rühmaga (20%). Vildagliptiini ja metformiini kombinatsiooni saanud patsientidel ei täheldatud kehakaalu märkimisväärset muutust võrreldes algväärtusega.

24-nädalases uuringus võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) pioglitasoniga (30 mg üks kord ööpäevas) patsientidel, kelle glükeemiline kontroll ainult metformiiniga oli ebapiisav (keskmine ööpäevane annus: 2020 mg). Metformiinile lisatuna vähenes HbA_{1c}, mille algväärtus oli 8,4%, vildagliptiini korral keskmiselt -0,9% ning pioglitasoni korral -1,0%. Keskmist kaalu suurenemist

(+1,9 kg) täheldati metformiini koos pioglitazoniga saanutel, võrreldes nendega, kes said metformiini koos vildagliptiiniga (+0,3 kg).

2 aastat kestvas kliinilises uuringus võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) glimepiriidiga (kuni 6 mg ööpäevas – keskmine annus 2 aasta täitumisel: 4,6 mg) patsientidel, keda raviti metformiiniga (keskmine ööpäevane annus 1894 mg). 1 aasta pärast oli vildagliptiini lisamisel metformiinile HbA_{1c} langus keskmiselt -0,4% ning glimepiriidi lisamisel metformiinile -0,5%, keskmisest HbA_{1c}-st algväärtusega 7,3%. Vildagliptiini korral oli kehakaalu muutus -0,2 kg vs +1,6 kg glimepiriidi korral. Hüpopglükeemia esinemissagedus vildagliptiini grupis oli märkimisväärselt madalam (1,7%) kui glimepiriidi grupis (16,2%). Uuringu tulemusnäitajani jõudes (2 aasta lõpul) olid mõlemas ravigrupis HbA_{1c} väärtused sarnased algväärtustega ning kehakaalu muutused ja hüpopglükeemia esinemissageduse erinevused jäid samaks.

52 nädala pikkusel uuringuperioodil võrreldi vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) gliklasiidiga (keskmine ööpäevane annus: 229,5 mg) patsientidel, kellel metformiiniga puudus adekvaatne glükeemiline kontroll (metformiini annuse algväärtus 1928 mg/ööpäevas). Ühe aasta möödudes oli keskmine HbA_{1c} (glükeeritud hemoglobiini) väärtuse vähenemine uuringugrupis, kus metformiinile lisati juurde vildagliptiini, -0,81% (keskmine HbA_{1c} algväärtus oli 8,4%) ning uuringugrupis, kus metformiinile lisati juurde gliklasiid, -0,85% (keskmine HbA_{1c} algväärtus oli 8,5%); saavutati statistiliselt samaväärne tulemus (95% CI -0,11...0,20). Kehakaalu muutus vildagliptiiniga oli +0,1 kg võrreldes +1,4 kg kaalutõusuga gliklasiidi puhul.

24-nädalases uuringus hinnati varem ravimata patsientidel algravina kasutamisel vildagliptiini ja metformiini (raviannust suurendati järk-järgult 50 mg/500 mg-ni või 50 mg/1000 mg-ni kaks korda ööpäevas) fikseeritud annustega kombineeritud ravi efektiivsust. Vildagliptiin/metformiin 50 mg/1000 mg kaks korda ööpäevas alandas HbA_{1c} väärtust -1,82% võrra, vildagliptiin/metformiin 50 mg/500 mg kaks korda ööpäevas -1,61% võrra, metformiin 1000 mg kaks korda ööpäevas -1,36% võrra ja vildagliptiin 50 mg kaks korda ööpäevas -1,09% võrra HbA_{1c} keskmisest algväärtusest 8,6%. Uuringus osalejatel, kelle HbA_{1c} algväärtus oli $\geq 10,0\%$, oli alanemine suurem.

24-nädalane randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring viidi läbi 318 patsiendil hindamaks vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis metformiini (≥ 1500 mg ööpäevas) ja glimepiriidiga (≥ 4 mg ööpäevas). Vildagliptiin kombinatsioonis metformiini ja glimepiriidiga alandas platseeboga võrreldes märgatavalt HbA_{1c} taset. Keskmine platseebokohandatud HbA_{1c} taseme alanemine võrreldes keskmise algväärtusega 8,8% oli -0,76%.

Viieaastane mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime uuring (VERIFY) viidi läbi 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, hindamaks vildagliptiini ja metformiini varajase kombinatsioonravi (N=998) toimet võrreldes konventsionaalse esmase metformiini monoterapiaga, millele järgneb kombinatsioonravi vildagliptiiniga (tsükliilise ravi rühm) (N=1003) esmaselt diagnoositud 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. Kaks korda ööpäevas võetava 50 mg vildagliptiini ja metformiini kombinatsioonraviga täheldati „aeg esmase ravi ebaõnnestumiseni“ suhtelise riski statistilist ja kliiniliselt olulist vähenemist (HbA_{1c} väärtus $\geq 7\%$) võrreldes metformiini monoterapiaga eelnevalt ravimata 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel viie uuringuaasta jooksul (HR [95% CI]: 0,51 [0,45; 0,58]; p<0,001). Esmase ravi ebaõnnestus (HbA_{1c} väärtus $\geq 7\%$) 429-l (43,6%) patsiendil kombinatsioonravi rühmas ja 614-l patsiendil (62,1%) tsükliilise ravi rühmas.

24-nädalane randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring viidi läbi 449 patsiendil hindamaks vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis stabiilses annuses basaal- või seguinsuliiniga (keskmine päevane annus 41 toimeühikut) koos samaaegse metformiini kasutamisega (N=276) või ilma (N=173). Vildagliptiin kombinatsioonis insuliiniga alandas võrreldes platseeboga märgatavalt HbA_{1c} taset. Kogupopulatsioonis oli keskmine platseebokohandatud HbA_{1c} alanemine võrreldes keskmise algväärtusega 8,8% -0,72%. Alarühmades, keda raviti insuliiniga koos samaaegse metformiini manustamisega või ilma, oli keskmine platseebokohandatud HbA_{1c} taseme alanemine vastavalt -0,63% ja -0,84%. Hüpopglükeemia esinemine kogupopulatsioonis oli vildagliptiini- ja platseeborühmades vastavalt 8,4% ja 7,2%. Patsientidel, kes said vildagliptiini, ei esinenud kehakaalu tõusu (+0,2 kg) samal ajal kui platseebot saanud patsientidel

esines kehakaalu langus (-0,7 kg).

Teises 24-nädalases uuringus kauglearenenud 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel ei olnud insuliiniga (lühi- ja pikatoimeline, keskmine insuliini annus 80 IU/ööpäevas) saavutatud adekvaatset kontrolli, oli vildagliptiini (50 mg kaks korda ööpäevas) lisamisel insuliinile keskmine HbA_{1c} taseme alanemine statistiliselt oluliselt suurem kui platseebo lisamisel insuliinile (0,5% vs 0,2%). Hüpglükeemia esinemine oli vildagliptiini rühmas väiksem kui platseeborühmas (22,9% vs 29,6%).

Kardiovaskulaarne risk

Viidi läbi sõltumatult ja prospektiivselt hinnatud kardiovaskulaarsete sündmuste riski metaanalüüs, mis hõlmas 37 III ja IV faasi monoterapia ja kombinatsioonravi kliinilist uuringut kestusega kuni 2 aastat (ravimiga kokkupuute keskmine aeg vildagliptiini puhul 50 nädalat ja võrdlusravimi puhul 49 nädalat) ja analüüs näitas, et vildagliptiin vs võrdlusravi ei tõsta kardiovaskulaarset riski. Olulise kardiovaskulaarse sündmuse, sealhulgas äge müokardi infarkt, insult või kardiovaskulaarne surm, liit-tulemusnäitaja oli vildagliptiinil sarnane võrreldes kombineeritud aktiivse võrdlusravimi ja platseeboga [Mantel–Haenszel (M-H) riski suhe 0,82 (95% CI 0,61...1,11)]. Oluline kardiovaskulaarne sündmus esines 83 patsiendil 9599-st (0,86%), keda raviti vildagliptiiniga, ning 85 patsiendil 7102-st (1,20%), kes said võrdlusravi. Olulise kardiovaskulaarse sündmuse üksikute komponentide hindamisel ei täheldatud riski suurenemist (sarnane M-H riski suhe). Südamepuudulikkuse kinnitatud juhtudest ehk haiglaravi vajanud või esmastest südamepuudulikkuse juhtudest teatati 41 (0,43%) vildagliptiiniga ravitud patsiendil ning 32 (0,45%) võrdlusravi saanud patsiendil, M-H riski suhe 1,08 (95% CI 0,68...1,70).

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama vildagliptiini ja metformiini kombinatsiooniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta II tüüpi diabeedi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Imendumine

Bioekvivalentsust on demonstreeritud Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i kolme annusetugevuse (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg ja 50 mg/1000 mg) ning vildagliptiini ja metformiinvesinikkloriidi tablettide vaba kombinatsiooni vahel samades annustes.

Toit ei mõjuta vildagliptiini imendumise ulatust ja kiirust preparaadist Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord. Koos toiduga manustamisel vähenes metformiini imendumise kiirus ja ulatus preparaadist Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg, mida näitas C_{max} vähenemine 26%, AUC vähenemine 7% ja T_{max} pikenemine (2,0...4,0 t).

Järgnevalt on toodud Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'is sisalduvate üksikute toimeainete farmakokineetilised omadused.

Vildagliptiin

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist tühja kõhuga imendub vildagliptiin kiiresti, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1,7 tunni möödudes. Toit aeglustab vähesel määral maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aega 2,5 tunnini, kuid ei muuda üldist ekspositsiooni (AUC). Vildagliptiini manustamisel koos toiduga vähenes C_{max} (19%) võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Kuid muutus ei olnud kliiniliselt oluline, mistõttu vildagliptiini võib manustada koos toiduga või ilma. Absoluutne biosaadavus on 85%.

Jaotumine

Vildagliptiini seonduvus plasmavalkudega on väike (9,3%) ning ravim jaotub võrdselt plasma ja

erütrotsüütide vahel. Pärast intravenooset manustamist tasakaalukontsentratsiooni faasis on vildagliptiini keskmine jaotusruumala (V_{ss}) 71 liitrit, mis näitab ekstravaskulaarset jaotumist.

Biotransformatsioon

Metabolism on põhiline vildagliptiini eliminatsiooni tee inimestel (69% annusest). Põhimetaboliit (LAY 151) on farmakoloogiliselt inaktiivne ja tekib tsüanorühma hüdrolüüsil (57% annusest) ning hüdrolüüsib edasi amiidiks (4% annusest). *In vivo* uuringu põhjal, kus kasutati DPP-4 vaegusega rotte, osaleb DPP-4 osaliselt vildagliptiini hüdrolüüsil. Vildagliptiin ei metaboliseeru olulisel määral CYP 450 ensüümide kaudu ning sellest tulenevalt ei mõjuta vildagliptiini metaboolset kliirensit CYP 450 ensüüme inhibeerivate ja/või indutseerivate ravimite samaaegne manustamine. *In vitro* uuringud näitasid, et vildagliptiin ei inhibeeri/indutseeri CYP 450 ensüüme. Seetõttu ei mõjuta vildagliptiin tõenäoliselt CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 või CYP 3A4/5 kaudu metaboliseeruvate samaaegselt manustatud ravimite metaboolset kliirensit.

Eritumine

Pärast [14 C]-vildagliptiini suukaudset manustamist eritus ligikaudu 85% annusest uriiniga ja 15% väljaheitega. Pärast suukaudset manustamist eritus neerude kaudu muutumatul kujul 23% vildagliptiini annusest. Pärast intravenooset manustamist tervetele isikutele on vildagliptiini üldkliirens ja renaalne kliirens vastavalt 41 ja 13 l/t. Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast intravenooset manustamist oli ligikaudu 2 tundi. Eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast suukaudset manustamist oli ligikaudu 3 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Vildagliptiini C_{max} ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) suurenesid ligikaudu proportsionaalselt annusega kogu terapeutilise annusevahemiku lõikes.

Patsientide erirühmad

Sugu: Tervete mees- ja naissoost isikute vahel ei täheldatud vildagliptiini farmakokineetika kliiniliselt olulisi erinevusi laias vanuse- ja kehamassi indeksi (KMI) vahemikus. Sugu ei mõjuta DPP-4 inhibeerimist vildagliptiini poolt.

Vanus: Tervetel eakatel isikutel (≥ 70 -aastased) suurenes vildagliptiini (100 mg üks kord ööpäevas) üldine ekspositsioon 32% ning maksimaalne plasmakontsentratsioon 18% noorte tervete isikutega (18...40-aastased) võrreldes. Neid muutusi ei loeta kliiniliselt olulisteks. Vanus ei mõjuta DPP-4 inhibeerimist vildagliptiini poolt.

Maksakahjustus: kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega (Child-Pugh A-C) isikutel ei täheldatud vildagliptiini ekspositsiooni kliiniliselt olulisi muutusi (maksimaalselt ~30%).

Neerukahjustus: Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega isikutel suurenes vildagliptiini süsteemne ekspositsioon (C_{max} 8...66%; AUC 32...134%) ja vähenes üldkliirens normaalse neerufunktsiooniga isikutega võrreldes.

Etniline kuuluvus: Piiratud andmed viitavad sellele, et rass ei mõjuta oluliselt vildagliptiini farmakokineetikat.

Metformiin

Imendumine

Metformiini suukaudse annuse manustamise järgselt saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) 2,5 t jooksul. Tervetel isikutel on 500 mg metformiini tableti absoluutne biosaadavus ligikaudu 50...60%. Pärast suukaudse annuse manustamist oli imendumata ravimi osakaal roojas 20...30%.

Suukaudsel manustamisel on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika on mittelineaarne. Metformiini tavaliste annuste ja manustamisskeemide kasutamisel saabub tasakaalukontsentratsioon plasmas 24...48 tunni jooksul ning jääb üldjuhul alla 1 μ g/ml. Kontrolliga kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalne

konsentratsioon plasmas (C_{max}) 4 µg/ml, isegi maksimaalsete annuste puhul.

Toit vähendab ja vähesel määral ka aeglustab metformiini imendumist. Pärast 850 mg annuse manustamist täheldati maksimaalse plasmakonsentratsiooni 40% langust, AUC 25% vähenemist ja maksimaalse plasmakonsentratsiooni saabumise aja pikenedust 35 minuti võrra. Muutuste kliiniline tähtsus on teadmata.

Jaotumine

Metformiin seondub plasmavalkudega ebaolulisel määral. Ravim tungib erütrotsüütidesse. Keskmine jaotusruumala (V_d) on 63...276 l.

Biotransformatsioon

Metformiin eritub muutumatul kujul uriiniga. Inimestel ei ole metaboliite leitud.

Eritumine

Metformiin eritub neerude kaudu. Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, mis näitab, et metformiin elimineerub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Suukaudse annuse manustamisel on terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg u 6,5 t. Neerufunktsiooni häire korral väheneb renaalne kliirens võrdeliselt kreatiini kliirensiga ning pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg, põhjustades metformiinisalduse suurenemist plasmas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Vildagliptiin/metformiinvesinikkloriidis sisalduvate toimeainete kombinatsiooniga on läbi viidud kuni 13-nädalase kestusega loomkatsed. Toimeainete kombinatsiooniga seotud uusi toksilisuse ilminguid ei leitud. Järgnevalt toodud andmed on saadud ainult vildagliptiini või metformiiniga teostatud uuringutest.

Vildagliptiin

Südame erutusjuhte aeglustumist täheldati koertel toimetava annuse 15 mg/kg puhul (7-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon C_{max} põhjal).

Rottidel ja hiirtel täheldati alveolaarmakrofaagide kuhjumist kopsudes. Toimetava annus rottidel oli 25 mg/kg (5-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon AUC põhjal) ja hiirtel 750 mg/kg (142-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon).

Koertel täheldati seedetrakti sümptomeid, eriti pehmet väljaheidet, limast väljaheidet, kõhulahtisust ja suuremate annuste puhul verd väljaheites. Toimetava annust kindlaks ei tehtud.

Vildagliptiin ei olnud mutageenne tavapärastes genotoksilisuse *in vitro* ja *in vivo* testides.

Fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus rottidel ei ilmnenud vildagliptiinist tingitud viljakuse langust, reproduktiivsuse või varajase embrüonaalse arengu häireid. Rottidel ja küülikutel uuriti embrüo/loote toksilisust. Lainjate roiete suuremat esinemissagedust täheldati rottidel seoses emaslooma kehakaalu langusega toimetava annuse 75 mg/kg puhul (10-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon). Küülikutel täheldati arengupeatusele viitavat loote madalat kehakaalu ja skeleti muutusi ainult emaslooma tõsise mürgistuse korral toimetava annuse 50 mg/kg puhul (9-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon). Pre- ja postnataalse arengu uuring viidi läbi rottidega. Leide täheldati ainult seoses emaslooma mürgistusega annuste ≥ 150 mg/kg puhul ning nendeks olid möödud kaalulangus ja vähenenud motoorne aktiivsus F1 põlvkonnas.

Kaheaastane kartsinogeensuse uuring viidi läbi rottidel suukaudsete annustega kuni 900 mg/kg (ligikaudu 200 korda suurem inimesel saavutatavast ekspositsioonist maksimaalse soovitatava annuse kasutamisel). Vildagliptiinist tingitud kasvaja esinemissageduse suurenemist ei täheldatud. Teine kaheaastane kartsinogeensuse uuring viidi läbi hiirtel suukaudsete annustega kuni 1000 mg/kg. Rinnanäärme adenokartsinoomide ja hemangiosarkoomide esinemissageduse suurenemist täheldati

vastavalt toimeta annuse 500 mg/kg (59-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon) ja 100 mg/kg (16-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon) puhul. Nende kasvajate suurem esinemissagedus hiirtel ei kujuta endast märkimisväärset ohtu inimestele, kuna vildagliptiinil ja tema põhimetaboliidil puudub genotoksiline toime, kuna kasvajaid täheldati ainult ühel liigil ja suurte süsteemse ekspositsiooni väärtuste puhul.

13-nädalases toksilisuse uuringus makaakidel on nahakahjustusi täheldatud annuste ≥ 5 mg/kg/ööpäevas kasutamisel. Kahjustuskoldeid paiknesid väljaulatuvatel kehaosadel (kätel, jalgadel, kõrvadel ja sabal). Annuse 5 mg/kg/ööpäevas manustamisel (ligikaudu samaväärne inimesel saavutatava AUC ekspositsiooniga 100 mg annuse kasutamisel) täheldati ainult villide teket. Need olid pöörduvad hoolimata ravi jätkumisest ning ei olnud seotud patohistoloogiliste muutustega. Naha ketendust, irdumist, koorikuid ja haavandeid sabal koos vastavate patohistoloogiliste muutustega täheldati annuste ≥ 20 mg/kg/ööpäevas puhul (ligikaudu 3 korda suurem inimesel saavutatavast AUC ekspositsioonist 100 mg annuse kasutamisel). Nekrootilisi koldeid sabal täheldati annuste ≥ 80 mg/kg/ööpäevas kasutamisel. Nahakahjustused ei olnud pöörduvad ahvidel, kes said 160 mg/kg/ööpäevas 4-nädalase paranemisperioodi jooksul.

Metformiin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud metformiini kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Hüdroksüpropüültselluloos
Väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos
Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos 2910
Titaandioksiid (E 171)
Kollane raudoksiid (E 172)
Makrogool 6000
Talk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/Alumiinium blister. Pakendis 30, 60 või 180 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1611/001-006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. märts 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 660 mg metformiinile).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

60 õhukese polümeerikattega tabletti

180 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST

TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SISEKARP (Kolm sellist sisemist karpi pakitakse ühte 180 tabletiga väliskarpi)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 660 mg metformiinile).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitmikpakendi osa, mida ei müüda eraldi.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**13. PARTII NUMBER**

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 780 mg metformiinile).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

60 õhukese polümeerikattega tabletti

180 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST

TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SISEKARP (Kolm sellist sisemist karpi pakitakse ühte 180 tabletiga väliskarpi)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vildagliptinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 780 mg metformiinile).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitmikpakendi osa, mida ei müüda eraldi.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**13. PARTII NUMBER**

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

vildagliptiin/metformiinvesinikkloriid (*Vildagliptinum/Metformini hydrochloridum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtmist
3. Kuidas Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord ja milleks seda kasutatakse

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'is sisalduvad toimeained vildagliptiin ja metformiinvesinikkloriid kuuluvad ravimite rühma, mida nimetatakse „suukaudseteks diabeediravimiteks”.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i kasutatakse 2. tüüpi suhkurtõve raviks täiskasvanutel. Seda suhkurtõve vormi nimetatakse ka insuliinsõltumatuks suhkurtõveks. Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i kasutatakse siis, kui suhkurtõbe ei saa ainult dieedi ja füüsilise koormusega ega/või teiste suhkurtõveravimitega (insuliin või sulfonüüluuread) kontrolli all hoida.

2. tüüpi suhkurtõbi tekib siis, kui organism ei tooda piisavalt insuliini või kui toodetav insuliin ei toimi nii hästi kui vaja. Haigus võib tekkida ka juhul, kui organism toodab liiga palju glükagooni.

Nii insuliini kui glükagooni toodab kõhunääre. Insuliin aitab langetada veresuhkru taset, eriti pärast söömist. Glükagoon vallandab suhkru tootmise maksas, mille tulemusena tõuseb veresuhkru tase.

Kuidas Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord toimib

Mõlemad toimeained vildagliptiin ja metformiin aitavad kontrollida veresuhkru taset. Toimeaine vildagliptiin suurendab insuliini ja vähendab glükagooni tootmist kõhunäärmes. Toimeaine metformiin aitab organismil insuliini paremini ära kasutada. See ravim vähendab veresuhkru taset, mis võib aidata ennetada diabeedist põhjustatud tüsistusi.

2. Mida on vaja teada enne Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtmist

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i ei tohi võtta

- kui olete vildagliptiini, metformiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et võite olla allergiline mõne nimetatud aine suhtes, siis pidage enne Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtmist nõu oma arstiga;
- kui teil on kontrollimata diabeet, millega kaasneb nt raske hüperglükeemia (kõrge veresuhkru sisaldus veres), iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kiire kehakaalu langus, laktatsidoos (vt

- lõik allpool „Laktatsidoosi risk“) või ketoatsidoos. Ketoatsidoos on seisund, kui „ketokehad“ veres kuhjuvad; see võib viia diabeetilise prekooma tekkeni. Sümptomiteks on kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, unisus või ebatavaline puuviljalõhnaline hingeõhk;
- kui teie neerufunktsioon on oluliselt langenud;
 - kui teil on tõsine infektsioon või te olete tõsiselt veetustunud (teie organism on kaotanud palju vedelikku);
 - kui teile on plaanis teha röntgenkontrastuuring (spetsiifiline röntgenuuring, millega kaasneb värvaine süstimine). Vaata ka sellekohast informatsiooni lõigus „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“;
 - kui teil on probleeme maksaga;
 - kui te tarvitate liiga palju alkoholi (kas iga päev või ainult aeg-ajalt);
 - kui te toidate last rinnaga (vt ka „Rasedus ja imetamine“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Laktatsidoosi risk

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord võib põhjustada väga harva, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks, eriti juhul, kui teie neerud ei funktsioneerigi hästi. Laktatsidoosi tekkeriski suurendab kontrollimata diabeet, rasked infektsioonid, pikaajaline paastumine või alkoholi tarbimine, dehüdratsioon (vt lisateave allpool), maksaprobleemid ja mistahes meditsiinilised seisundid, mille puhul on mõne kehaosa hapnikuga varustus vähenenud (nt äge raske südamehaigus). Kui mõni eelpool nimetatust kehtib teie kohta, rääkige oma arstiga lisateabe saamiseks.

Katkestage Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtmine lühiajaliselt, kui teil on seisund, mis võib põhjustada dehüdratsiooni (märkimisväärne kehavedelike kadu) nagu tugev oksendamine, kõhulahtisus, palavik, kuuma käes viibimine või kui te tarbite normaalsest vähem vedelikku. Lisateabe saamiseks rääkige oma arstiga.

Katkestage Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtmine ja võtke ühendust oma arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga, kui teil tekivad mõned laktatsidoosi sümptomid, kuna see võib viia kooma tekkeni.

Laktatsidoosi sümptomid on:

- oksendamine;
- kõhuvalu;
- lihaskrambid;
- üldine halb enesetunne koos tugeva väsimusega;
- hingamisraskused;
- kehatemperatuuri ja südamerütmi langus.

Laktatsidoos on meditsiiniliselt raske seisund, mida tuleb ravida haiglas.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord ei asenda insuliini. Seetõttu te ei tohi Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i kasutada 1. tüüpi diabeedi raviks.

Enne Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil on või on olnud kõhunäärme haigus.

Enne Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui te võtate diabeediravimit, mida nimetatakse sulfonüüluureaks. Kui te võtate seda koos Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'iga, võib teie arst pidada vajalikuks sulfonüüluurea annuse vähendamist, et vältida madalat veresuhkru taset (hüpoglükeemia).

Kui te olete varem võtnud vildagliptiini, aga olete pidanud võtmise lõpetama maksahaiguse tõttu, ei soovitata seda ravimit võtta.

Diabeetilised nahakahjustused on suhkurtõve sagedasemad. Teil soovitatakse järgida arstilt või õelt

saadud naha- ja jalahoolduse soovitusi. Samuti soovitakse Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtmise ajal pöörata erilist tähelepanu villide või haavandite esmakordsele tekkimisele. Nende tekkimisel tuleb viivitamatult nõu pidada oma arstiga.

Kui teil seisab ees suurem operatsioon, peate te lõpetama Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtmise operatsiooni ajaks ja mõneks ajaks pärast protseduuri. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja millal tohite uuesti alustada ravi Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'iga.

Maksafunktsiooni test tehakse enne Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'iga ravi alustamist, esimesel aastal kolmekuuliste intervallide järel ning seejärel perioodiliselt. See on vajalik selleks, et maksaensüümide aktiivsuse suurenemine oleks võimalik avastada nii varakult kui võimalik.

Ravi ajal Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'iga kontrollib arst teie neerufunktsiooni vähemalt üks kord aastas või sagedamini, kui te olete eakas ja/või teie neerufunktsioon halveneb.

Arst teeb teile regulaarselt vere- ja uriinianalüüsid.

Lapsed ja noorukid

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i ei soovitata kasutada lastel ja kuni 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord

Kui teile on vaja süstida kontrastainet, mis sisaldab joodi, nt röntgenuuringu või skaneerimise ajal, peate te lõpetama Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtmise enne süstimist või selle ajaks. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja tohite uuesti alustada ravi Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'iga.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Teile võib olla vajalik teostada sagedamini veresuhkru sisalduse ja neerufunktsiooni analüüse või kohandada Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i annust. Eriti oluline on rääkida:

- glükokortikosteroididest (hormoonid), mida tavaliselt kasutatakse põletiku raviks;
- beeta-2 agonistidest, mida tavaliselt kasutatakse hingamishäirete raviks;
- teistest suhkurtõve raviks kasutatavatest ravimitest;
- ravimitest, mis suurendavad uriini eritumist (diureetikumid);
- valu ja põletiku ravimitest (MSPVA-d ja COX-2 inhibiitorid, nagu ibuprofeen ja tselekoksiib);
- teatud kõrgvererõhuravimitest (AKE-inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid);
- kilpnääret mõjutavatest ravimitest;
- närvisüsteemi mõjutavatest ravimitest;
- stenokardia (rinnakutaguse valu) ravimiseks mõeldud ravimitest (nt ranolasiin);
- HIV-infektsiooni vastastest ravimitest (nt dolutegraviir);
- ühe kilpnäärmevähi alatüübi (medullaarne kilpnäärmevähk) ravimiseks mõeldud ravimitest (nt vandetaniib);
- kõrvetiste ja maohaavandi ravimitest (nt tsimetidiin).

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord koos alkoholiga

Vältige liigset alkoholi tarbimist Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtmise ajal, kuna see võib suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Arst arutab teiega Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i raseduse ajal võtmisega seotud võimalikke riske.
- Ärge kasutage Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i, kui te olete rase või toidate last rinnaga (vt ka „Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i ei tohi võtta“).

Enne ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekib Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtmise ajal pearinglus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

3. Kuidas Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtta

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i annus sõltub haiguse raskusest. Arst ütleb teile täpse Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i annuse.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on üks õhukese polümeerkattega tablett kas 50 mg/850 mg või 50 mg/1000 mg kaks korda ööpäevas.

Kui teie neerufunktsioon on halvenenud, võib arst määrata teile väiksema annuse. Kui te kasutate suhkurtõveravimit, mida nimetatakse sulfonüüluureaks, võib teie arst samuti määrata väiksema annuse.

Teie arst võib määrata ainult selle ravimi või selle ravimi koos teatud teiste ravimitega, mis langetavad teil suhkrusisaldust veres.

Millal ja kuidas Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtta

- Neelake tabletid tervelt koos klaasi veega.
- Võtke üks tablett hommikul ja teine õhtul koos toiduga või vahetult pärast sööki. Vahetult pärast sööki võtmine vähendab maoärrituse tekkeriski.

Järgige arstilt saadud dieedisoovitusi. Eriti kui te olete diabeetiku kaalulangetamise dieedil, jätkake seda Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtmise ajal.

Kui te võtate Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i tablette või keegi teine võtab teie tablette, **rääkige otsekohe oma arsti või apteekriga**. Te võite vajada arstiabi. Võtke ravimi pakend ja käesolev infoleht endaga kaasa, kui te peate arsti juurde või haiglasse minema.

Kui te unustate Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtta

Kui te unustate tableti võtmata, võtke see järgmise toidukorra ajal, kui ei ole juba käes järgmise tableti võtmise aeg. Ärge võtke kahekordset annust (kahte tabletti korraga), kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtmise

Jätkake selle ravimi võtmist seni kuni arst seda välja kirjutab, et see saaks jätkuvalt hoida teie veresuhkru sisaldust kontrolli all. Ärge lõpetage Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtmist enne, kui arst seda soovib. Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua seda ravimit võtta, rääkige oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Te peate **lõpetama Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord'i võtmise ja pöörduma**

otsekohe arsti poole, kui te märkate järgmisi kõrvaltoimeid:

- Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord võib põhjustada väga harva (võib esineda kuni 1-1 inimesel 10 000-st) esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”). Kui see juhtub, peate te lõpetama **Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord’i võtmise ja võtma ühendust arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga**, kuna laktatsidoos võib viia kooma tekkeni;
- angioödeem (harv: võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st): sümptomiteks on näo-, keele- või kõriturse, neelamisraskus, hingamisraskus, järsku tekkiv lööve või nõgestõbi, mis võivad viidata reaktsioonile nimetusega „angioödeem“;
- maksahaigus (hepatiit) (aeg-ajalt: võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st): sümptomiteks on kollane nahk ja silmad, iiveldus, isutus või värvuselt tumenenud uriin, mis võivad viidata maksahaigusele (hepatiit);
- kõhunäärmepõletik (pankreatiit) (aeg-ajalt: võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st): sümptomitena tugev ja kestav kõhuvalu (mao piirkonnas), mis võib kiireguda selga, samuti iiveldus ja oksendamine.

Muud kõrvaltoimed

Mõnedel patsientidel on Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord’i võtmise ajal tekkinud järgmised kõrvaltoimed:

- sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st): kurguvalu, vesine eritis ninast, palavik, sügelev lööve, liigne higistamine, liigesevalu, pearinglus, peavalu, kontrollimatu värisemine, kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhupuhitus, kõrvetised, kõhuvalu;
- aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st): väsimus, nõrkus, metallimaitse suus, madal veresuhkru tase, isutus, käte, pahkluu või jalalabade turse, külmavärinad, kõhunäärmepõletik, lihasevalu;
- väga harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st): piimhappe kuhjumise (nimetatakse laktatsidoosiks) nähud, nagu uimasus või pearinglus, tugev iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, ebakorrapärane südametegevus või kiire hingamine, naha punetus, sügelus, B12-vitamiini taseme langus (kahvatus, väsimus, psüühikahäired nagu segasus või mäluhäired).

Alates ravimi turustamisest on kirjeldatud järgnevaid kõrvaltoimeid:

- Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): lokaliseerunud naha koorumine või villid, veresoonte põletik (vaskuliit), mis võib põhjustada nahalöövet või teravaid, lamedaid, punaseid ümaraid laike naha all või verevalumeid.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord’i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord sisaldab

- Toimeained on vildagliptiin ja metformiinvesinikkloriid.
- Iga Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 660 mg metformiinile).
- Iga Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg vildagliptiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi (vastab 780 mg metformiinile).
- Teised koostisosad on:
- tableti sisu: hüdroksüpropüülselluloos, väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos, mikrokristalliline tselluloos, magneesiumstearaat;
- tableti kate: hüpromelloos, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), makrogool, talk.

Kuidas Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord välja näeb ja pakendi sisu

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollane, ovaalse kujuga kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „GG2” ja teine külg on sile. Tableti suurus on ligikaudu 20,15 x 8,00 mm.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord 50 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tumekollane, ovaalse kujuga kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „GG3” ja teine külg on sile. Tableti suurus on ligikaudu 21,11 x 8,38 mm.

Vildagliptin/Metformin hydrochloride Accord on saadaval alumiinium/alumiinium blistrites, mis sisaldavad 30, 60 või 180 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomska 50,
95-200 Pabianice
Poola

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.