

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vipdomet 12,5 mg/850 mg potahované tablety
Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Vipdomet 12,5 mg/850 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje alogliptin-benzoát ekvivalentní 12,5 mg alogliptinu a 850 mg metformin-hydrochloridu.

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje alogliptin-benzoát ekvivalentní 12,5 mg alogliptinu a 1 000 mg metformin-hydrochloridu.

.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Vipdomet 12,5 mg/850 mg potahované tablety

Světle žluté, podlouhlé (délka cca 21,0 mm, šířka cca 10,1 mm), bikonvexní, potahované tablety s nápisem „12.5/850“ vyraženým na jedné a „322M“ na druhé straně.

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg potahované tablety

Bledě žluté, podlouhlé (délka cca 22,3 mm, šířka cca 10,7 mm), bikonvexní, potahované tablety s nápisem „12.5/1000“ vyraženým na jedné a „322M“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vipdomet je indikován k léčbě dospělých pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu ve věku od 18 let:

- jako přídatná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykemie u dospělých pacientů, kterým jejich maximální tolerovaná dávka samotného metforminu neposkytuje dostatečnou kontrolu, nebo kteří jsou již léčeni kombinací alogliptinu a metforminu.
- v kombinaci s pioglitazonem (tj. trojitá kombinovaná léčba) jako přídatná léčba k dietě a fyzické aktivitě u dospělých, kterým maximální tolerovaná dávka metforminu a pioglitazonu neposkytuje dostatečnou kontrolu.
- v kombinaci s inzulínem (tj. trojitá kombinovaná léčba) jako přídatná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykemie u pacientů, u nichž samotný metformin a inzulín při stabilní dávce neposkytují odpovídající kontrolu glykemie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Vipdomet je dostupný ve formě potahovaných tablet o síle 12,5 mg/850 mg a

12,5 mg/1 000 mg pro různé režimy dávkování.

Dospělí (věk ≥ 18 let) s normální funkcí ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) ≥ 90 ml/min)

Dávkování je potřeba nastavit individuálně na základě stávajícího režimu léčby pacienta.

U pacientů s nedostatečnou kontrolou při maximální tolerované dávce samotného metformin-hydrochloridu je doporučená dávka jedna tableta 12,5 mg/850 mg nebo 12,5 mg/1 000 mg dvakrát denně, což odpovídá 25 mg alogliptinu a 1 700 mg, resp. 2 000 mg metformin-hydrochloridu denně podle toho, jakou dávku metformin-hydrochloridu pacient již užívá.

U pacientů s nedostatečnou kontrolou při duální terapii s maximální tolerovanou dávkou metforminu a pioglitazonu musí dávka pioglitazonu zůstat zachována a Vipdomet se podává souběžně. Alogliptin je třeba dávkovat 2x denně 12,5 mg (celková denní dávka 25 mg) a metformin-hydrochlorid musí být podáván v obdobné dávce, jako byla užívána (buď 850 mg, nebo 1 000 mg 2x denně).

Opatrně je třeba postupovat, je-li alogliptin užíván v kombinaci s metforminem a thiazolidindionem, neboť u této trojkombinované léčby bylo zaznamenáno zvýšené riziko hypoglykemie (viz bod 4.4). V případě hypoglykemie lze zvážit snížení dávky thiazolidindionu nebo metforminu.

U pacientů, kteří přecházejí z jednosložkových tablet alogliptinu a metforminu (jako duální léčba nebo součást trojitě léčby s inzulínem), musí být dávkování alogliptinu a metforminu takové, aby celková denní dávka zůstala zachována. Jednotlivou dávku alogliptinu je potřeba rozdělit, protože lék bude užíván 2x denně, přičemž dávkování metforminu zůstává nezměněno.

U pacientů s nedostatečnou kontrolou při duální kombinované léčbě s inzulínem a maximální tolerovanou dávkou metforminu musí dávka přípravku Vipdomet poskytnout alogliptin v dávkování 12,5 mg 2x denně (celková denní dávka 25 mg) a obdobnou dávku metforminu, jako byla užívána.

Ke snížení rizika hypoglykemie je možné zvážit snížení dávky inzulínu.

Maximální denní dávka

Maximální doporučená denní dávka 25 mg alogliptinu nemá být překročena.

Zvláštní populace

Starší pacienti (věk ≥ 65 let)

Není potřeba žádná úprava dávky s ohledem na věk. Pacientům v pokročilém věku by však kvůli možné zhoršené funkci ledvin v této věkové skupině měla být podávána konzervativní dávka alogliptinu.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby léčivými přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3–6 měsíců.

Maximální denní dávka metforminu má být rozdělena nejlépe do 2–3 denních dávek. Před zvážením léčby Vipdomet u pacientů s GFR < 60 ml/min mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4).

Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku [název přípravku], je třeba použít jednotlivé složky namísto fixní kombinace dávky.

GFR ml/min	Metformin	Alogliptin*
60–89	Maximální denní dávka je 3 000 mg. V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.	Žádná úprava dávky Maximální denní dávka je 25 mg
45–59	Maximální denní dávka je 2 000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	Maximální denní dávka je 12,5 mg
30–44	Maximální denní dávka je 1 000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	Maximální denní dávka je 12,5 mg
< 30	Metformin je kontraindikován.	Maximální denní dávka je 6,25 mg

* Úprava dávky alogliptinu vychází z farmakokinetické studie, která hodnotila funkci ledvin na základě clearance kreatininu (CrCl) odhadnuté podle rovnice Cockcrofta a Gaulta.

Pacienti s poruchou funkce jater

Vipdomet nesmí být používán u pacientů s poruchou jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Vipdomet u dětí a dospívajících ve věku < 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Vipdomet se užívá 2x denně z důvodu farmakokinetiky metforminu. Přípravek se užívá s jídlem ke snížení možných nežádoucích účinků na zažívací trakt spojených s metforminem. Tableta se polyká celá a zapije se vodou.

V případě opomenutí dávky by si měl pacient tuto dávku vzít hned, jak si vzpomene. Dvojitá dávka se nemá užít najednou. V takovém případě se opomenutá dávka vynechá.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo závažná hypersenzitivita v anamnéze, včetně anafylaktické reakce, anafylaktického šoku nebo angioedému, na některý z inhibitorů dipeptidyl-peptidázy-4 (DPP-4) (viz body 4.4 a 4.8)
- Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)
- Diabetické prekóma
- Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min)
- Akutní stavy s potenciálem narušení funkce ledvin, jako např.:
 - dehydratace
 - těžká infekce
 - šok
- Akutní nebo chronické onemocnění, které může způsobovat tkáňovou hypoxii (viz bod 4.4), jako např.:
 - srdeční nebo respirační selhání
 - nedávný infarkt myokardu
 - šok

- Porucha funkce jater (viz bod 4.4)
- Akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus (viz body 4.4 a 4.5)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všeobecné

Vipdomet není určen pro pacienty s onemocněním diabetes mellitus 1. typu. Vipdomet není náhradou za inzulin u pacientů, jejichž stav vyžaduje podávání inzulinu.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiorespiračním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být Vipdomet dočasně vysazen a doporučuje se kontakt se zdravotnickým odborníkem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), má být u pacientů léčených Vipdomet zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómatem. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání Vipdomet a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve (< 7,35), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

Pacienti se známými nebo suspektními mitochondriálními onemocněními

U pacientů se známými mitochondriálními onemocněními, jako je syndrom mitochondriální encefalopatie s laktátovou acidózou a epizodami podobnými cévní mozkové příhodě (MELAS) a maternálně dědičný diabetes a hluchota (MIDD), se metformin nedoporučuje vzhledem k riziku exacerbace laktátové acidózy a neurologických komplikací, jež mohou vést ke zhoršení onemocnění.

Pokud se po užití metforminu objeví známky a příznaky poukazující na syndrom MELAS nebo MIDD, je třeba léčbu metforminem okamžitě ukončit a neprodleně provést diagnostické hodnocení.

Podávání jódových kontrastních látek

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Vipdomet má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.5.

Renální funkce

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech, viz bod 4.2. Metformin je kontraindikován u pacientů s GFR < 30 ml/min a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci, viz bod 4.3.

U starších pacientů je snížení funkce ledvin časté a asymptomatické. Zvláštní opatrnosti je potřeba dbát v situacích, kdy existuje riziko zhoršení renálních funkcí, například při zahajování antihypertenzní nebo diuretické léčby, nebo při zahajování léčby nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID).

Operace

Vzhledem k tomu, že přípravek Vipdomet obsahuje metformin, je nutno jeho podávání přerušit v době operace s celkovou, spinální nebo epidurální anestézií. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

Jaterní nedostatečnost

Alogliptin nebyl zkoumán u pacientů trpících těžkou nedostatečností jater (skóre podle Childa a Pugh > 9), a proto se nedoporučuje takovým pacientům podávat (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Použití s jinými antihyperglykemickými léčivými přípravky a hypoglykemie

O inzulinu je známo, že způsobuje hypoglykemii. Proto, je-li inzulin užíván v kombinaci s přípravkem Vipdomet, lze uvažovat o nižší dávce inzulinu za účelem snížení rizika hypoglykemie (viz bod 4.2).

Vzhledem ke zvýšenému riziku hypoglykemie při užívání v kombinaci s pioglitazonem je vhodné ke snížení rizika hypoglykemie zvážit podávání nižší dávky pioglitazonu, pokud je tento léčivý přípravek podáván v kombinaci s přípravkem Vipdomet (viz bod 4.2).

Nehodnocené kombinace

Vipdomet nemá být používán v kombinaci s deriváty sulfonylurey, protože bezpečnost a účinnost této kombinace nebyly plně stanoveny.

Změna klinického stavu pacientů s dříve kontrolovaným onemocněním diabetes mellitus 2. typu

Protože Vipdomet obsahuje metformin, každý pacient, který byl v předchozí době dobře kontrolován přípravkem Vipdomet a u kterého se vyskytnou laboratorní abnormality nebo klinicky manifestovaná onemocnění (zejména onemocnění nejasná a špatně vysvětlitelná), by měl být neprodleně vyšetřen na možný výskyt ketoacidózy nebo laktoacidózy. Vyšetření musí zahrnovat hladiny ketonů a iontů v séru, hladinu glukózy v krvi a v případě potřeby pH krve a hladiny laktátu, pyruvátu a metforminu v krvi. Pokud se vyskytne některá z forem acidózy, je potřeba ihned Vipdomet vysadit a zahájit odpovídající nápravná opatření.

Hypersenzitivní reakce

Byly pozorovány hypersenzitivní reakce na inhibitory DPP-4, včetně anafylaktických reakcí, angioedému a exfoliativních poruch kůže včetně Stevensův-Johnsonova syndromu a erythema multiforme, a byly spontánně hlášeny pro alogliptin po uvedení na trh. V klinických studiích zabývajících se alogliptinem byly anafylaktické reakce hlášeny s nízkou četností výskytu.

Akutní pankreatitida

Použití inhibitorů DPP-4 bylo spojeno s rizikem rozvinutí akutní pankreatitidy. V souhrnné analýze údajů z 13 studií je celkový poměr hlášení pankreatitidy u pacientů léčených 25 mg alogliptinu, 12,5 mg alogliptinu, aktivní kontrolou nebo placebem 2, 1, 1 a 0 příhod v uvedeném pořadí na 1 000 pacientoroků. V kardiovaskulární studii byl výskyt pankreatitidy při léčbě alogliptinem 3 příhody a u placeba 2 příhody na 1000 pacientoroků. Po uvedení na trh byly spontánně hlášeny nežádoucí účinky s výskytem akutní pankreatitidy. Pacienti musí být informováni o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy: přetrvávající, silná abdominální bolest, která může vyzařovat do zad. V případě podezření na pankreatitidu, musí být podávání přípravku Vipdomet přerušeno; pokud je

potvrzena akutní pankreatitida, podávání přípravku Vipdomet nesmí být obnoveno. Opatrně je třeba postupovat u pacientů, kteří v minulosti prodělali pankreatitidu.

Poruchy funkce jater

Po registraci léčivého přípravku bylo nahlášeno několik případů poruchy funkce jater včetně jaterního selhání. Nebyla však zjištěna příčinná souvislost s užíváním léčivého přípravku. Přesto by pacienti měli být pečlivě sledováni kvůli možným abnormálním hodnotám jaterních testů. Pokud se u pacienta projeví příznaky naznačující poškození jater, je třeba ihned ověřit hodnoty jaterních funkcí. Zjistí-li se nějaká abnormální hodnota, kterou není možné vysvětlit jiným způsobem, je třeba zvážit případné přerušení léčby alogliptinem.

Bulózní pemfigoid

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů, kteří užívali inhibitory DPP-4 včetně alogliptinu, hlášeny případy bulózního pemfigoidu. Při podezření na bulózní pemfigoid je třeba alogliptin vysadit.

Nedostatek vitamínu B12

Metformin může snižovat sérové hladiny vitamínu B12. Riziko nízké hladiny vitamínu B12 se zvyšuje se zvyšováním dávky metforminu, dobou trvání léčby a/nebo u pacientů s rizikovými faktory, o nichž je známo, že způsobují nedostatek vitamínu B12. V případě podezření na nedostatek vitamínu B12 (např. anémie nebo neuropatie) je třeba sledovat sérové hladiny vitamínu B12. U pacientů s rizikovými faktory nedostatku vitamínu B12 může být nutné pravidelné sledování hladiny vitamínu B12. Léčba metforminem má pokračovat tak dlouho, dokud je tolerována a není kontraindikována, vhodná nápravná léčba nedostatku vitamínu B12 má být poskytována v souladu se současnými klinickými doporučeními.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání 100 mg alogliptinu jednou denně a 1 000 mg metformin-hydrochloridu 2x denně po dobu 6 dnů zdravým subjektům nemělo žádný klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku alogliptinu nebo metforminu.

Specifické studie farmakokinetických lékových interakcí nebyly pro Vipdomet provedeny. Následující část popisuje interakce pozorované pro jednotlivé složky přípravku Vipdomet (alogliptin/metformin), jak byly uvedeny v příslušných souhrnech údajů o přípravku.

Interakce s metforminem

Souběžné použití se nedoporučuje

Alkohol

Intoxikace alkoholem je spojena se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případech hladovění nebo při malnutrici nebo poruše funkce jater.

Jódové kontrastní látky

Vipdomet musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní (viz body 4.2 a 4.4).

Kationtové léčivé přípravky

Kationtové látky, které jsou vylučovány renální tubulární sekrecí (např. cimetidin), mohou interagovat s metforminem kompeticí ve společných renálních tubulárních transportních systémech. Studie provedená na sedmi normálních zdravých dobrovolnících prokázala, že cimetidin (400 mg dvakrát denně) zvýšil systémovou expozici metforminu (oblast pod křivkou, AUC) o 50 % a C_{max} o 81 %. Proto je potřeba při souběžném podávání kationtových léčivých přípravků vylučovaných renální

tubulární sekreci zvážit pečlivé monitorování glykemie, úpravu doporučeného dávkování a změny v léčbě diabetu.

Kombinace vyžadující opatrnost

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), antagonistů receptoru pro angiotenzin II a diuretik, zvláště kličkových. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

Léčivé přípravky s vnitřní hyperglykemickou aktivitou

Glukokortikoidy (podávané systémově a lokálně), beta-2-agonisté a diuretika (viz také bod 4.4) mají vnitřní hyperglykemickou aktivitu. Pacienti musí být informováni a je potřeba častěji provádět monitorování hladiny glukózy v krvi, zejména na začátku léčby těmito léčivými přípravky. Je-li to nutné, je potřeba během léčby jinými léčivými přípravky a po jejím ukončení upravit dávku přípravku Vipdomet.

Inhibitory ACE

Inhibitory ACE mohou snižovat hladinu glukózy v krvi. Je-li to nutné, je potřeba během léčby jinými léčivými přípravky a po jejím ukončení upravit dávku přípravku Vipdomet.

Vliv jiných léčivých přípravků na alogliptin

Alogliptin je primárně vylučován nezměněný v moči a metabolismus enzymatickým systémem cytochromu (CYP) P450 je zanedbatelný (viz bod 5.2). Interakce s inhibitory CYP se tedy nepředpokládají a nebyly pozorovány.

Výsledky klinických interakčních studií také ukázaly, že neexistují žádné klinicky relevantní vlivy gemfibrozilu (inhibitor CYP2C8/9), flukonazolu (inhibitor CYP2C9), ketokonazolu (inhibitor CYP3A4), cyklosporinu (inhibitor p-glykoproteinu), voglibózy (inhibitor alfa-glukosidázy), digoxinu, metforminu, cimetidinu, pioglitazonu nebo atorvastatinu na farmakokinetiku alogliptinu.

Vliv alogliptinu na jiné léčivé přípravky

Studie *in vitro* naznačují, že alogliptin v hladinách dosahovaných s doporučenou dávkou 25 mg alogliptinu neinhibuje ani neindukuje izoformy CYP 450 (viz bod 5.2). Interakce se substráty izoformy CYP 450 se tedy nepředpokládají a nebyly prokázány. V rámci studií *in vitro* bylo zjištěno, že alogliptin není ani substrát, ani inhibitor klíčových transportérů spojených s farmakokinetikou léčivé látky v ledvinách: organického aniontového transportéru-1, organického aniontového transportéru-3 ani organického kationtového transportéru-2 (OCT2). Kromě toho klinické údaje nenaznačují interakci s inhibitory nebo substráty p-glykoproteinu.

V klinických studiích nebyl zjištěn relevantní vliv alogliptinu na farmakokinetiku kofeinu, (R)-warfarinu, pioglitazonu, glyburidu, tolbutamidu, (S)-warfarinu, dextromethorfanu, atorvastatinu, midazolamu, jednoho perorálního kontraceptiva (norethisteron a ethinylestradiol), digoxinu, fexofenadinu, metforminu nebo cimetidinu, což poskytuje tedy důkaz *in vivo* o nízkém sklonu ke vzniku interakcí se substráty CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glykoproteinu a OCT2.

U zdravých subjektů neměl alogliptin žádný vliv na protrombinový čas nebo mezinárodní normalizovaný poměr (INR) při souběžném podávání s warfarinem.

Kombinace alogliptinu s jinými antidiabetickými léčivými přípravky

Výsledky studií prováděných s metforminem, pioglitazonem (thiazolidindion), voglibózou (inhibitor alfa-glukosidázy) a glyburidem (derivát sulfonylurey) neprokázaly žádné klinicky relevantní farmakokinetické interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Vipdomet těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na březích potkanek kombinovanou léčbou alogliptinem a metforminem prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3) při přibližně 5 – 20násobku (pro metformin, resp. alogliptin) expozice dosahované u člověka při doporučené dávce.

Přípravek Vipdomet se nesmí používat v těhotenství.

Rizika spojená s alogliptinem

Údaje o podávání alogliptinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Rizika spojená s metforminem

Omezené množství dat o používání metforminu u těhotných žen nenaznačují zvýšené riziko vrozených anomálií. Studie reprodukční toxicity na zvířatech při klinicky relevantních dávkách nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Kojení

Nebyly prováděny žádné studie na laktujících samicích zvířat s kombinací léčivých látek přípravku Vipdomet. Studie provedené s jednotlivými léčivými látkami prokázaly vylučování alogliptinu i metforminu do mléka laktujících potkanů. Není známo, zda se alogliptin vylučuje do lidského mléka. Metformin je vylučován do lidského mateřského mléka v malých množstvích. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/ukončit podávání přípravku Vipdomet.

Fertilita

Vliv přípravku Vipdomet na lidskou fertilitu nebyl studován. Ve studiích provedených na zvířatech s alogliptinem nebo metforminem nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vipdomet nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je však třeba upozornit na riziko vzniku hypoglykemie, zejména je-li Vipdomet užíván v kombinaci s inzulínem nebo pioglitazonem.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Akutní pankreatitida je závažným nežádoucím účinkem a je připisována alogliptinové složce přípravku Vipdomet (viz bod 4.4). Hypersenzitivní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, anafylaktických reakcí a angioedému jsou závažnými nežádoucími účinky a jsou připisovány alogliptinové složce přípravku Vipdomet (viz bod 4.4). Laktátová acidóza je závažným nežádoucím účinkem, který se může vyskytovat velmi vzácně ($< 1/10\,000$), a je připisován metforminové složce přípravku Vipdomet (viz bod 4.4). Další nežádoucí účinky, jako jsou infekce horních cest dýchacích, zánět nosohltanu, bolest hlavy, gastroenteritida, bolest břicha, průjem, zvracení, gastritida, gastroezofageální refluxní nemoc, pruritus, vyrážka, hypoglykemie, se mohou vyskytovat často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) (viz bod 4.4) a jsou připisovány přípravku Vipdomet.

Klinické studie provedené k doložení účinnosti a bezpečnosti přípravku Vipdomet zahrnovaly souběžné podávání alogliptinu a metforminu jako jednosložkových tablet. Nicméně výsledky studií bioekvivalence prokázaly, že potahované tablety Vipdomet jsou bioekvivalentní odpovídajícím dávkám alogliptinu a metforminu podávaným souběžně ve formě jednosložkových tablet.

Poskytované informace jsou založeny na údajích získaných od celkem 7 150 pacientů s diabetem mellitus 2. typu, včetně 4 201 pacientů léčených alogliptinem a metforminem, kteří byli zahrnuti do 7 studií fáze 3 (dvojitě slepé, placebem nebo aktivně kontrolované klinické studie). Tyto studie hodnotily účinky alogliptinu a metforminu podávaných souběžně na kontrolu glykemie a jejich bezpečnost jako zahajovací kombinovaná léčba, jako duální léčba u pacientů původně léčených samotným metforminem a jako přídatná léčba k thiazolidindionu nebo inzulínu.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů Nežádoucí účinek	Četnost nežádoucích účinků		
	Alogliptin	Metformin	Vipdomet
Infekce a infestace			
infekce horních cest dýchacích	časté		časté
zánět nosohltanu	časté		časté
Poruchy imunitního systému			
přecitlivělost*	není známo		
Poruchy metabolismu a výživy			
laktátová acidóza*		velmi vzácné	
snížení hladiny/nedostatek vitamínu B12*		časté	
hypoglykemie*	časté		časté
Poruchy nervového systému			
bolest hlavy	časté		časté
kovová chuť		časté	
Gastrointestinální poruchy			
gastroenteritida			časté
bolest břicha*	časté	velmi časté	časté
průjem*	časté	velmi časté	časté
zvracení*		velmi časté	časté
gastritida			časté
gastroezofageální refluxní nemoc	časté		časté
nechutenství		velmi časté	
nevolnost		velmi časté	
akutní zánět slinivky břišní*	není známo		
Poruchy jater a žlučových cest			
hepatitida		velmi vzácné	
anomálie funkčního testu jater*		velmi vzácné	
porucha funkce jater včetně jaterního selhání*	není známo		
Poruchy kůže a podkožní tkáň			
pruritus	časté	velmi vzácné	časté
vyrážka	časté		časté
erytém		velmi vzácné	
exfoliativní kožní poruchy, např. Stevensův-	není známo		

Třída orgánových systémů Nežádoucí účinek	Četnost nežádoucích účinků		
	Alogliptin	Metformin	Vipdomet
Johnsonův syndrom*			
erythema multiforme*	není známo		
angioedém*	není známo		
kopřivka	není známo	velmi vzácné	
bulózní pemfigoid*			není známo
Poruchy ledvin a močových cest			
intersticiální nefritida			není známo
*další informace naleznete v bodě 4.4			

Popis vybraných nežádoucích účinků

Laktoacidóza: 0,03 případů/1 000 pacientoroků (viz bod 4.4).

Gastrointestinální příznaky se vyskytují nejčastěji při zahájení léčby a ve většině případů spontánně vymizí. Tomu lze předejít užíváním metforminu ve 2 denních dávkách během jídla nebo po jídle.

Byly hlášeny izolované případy hepatitidy nebo odchylky v testech jaterních funkcí, které vyústily ve vysazení metforminu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se předávkování přípravkem Vipdomet.

Alogliptin

Nejvyšší dávky alogliptinu podávané v rámci klinických studií byly jednotlivé dávky 800 mg zdravým subjektům a dávka 400 mg podávaná jednou denně po dobu 14 dnů pacientům s diabetem mellitus 2. typu (ekvivalentní 32násobku, resp. 16násobku doporučené celkové denní dávky 25 mg alogliptinu).

Metformin

Výrazné předávkování metforminem nebo průvodní rizika mohou vyvolat laktoacidózu. Laktoacidóza je stav mimořádně ohrožující zdraví a musí být léčen v nemocnici.

Zvládání předávkování

V případě předávkování je potřeba provést příslušná podpurná opatření podle klinického stavu pacienta.

Provedením hemodialýzy se odstraní minimální množství alogliptinu (během 3hodinové hemodialýzy bylo odstraněno přibližně 7 % látky). Hemodialýza má tedy při předávkování pro eliminaci alogliptinu malý klinický přínos. Zda alogliptin odstraní peritoneální dialýza, není známo.

Hemodialýza je nejúčinnější metodou eliminace laktátu a metforminu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu; kombinace perorálních antidiabetických léčivých přípravků.

ATC kód: A10BD13.

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Vipdomet obsahuje dva antihyperglykemické léčivé přípravky se vzájemně se doplňujícím a odlišným mechanismem účinku na zlepšení kontroly glykemie u pacientů s diabetem mellitus 2. typu: alogliptin, inhibitor dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4), a metformin ze skupiny biguanidů.

Alogliptin

Alogliptin je silný a vysoce selektivní inhibitor DPP-4. Má více než 10 000krát vyšší selektivitu k DPP-4 než k jiným příbuzným enzymům včetně DPP-8 a DPP-9. DPP-4 je hlavní enzym, který se podílí na rychlé degradaci inkretinových hormonů – peptidu-1 podobného glukagonu (GLP-1) a glukózo-dependentního inzulinotropního polypeptidu (GIP). Tyto hormony se uvolňují ve střevech a jejich hladina se zvyšuje jako odpověď na příjem potravy. Oba zvyšují biosyntézu inzulinu a jeho vylučování v beta buňkách slinivky břišní, hormon GLP-1 navíc ještě inhibuje vylučování glukagonu a tvorbu glukózy v játrech. Prostřednictvím glukózo-dependentního mechanismu tak alogliptin zlepšuje kontrolu glykemie. Zároveň podporuje uvolňování inzulinu a potlačuje hladinu glukagonu, je-li hladina glukózy zvýšená.

Metformin

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky, který snižuje bazální i postprandiální hladinu glukózy v plazmě. Nestimuluje sekreci inzulinu a nezpůsobuje tedy rozvinutí hypoglykemie.

Metformin zřejmě účinkuje 3 mechanismy:

- snížením produkce glukózy v játrech potlačením glukoneogeneze a glykogenolýzy.
- ve svalech, mírným zvýšením inzulinové senzitivity, zlepšením periferní absorpce a využitím glukózy.
- zpožděje absorpci glukózy ve střevě.

Metformin stimuluje syntézu intracelulárního glykogenu účinkem na syntázu glykogenu. Taktéž zvyšuje transportní kapacitu specifických typů membránových glukózových transportérů (GLUT-1 a GLUT- 4).

U lidí má metformin – nezávisle na jeho účincích na glykemii – příznivé účinky na metabolismus lipidů. Tato skutečnost byla prokázána při terapeutických dávkách v rámci kontrolovaných, střednědobých nebo dlouhodobých klinických studií. Metformin snižuje hladinu celkového cholesterolu, LDL cholesterolu i triglyceridů.

Klinická účinnost

Klinické studie provedené na doložení účinnosti přípravku Vipdomet zahrnovaly souběžné podávání alogliptinu a metforminu jako jednosložkových tablet. Nicméně výsledky studií bioekvivalence prokázaly, že potahované tablety Vipdomet jsou bioekvivalentní příslušným dávkám alogliptinu a metforminu podávaným souběžně ve formě jednosložkových tablet.

Bylo studováno souběžné podávání alogliptinu a metforminu v duální terapii u pacientů původně léčených samotným metforminem a jako přídatná léčba k thiazolidindionu nebo inzulinu.

Podávání 25 mg alogliptinu pacientům s diabetes mellitus 2. typu přineslo maximální inhibici DPP-4 do 1 až 2 hodin a překročilo 93 % jak po podání jednorázové dávky 25 mg, tak i po dávkování jednou denně po dobu 14 dnů. Po podávání dávky po dobu 14 dnů zůstala inhibice DPP-4 nad 81 % po dobu 24 hodin. Když byly koncentrace glukózy 4 hodiny po jídle průměrovány přes snídani, oběd a večeři, vedlo 14 dnů léčby 25 mg alogliptinu k průměrné redukci korigované placebem oproti výchozímu stavu -35,2 mg/dl.

Jak samotná dávka 25 mg alogliptinu, tak i kombinace s 30 mg pioglitazonu prokázaly výrazný pokles hladiny postprandiální glukózy a postprandiálního glukagonu, zatímco hladiny postprandiálního aktivního GLP-1 v týdnu 16 v porovnání s placebem výrazně vzrostly ($p < 0,05$). Navíc 25 mg alogliptinu v monoterapii i v kombinaci s 30 mg pioglitazonu přineslo v porovnání s placebem statisticky významné ($p < 0,001$) snížení celkové hladiny triglyceridů v týdnu 16 při měření formou postprandiální inkrementální změny $AUC_{(0-8)}$ oproti výchozímu stavu.

Celkem 7 151 pacientů s diabetes mellitus 2. typu, včetně 4 202 pacientů léčených alogliptinem a metforminem, bylo zahrnuto do 7 studií fáze 3 (dvojitě slepé, placebem nebo aktivně kontrolované klinické studie) prováděných za účelem vyhodnocení účinků souběžného podávání alogliptinu a metforminu ke kontrole glykemie a jejich bezpečnosti. Tyto studie zahrnovaly 696 pacientů léčených alogliptinem/metforminem ve věku ≥ 65 let.

Úhrnně léčba doporučenou celkovou denní dávkou 25 mg alogliptinu v kombinaci s metforminem zlepšila kontrolu glykemie. Tato skutečnost byla zjištěna klinicky relevantním a statisticky významným snížením hodnot glykovaného hemoglobinu (HbA1c) a glukózy v plazmě nalačno v porovnání výchozího stavu a výsledného parametru studie. Snížení hodnoty HbA1c bylo obdobné napříč různými podskupinami, včetně ledvinové nedostatečnosti, věku, pohlaví a indexu tělesné hmotnosti. Naopak rozdíly mezi rasami (např. bílá a jiná než bílá rasa) byly pouze malé. Klinicky významné snížení hodnoty HbA1c v porovnání s kontrolní skupinou bylo pozorováno také bez ohledu na původní výchozí léčbu. Vyšší výchozí hodnota HbA1c byla spojena s výraznějším snížením hodnoty HbA1c. Účinky alogliptinu na tělesnou hmotnost a hladinu lipidů byly celkově neutrální.

Alogliptin jako přídatná kombinovaná léčba k metforminu

Přidání 25 mg alogliptinu jednou denně k terapii metformin-hydrochloridem (průměrná dávka = 1 847 mg) vedlo ke statisticky významnému zlepšení oproti výchozímu stavu u hodnoty HbA1c a glukózy v plazmě nalačno v týdnu 26 v porovnání s přidáním placeba (tabulka 2). V porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (18,3 %), dosáhlo výrazně více pacientů léčených 25 mg alogliptinu (44,4 %) cílové hodnoty HbA1c $\leq 7,0$ % v týdnu 26 ($p < 0,001$).

Přidání 25 mg alogliptinu jednou denně k léčbě metforminhydrochloridem (průměrná dávka = 1835 mg) vedlo ke zlepšení hodnoty HbA1c v 52. a 104. týdnu oproti výchozímu stavu. Pokles hladiny HbA1c v 52. týdnu způsobený kombinací alogliptin (25 mg)/metformin (-0,76 %, tab. 3) byl podobný účinku kombinace glipizid (průměrná dávka 5,2 mg)/metformin (průměrná dávka 1824 mg, -0,73 %). Pokles hladiny HbA1c v 104. týdnu způsobený kombinací alogliptin (25 mg)/metformin (-0,72 %, tab. 3) byl vyšší než účinek kombinace glipizid/metformin (-0,59 %). Průměrná změna (od vstupu do studie) v hladině plazmatické glukózy nalačno v 52. týdnu byla u kombinace alogliptin (25 mg)/metformin významně větší než u kombinace glipizid/metformin ($p < 0,001$). V 104. týdnu činila průměrná změna (od vstupu do studie) v hladině plazmatické glukózy nalačno -3,2 mg/dl u kombinace alogliptin (25 mg)/metformin a 5,4 mg/dl pro glipizid/metformin. Více pacientů léčených 25 mg alogliptinu a metforminem (48,5 %) dosáhlo cílové hodnoty HbA1c $\leq 7,0$ % v porovnání s pacienty, kteří užívali glipizid a metformin (42,8 %) ($p = 0,004$).

Souběžné podávání 12,5 mg alogliptinu a 1 000 mg metformin-hydrochloridu 2x denně vedlo ke statisticky významnému zlepšení oproti výchozímu stavu u hodnoty HbA1c a glukózy v plazmě nalačno v týdnu 26 v porovnání buď s podáváním 12,5 mg alogliptinu v monoterapii 2x denně, anebo s podáváním 1000 mg metformin-hydrochloridu v monoterapii 2x denně. Významně více pacientů, kteří dostávali 12,5 mg alogliptinu a 1 000 mg metformin-hydrochloridu 2x denně (59,5 %), dosáhlo

v týdnu 26 cílové hodnoty HbA1c < 7,0 % v porovnání s pacienty, kteří dostávali buď 12,5 mg alogliptinu v monoterapii 2x denně (20,2 %, $p < 0,001$), anebo 1 000 mg metformin-hydrochloridu v monoterapii 2x denně (34,3 %, $p < 0,001$).

Alogliptin jako přídatná léčba k metforminu a thiazolidindionu

Přidání 25 mg alogliptinu jednou denně k léčbě pioglitazonem (průměrná dávka = 35,0 mg s metforminem nebo derivátem sulfonylurey nebo bez metforminu nebo derivátu sulfonylurey) vedlo ke statisticky významnému zlepšení oproti výchozímu stavu u hodnoty HbA1c a glukózy v plazmě nalačno v týdnu 26 v porovnání s přidáním placebo (tabulka 5). Klinicky významné snížení hodnoty HbA1c v porovnání s placebem bylo pozorováno také při podávání 25 mg alogliptinu bez ohledu na to, zda pacienti dostávali souběžnou terapii metforminem nebo derivátem sulfonylurey. V porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (34,0 %), dosáhlo významně více pacientů léčených 25 mg alogliptinu (49,2 %) v týdnu 26 ($p = 0,004$) cílové hodnoty HbA1c $\leq 7,0$ %.

Přidání 25 mg alogliptinu jednou denně k léčbě 30 mg pioglitazonu v kombinaci s metformin-hydrochloridem (průměrná dávka = 1 867,9 mg) vedlo ke zlepšení oproti výchozímu stavu u hodnoty HbA1c v týdnu 52, které bylo jak non-inferiorní tak i statisticky superiorní než zlepšení dosažená léčbou 45 mg pioglitazonu v kombinaci s metformin-hydrochloridem (průměrná dávka = 1 847,6 mg, tabulka 3). Významná snížení hodnoty HbA1c pozorovaná při podávání 25 mg alogliptinu plus 30 mg pioglitazonu a metformin byla stálá po celé období 52 týdnů léčby v porovnání s podáváním 45 mg pioglitazonu a metforminu ($p < 0,001$ ve všech sledovaných časových obdobích). Navíc průměrná změna v hladině glukózy v plazmě nalačno v týdnu 52 u 25 mg alogliptinu plus 30 mg pioglitazonu a metformin oproti výchozímu stavu byla významně vyšší než změna u 45 mg pioglitazonu a metformin ($p < 0,001$). Významně více pacientů, kteří dostávali 25 mg alogliptinu plus 30 mg pioglitazonu a metformin (33,2 %), dosáhlo v týdnu 52 ($p < 0,001$) cílové hodnoty HbA1c $\leq 7,0$ % v porovnání s pacienty, kteří dostávali 45 mg pioglitazonu a metformin (21,3 %).

Alogliptin jako přídatná léčba k metforminu s inzulínem

Přidání 25 mg alogliptinu jednou denně k léčbě inzulínem (průměrná dávka = 56,5 IU s metforminem nebo bez metforminu) vedlo ke statisticky významnému zlepšení oproti výchozímu stavu u hodnot HbA1c a glukózy v plazmě nalačno v týdnu 26 v porovnání s přidáním placebo (tabulka 2). Klinicky významné snížení hodnoty HbA1c v porovnání s placebem bylo pozorováno také při podávání 25 mg alogliptinu bez ohledu na to, zda pacienti dostávali souběžnou terapii metforminem. Více pacientů, kteří dostávali 25 mg alogliptinu (7,8 %), dosáhlo v týdnu 26 cílové hodnoty HbA1c $\leq 7,0$ % v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (0,8 %).

Tabulka 2: Změna HbA1c (%) oproti výchozímu stavu při podávání 25 mg alogliptinu v týdnu 26 placebem kontrolované studie (FAS, LOCF)			
Studie	Průměrná výchozí hodnota HbA1c (%) (SD)	Průměrná změna oproti výchozí hodnotě HbA1c (%)† (SE)	Změna oproti výchozí hodnotě HbA1c (%)† korigovaná placebem (2stranný 95 % IS)
<i>Přidatná kombinovaná léčba, placebem kontrolované studie</i>			
25 mg alogliptinu jednou denně s metforminem (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67; -0,30)
25 mg alogliptinu jednou denně s derivátem sulfonylurey (n = 197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73; -0,33)
25 mg alogliptinu jednou denně s thiazolidindionem ± metformin nebo derivát sulfonylurey (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
25 mg alogliptinu jednou denně s inzulinem ± metformin (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)
FAS = plný analytický soubor LOCF = extrapolace posledních získaných údajů † Průměr metodou nejmenších čtverců upravený podle předchozího stavu léčby hyperglykemie a výchozích hodnot * Hodnota $p < 0,001$ v porovnání s placebem nebo placebem a kombinovanou léčbou			

Tabulka 3: Změna HbA1c (%) oproti výchozí hodnotě při podávání 25 mg alogliptinu u aktivně kontrolované studie (PPS, LOCF)			
Studie	Průměrná výchozí hodnota HbA1c (%) (SD)	Průměrná změna oproti výchozí hodnotě HbA1c (%)† (SE)	Průměrná změna oproti výchozí hodnotě HbA1c (%)† korigovaná léčbou (1stranný IS)
<i>Studie s přidanou kombinovanou léčbou</i>			
25 mg alogliptinu jednou denně s metforminem versus derivát sulfonylurey a metformin			
Změna v týdnu 52 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-nekonečno; 0,059)
Změna v týdnu 104 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-nekonečno; -0,006)
25 mg alogliptinu jednou denně s thiazolidindionem a metforminem versus titrace thiazolidindionu a metformin			
Změna v týdnu 26 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-nekonečno; -0,35)
Změna v týdnu 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-nekonečno; -0,28)
PPS = set podle protokolu LOCF = použití poslední dostupné hodnoty * Statisticky doložena minimálně stejná a vyšší účinnost †Průměr metodou nejmenších čtverců upravený podle předchozího stavu léčby hyperglykemie a výchozích hodnot			

Starší pacienti (věk ≥ 65 let)

Účinnost a bezpečnost doporučených dávek alogliptinu a metforminu v podskupině pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu a věkem ≥ 65 let byly přezkoumány a shledány v souladu s profilem získaným u pacientů ve věku < 65 let.

Klinická bezpečnost

Kardiovaskulární bezpečnost

V souhrnné analýze ze 13 studií byla celková incidence úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody u pacientů léčených 25 mg alogliptinu srovnatelná s aktivní kontrolou nebo placebem.

Kromě toho proběhla prospektivní randomizovaná studie kardiovaskulární bezpečnosti, do níž se zapojilo 5 380 pacientů s vysokým základním kardiovaskulárním rizikem. Hodnocen byl vliv alogliptinu ve srovnání s placebem (přidaných ke standardní péči) na výskyt velkých kardiovaskulárních příhod (MACE), které zahrnovaly dobu do prvního výskytu jakékoli příhody složeného parametru tvořeného úmrtím z kardiovaskulárních příčin, nefatálním infarktem myokardu nebo nefatální cévní mozkovou příhodou u pacientů s nedávnou (v posledních 15–90 dnech) akutní

koronární příhodou. Při vstupu do studie činil průměrný věk pacientů 61 let, délka trvání diabetu 9,2 let a průměrná hladina HbA1c 8,0 %.

Studie prokázala, že alogliptin nezvýšil riziko výskytu MACE oproti placebu (poměr rizik: 0,96; jednostranný 99 % interval spolehlivosti: 0-1,16). Ve skupině s alogliptinem se MACE vyskytly u 11,3 % pacientů, ve skupině s placebem pak u 11,8 % pacientů.

Tabulka 4. MACE hlášené v kardiovaskulární studii		
	Počet pacientů (%)	
	Alogliptin 25 mg	Placebo
	n = 2 701	n = 2 679
Primární složený cílový parametr (první výskyt úmrtí z KV příčin, nefatálního IM a cévní mozkové příhody)	305 (11,3)	316 (11,8)
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin*	89 (3,3)	111 (4,1)
Nefatální infarkt myokardu	187 (6,9)	173 (6,5)
Nefatální cévní mozková příhoda	29 (1,1)	32 (1,2)
* Celkově (bez ohledu na příčinu) zemřelo 153 pacientů (5,7 %) ve skupině s alogliptinem a 173 pacientů (6,5 %) ve skupině s placebem		

K příhodě v rámci sekundárního složeného cílového parametru MACE (první výskyt jakéhokoli z následujících parametrů: úmrtí z KV příčin, nefatální IM, nefatální cévní mozková příhoda a urgentní revaskularizace kvůli nestabilní angině pectoris) došlo u 703 pacientů. Ve skupině s alogliptinem došlo k této příhodě u 12,7 % (344) pacientů, ve skupině s placebem pak u 13,4 % (359) pacientů (poměr rizik = 0,95; jednostranný 99 % interval spolehlivosti: 0-1,14).

Hypoglykemie

V souhrnné analýze údajů z 12 studií byla celková četnost jakýchkoli epizod hypoglykemie u pacientů léčených 25 mg alogliptinu nižší, než u pacientů léčených 12,5 mg alogliptinu, s aktivní kontrolou nebo placebem (3,6 %, 4,6 %, 12,9 % a 6,2 % v uvedeném pořadí). Většina těchto epizod měla mírnou až střední intenzitu. Celkový výskyt epizod těžké hypoglykemie byl u pacientů léčených 25 mg alogliptinu nebo 12,5 mg alogliptinu srovnatelný, a byl nižší než výskyt u pacientů léčených aktivní kontrolou nebo placebem (0,1 %, 0,1 %, 0,4 % a 0,4 % v uvedeném pořadí). V prospektivní, randomizované, kontrolované kardiovaskulární studii byl výskyt hypoglykemie hlášený zkoušejícími u alogliptinu (6,7 %) podobný hodnotám u placeba (6,5 %); přípravky byly podávány jako přídatná léčba ke standardní péči.

V klinické studii s alogliptinem v monoterapii byl výskyt hypoglykemie obdobný jako v případě placeba a nižší než při podávání placeba v jiné studii v přídatné léčbě k derivátu sulfonylurey.

Vyšší četnost výskytu hypoglykemie byla pozorována v případě trojitě terapie s thiazolidindionem a metforminem a v kombinaci s inzulínem, než bylo pozorováno u jiných inhibitorů DPP-4.

Pacienti (věk $\geq$ 65 let) s diabetes mellitus 2. typu jsou považováni za náchylnější k hypoglykemickým epizodám než pacienti ve věku $<$ 65 let. V souhrnné analýze údajů z 12 studií byla celková četnost jakýchkoli epizod hypoglykemie u pacientů ve věku $\geq$ 65 let léčených 25 mg alogliptinu (3,8 %) srovnatelná s pacienty ve věku $<$ 65 let (3,6 %).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Vipdomet u všech podskupin pediatrické populace v léčbě onemocnění diabetes mellitus 2. typu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Výsledky studií bioekvivalence na zdravých subjektech prokázaly, že Vipdomet potahované tablety jsou bioekvivalentní odpovídajícím dávkám alogliptinu a metforminu podávaným souběžně ve formě jednosložkových tablet.

Současné podávání 100 mg alogliptinu jednou denně a 1 000 mg metformin-hydrochloridu 2x denně po dobu 6 dnů zdravým subjektům nemělo žádný klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku alogliptinu ani metforminu.

Podávání přípravku Vipdomet s jídlem nevedlo k žádné změně v celkové expozici (AUC) alogliptinu ani metforminu. Nicméně průměrné maximální plazmatické koncentrace alogliptinu a metforminu se snížily při podávání přípravku Vipdomet s jídlem o 13 %, resp. 28 %. Maximální plazmatická koncentrace (T_{max}) pro alogliptin nevykazovala žádnou změnu v čase, ale u metforminu bylo pozorováno zpoždění T_{max} o 1,5 hodiny. Tyto změny pravděpodobně nejsou klinicky významné (viz níže).

Vipdomet je třeba užívat 2 x denně vzhledem k farmakokinetice metforminové složky. Měl by se užívat s jídlem, aby se omezily nežádoucí účinky na zažívací trakt spojené s metforminem (viz bod 4.2).

Farmakokinetika přípravku Vipdomet u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.2).

Následující část popisuje farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek přípravku Vipdomet (alogliptin/metformin), jak byly uvedeny v příslušných souhrnech údajů o přípravku.

Alogliptin

Farmakokinetika alogliptinu se ukázala jako podobná u zdravých subjektů a u pacientů s diabetes mellitus 2. typu.

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost alogliptinu je přibližně 100 %.

Podávání s velmi tučným jídlem nevedlo k žádné změně v celkové nebo maximální expozici alogliptinu. Alogliptin lze tedy podávat s jídlem nebo bez jídla.

Po podání jednotlivých perorálních dávek do 800 mg zdravým subjektům byl alogliptin rychle absorbován, přičemž maximálních plazmatických koncentrací bylo dosaženo do 1 až 2 hodin (medián T_{max}) po podání dávky.

U zdravých subjektů ani u pacientů s diabetes mellitus 2. typu nebyla pozorována žádná klinicky relevantní akumulace po podání několika dávek.

Celková i maximální expozice alogliptinu proporcionálně vzrůstala napříč jednotlivými dávkami od 6,25 mg do 100 mg alogliptinu (pokrývá terapeutický rozsah dávek). Meziobjektový variační koeficient pro AUC alogliptinu byl malý (17 %).

Distribuce

Po jedné intravenózní dávce 12,5 mg alogliptinu zdravým subjektům byl distribuční objem během terminální fáze 417 l, což naznačuje, že léčivá látka je dobře distribuována do tkání.

Alogliptin je vázán z 20 – 30 % na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Alogliptin nepodléhá extenzivnímu metabolismu, 60 až 70 % dávky je vylučováno močí jako nezměněná léčivá látka.

Dva méně významné metabolity byly detekovány po podání perorální dávky [¹⁴C] alogliptinu: N-demetylovaný alogliptin, M-I (< 1 % původní látky), a N-acetylovaný alogliptin, M-II (< 6 % původní látky). M-I je aktivní metabolit a jde o vysoce selektivní inhibitor DPP-4 podobný alogliptinu. M-II nevykazuje žádnou inhibiční aktivitu vůči DPP-4 nebo jiným enzymům příbuzným s DPP. Údaje *in vitro* naznačují, že k omezené metabolizaci alogliptinu přispívá CYP2D6 a CYP3A4.

Studie *in vitro* naznačují, že alogliptin v koncentracích dosahovaných při podávání doporučené dávky 25 mg alogliptinu neindukuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 a nepůsobuje inhibici CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP3A4. Studie *in vitro* ukázaly, že alogliptin působil jako mírný induktor CYP3A4, ve studiích *in vivo* se ale indukce CYP3A4 alogliptinem neprokázala.

Ve studiích *in vitro* se neprokázalo, že by alogliptin působil jako inhibitor renálních transportérů OAT1, OAT3 a OCT2.

Alogliptin se vyskytuje převážně jako (R)-enantiomer (> 99 %) a *in vivo* prochází mírnou nebo žádnou chirální konverzí na (S)-enantiomer. (S)-enantiomer není v terapeutických dávkách detekovatelný.

Eliminace

Alogliptin byl eliminován s průměrným terminálním poločasem ($T_{1/2}$) přibližně 21 hodin.

Po podání perorální dávky [¹⁴C] alogliptinu bylo 76 % celkové radioaktivity eliminováno v moči a 13 % bylo vyloučeno ve stolici.

Průměrná renální clearance alogliptinu (170 ml/min) byla vyšší než průměrná předpokládaná rychlost glomerulární filtrace (přibližně 120 ml/min), což naznačuje určité aktivní vylučování ledvinami.

Časová závislost

Celková expozice ($AUC_{(0-inf)}$) alogliptinu po podání jednotlivé dávky byla obdobná jako expozice během jednoho dávkového intervalu ($AUC_{(0-24)}$) po 6 dnech dávkování jednou denně. To naznačuje, že neexistuje žádná časová závislost v kinetice alogliptinu po podání více dávek.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Jednotlivá dávka 50 mg alogliptinu byla podávána 4 skupinám pacientů s různými stupni poruchy funkce ledvin (CrCl) s použitím rovnice Cockcrofta a Gaulta): mírná porucha ($CrCl = > 50$ až ≤ 80 ml/min), středně těžká porucha ($CrCl = \geq 30$ až ≤ 50 ml/min), těžká porucha ($CrCl = < 30$ ml/min) a terminální renální selhání na hemodialýze.

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin byl u alogliptinu pozorován nárůst AUC přibližně 1,7x. Protože však distribuce hodnot AUC alogliptinu u těchto pacientů měla stejný rozsah jako u kontrolních subjektů, není potřeba u pacientů s lehkou poruchou ledvin žádná úprava dávky

alogliptinu (viz bod 4.2).

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním ledvinovým selháním vyžadujícím hemodialýzu bylo pozorováno zvýšení systémové expozice alogliptinu přibližně 2x a 4x v uvedeném pořadí. (Pacienti s terminálním renálním selháním absolvovali hemodialýzu ihned po podání dávky alogliptinu. Na základě průměrných koncentrací dialyzátu bylo během 3hodinové hemodialýzy odstraněno přibližně 7 % léčivé látky.) Z důvodu dodržení srovnatelných systémových expozic alogliptinu pozorovaných u pacientů s normální funkcí ledvin je nutné, aby pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním ledvinovým selháním vyžadujícím hemodialýzu byly podávány nižší dávky alogliptinu (viz výše a bod 4.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

Celková expozice alogliptinu byla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater přibližně o 10 % nižší a maximální hladina byla přibližně o 8 % nižší v porovnání s kontrolními subjekty. Míra těchto snížení nebyla považována za klinicky relevantní. Proto není u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater potřeba žádná úprava dávky alogliptinu (skóre podle Childa a Pugh 5 až 9). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre podle Childa a Pugh > 9) nebyly účinky alogliptinu studovány.

Věk, pohlaví, rasa, tělesná hmotnost

Věk (65-81 let), pohlaví, rasa (bílá, černá, asijská) a tělesná hmotnost neměly žádný klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku alogliptinu. Není potřeba žádná úprava dávky (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Farmakokinetika alogliptinu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.2 a výše).

Metformin

Absorpce

Po perorální dávce metforminu je maximální plazmatické koncentrace ($C_{\max}$) dosaženo přibližně za 2,5 hodiny ($T_{\max}$). Absolutní biologická dostupnost tablet metformin-hydrochloridu 500 mg nebo 850 mg je u zdravých subjektů přibližně 50 – 60 %. Po perorální dávce byla neabsorbovaná frakce vyloučená ve stolici 20 – 30 %.

Po perorálním podání je absorpce metforminu satureovatelná a nekompletní. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu je nelineární.

Při doporučených dávkách a dávkovacích schématech metforminu je plazmatických koncentrací metforminu v ustáleném stavu dosahováno do 24 až 48 hodin a tyto jsou obecně nižší než 1 mikrogram/ml. V kontrolovaných klinických studiích maximální hladiny metforminu v plazmě ($C_{\max}$) nepřekročily 4 mikrogramy/ml, a to i při maximálních dávkách.

Jídlo mírně zpožďuje a snižuje míru absorpce metforminu. Po perorálním podání tablety metformin-hydrochloridu 850 mg byla maximální plazmatická koncentrace o 40 % nižší, AUC se snížilo o 25 % a doba do dosažení maximální plazmatické koncentrace ($T_{\max}$) se prodloužila o 35 minut. Klinická relevantnost těchto zjištění není známa.

Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je zanedbatelná. Metformin prostupuje do erytrocytů. Maximální hladina v krvi je nižší než maximální hodnota v plazmě a objevuje se přibližně ve stejnou dobu. Červené krvinky nejpravděpodobněji představují sekundární distribuční kompartment. Průměrný distribuční objem (V_d) se pohyboval v rozmezí 63 – 276 l.

Biotransformace

Metformin je vylučován nezměněný v moči. U lidí nebyly identifikovány žádné metabolity.

Eliminace

Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, což naznačuje, že metformin je eliminován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po podání perorální dávky je zdánlivý terminální poločas eliminace přibližně 6,5 hodiny.

V případě narušení renálních funkcí je renální clearance snížena úměrně clearance kreatininu, a proto se poločas eliminace prodlužuje, což vede ke zvýšeným hladinám metforminu v plazmě.

Vipdomet

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Protože přípravek Vipdomet obsahuje metformin, nemá být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním renálním selháním vyžadujícím dialýzu (viz bod 4.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

Přípravek Vipdomet nemá být podáván pacientům s poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Souběžná léčba alogliptinem a metforminem neodhalila nové toxicity a nebyly pozorovány žádné účinky na toxikokinetiku žádné z léčivých látek.

U potkanů se po souběžném podávání nevyskytovaly žádné anomálie plodů v souvislosti s léčbou při limitech expozice ve výši přibližně 28 až 29násobku expozice pro alogliptin a 2 až 2,5násobku expozice pro metformin při maximálních doporučených dávkách pro člověka 25 mg/den, resp. 2 000 mg/den. Kombinace odhalila u malého počtu plodů při vyšších dávkách metforminu (expoziční limity přibližně 20násobek maximální doporučené dávky alogliptinu pro člověka a 5 až 6násobek maximální doporučené dávky metforminu pro člověka) teratogenní potenciál (mikroftalmus, malé vyklenutí oka a rozštěp patra).

Následující údaje jsou poznatky ze studií provedených s alogliptinem nebo metforminem samostatně.

Alogliptin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Dávka, při které ještě nebyl pozorován nepříznivý účinek (NOAEL) ve studiích toxicity v trvání až 26, resp. 39 týdnů s opakovanou dávkou na potkanech a psech, ukázala expoziční limity, které byly přibližně 147 násobkem, resp. 227násobkem expozice u člověka při doporučené celkové denní dávce 25 mg alogliptinu.

Alogliptin nevykazoval genotoxicitu ve standardní sadě studií genotoxicity *in vitro* ani *in vivo*.

Alogliptin nevykazoval kancerogenitu ve studiích kancerogenity trvajících 2 roky prováděných na potkanech a myších. V močovém měchýři potkaních samců byla při nejnižších podávaných dávkách (27násobně vyšší expozice než u člověka) pozorována minimální až mírná jednoduchá dočasná buněčná hyperplazie, avšak nebyla jasně stanovena dávka nevyvolávající žádný efekt (NOEL).

Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky alogliptinu na fertilitu, schopnost reprodukce nebo raný embryonální vývoj u potkanů až do systémové expozice dalece přesahující expozici u člověka při

doporučené dávce. Ačkoli fertilita nebyla narušena, byl pozorován mírný statistický nárůst počtu abnormálních spermií u samců při expozici výrazně převyšující expozici u člověka při doporučené dávce.

U potkanů se vyskytl přechod alogliptinu přes placentu.

Alogliptin nebyl teratogenní u potkanů nebo králíků při systémové expozici při dávkách NOAEL výrazně přesahujících expozici u člověka při doporučené dávce. Vyšší dávky alogliptinu nebyly teratogenní, ale vyvolaly mateřskou toxicitu a byly spojeny se zpožděnou a/nebo nedostatečnou osifikací kostí a sníženou tělesnou hmotností plodu.

Ve studii zaměřené na prenatální a postnatální vývoj u potkanů expozice dalece přesahující expozici u člověka při doporučené denní dávce nenarušily vývoj embrya, ani nenarušily růst a rozvoj potomstva. Vyšší dávky alogliptinu vedly ke snížení tělesné hmotnosti potomstva a způsobily několik vývojových vlivů považovaných za sekundární k nízké tělesné hmotnosti.

Studie prováděné na laktujících samicích potkanů naznačují, že se alogliptin vylučuje do mléka.

Nebyly pozorovány žádné vlivy spojené s alogliptinem u mláďat potkanů po opakovaném podávání dávky po dobu 4 a 8 týdnů.

Metformin

Předklinické údaje pro metformin získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol
Mikrokrystalická celulóza
Povidon K30
Krospovidon Typ A
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Hypromelóza
Mastek
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry z polychlorotrifluoroethylenu (PCTFE)/polyvinylchloridu (PVC) s hliníkovou protlačovací krycí fólií. Velikosti balení: 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 196, 200 nebo vícečetné balení obsahující 196 (2 balení po 98) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dánsko
medinfoEMA@takeda.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/13/843/001-026

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. září 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 24. května 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (S BLUEBOXEM) (KROMĚ VÍCEČETNÝCH BALENÍ)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vipdomet 12,5 mg/850 mg potahované tablety

alogliptin-benzoát/metformin-hydrochlorid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 12,5 mg alogliptinu (jako alogliptin-benzoát) a 850 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
112 potahovaných tablet
120 potahovaných tablet
180 potahovaných tablet
196 potahovaných tablet
200 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/843/001 10 potahovaných tablet
EU/1/13/843/002 14 potahovaných tablet
EU/1/13/843/003 20 potahovaných tablet
EU/1/13/843/004 28 potahovaných tablet
EU/1/13/843/005 56 potahovaných tablet
EU/1/13/843/006 60 potahovaných tablet
EU/1/13/843/007 98 potahovaných tablet
EU/1/13/843/008 112 potahovaných tablet
EU/1/13/843/009 120 potahovaných tablet
EU/1/13/843/010 180 potahovaných tablet
EU/1/13/843/011 196 potahovaných tablet
EU/1/13/843/012 200 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNITŘNÍ KRABÍČKA (BEZ BLUEBOXU)
POUZE VÍCEČETNÁ BALENÍ (2X98 TABLET)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vipdomet 12,5 mg/850 mg potahované tablety

alogliptin-benzoát/metformin-hydrochlorid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 12,5 mg alogliptinu (jako alogliptin-benzoát) a 850 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

98 potahovaných tablet

Součást vícečetného balení, samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/843/025 2x98 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ ŠTÍTEK (S BLUEBOXEM)
POUZE VÍCEČETNÁ BALENÍ (2X98 TABLET)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vipdomet 12,5 mg/850 mg potahované tablety

alogliptin-benzoát/metformin-hydrochlorid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 12,5 mg alogliptinu (jako alogliptin-benzoát) a 850 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 196 (2 balení po 98) potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/843/025 196 (2x98) potahovaných tablet (vícečetné balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg tablety

alogliptin-benzoát/metformin-hydrochlorid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA (S BLUEBOXEM)
(KROMĚ VÍCEČETNÝCH BALENÍ)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg potahované tablety

alogliptin-benzoát/metformin-hydrochlorid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 12,5 mg alogliptinu (jako alogliptin-benzoát) a 1 000 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

10 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
112 potahovaných tablet
120 potahovaných tablet
180 potahovaných tablet
196 potahovaných tablet
200 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/843/013 10 potahovaných tablet
EU/1/13/843/014 14 potahovaných tablet
EU/1/13/843/015 20 potahovaných tablet
EU/1/13/843/016 28 potahovaných tablet
EU/1/13/843/017 56 potahovaných tablet
EU/1/13/843/018 60 potahovaných tablet
EU/1/13/843/019 98 potahovaných tablet
EU/1/13/843/020 112 potahovaných tablet
EU/1/13/843/021 120 potahovaných tablet
EU/1/13/843/022 180 potahovaných tablet
EU/1/13/843/023 196 potahovaných tablet
EU/1/13/843/024 200 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNITŘNÍ KRABÍČKA (BEZ BLUEBOXU)
POUZE VÍCEČETNÁ BALENÍ (2X98 TABLET)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg potahované tablety

alogliptin-benzoát/metformin-hydrochlorid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 12,5 mg alogliptinu (jako alogliptin-benzoát) a 1 000 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

98 potahovaných tablet

Součást vícečetného balení, samostatně neprodejně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/843/026 2x98 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNĚJŠÍ ŠTÍTEK (S BLUEBOXEM)
POUZE VÍCEČETNÁ BALENÍ (2X98 TABLET)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg potahované tablety

alogliptin-benzoát/metformin-hydrochlorid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 12,5 mg alogliptinu (jako alogliptin-benzoát) a 1 000 mg metformin-hydrochlorid.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 196 (2 balení po 98) potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/843/026 196 (2x98) potahovaných tablet (vícečetné balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg tablety

alogliptin-benzoát/metformin-hydrochlorid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Vipdomet 12,5 mg/850 mg potahované tablety Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg potahované tablety alogliptin/metformin-hydrochlorid

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Vipdomet a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vipdomet užívat
3. Jak se přípravek Vipdomet užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vipdomet uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Vipdomet a k čemu se používá

Co je Vipdomet

Vipdomet obsahuje dvě odlišné léčivé látky nazývané alogliptin a metformin v jedné tabletě:

- alogliptin patří do skupiny léčivých látek nazývaných inhibitory DPP-4 (inhibitory dipeptidylpeptidázy-4). Alogliptin zvyšuje hladiny inzulínu v těle po jídle a snižuje množství cukru v těle.
- metformin patří do skupiny léčivých látek nazývaných biguanidy, které také pomáhají snižovat hladinu krevního cukru snižováním množství cukru produkovaného v játrech a pomáhají zlepšit činnost inzulínu.

Obě tyto skupiny léčivých látek jsou „perorální antidiabetika“.

K čemu se přípravek Vipdomet používá

Vipdomet se používá ke snížení hladiny krevního cukru u dospělých pacientů trpících diabetem 2. typu. Diabetes 2. typu se také nazývá non-inzulin-dependentní diabetes mellitus nebo NIDDM.

Vipdomet se užívá, pokud není možné krevní cukr odpovídajícím způsobem kontrolovat pomocí diety, fyzické aktivity a jiných antidiabetických léčiv, jako je samotný metformin, samotný inzulín, anebo kombinace metforminu a pioglitazonu.

Pokud již užíváte alogliptin a metformin ve formě samostatných tablet, Vipdomet je dokáže nahradit jedinou tabletou.

Je důležité, abyste i nadále dodržovali dietu a fyzickou aktivitu doporučenou Vaším lékařem nebo zdravotní sestrou.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vipdomet užívat

Neužívejte přípravek Vipdomet

- jestliže jste alergický(á) na alogliptin, metformin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste někdy v minulosti měl(a) závažnou alergickou reakci na jiný podobný přípravek, který užíváte ke kontrole hladiny cukru v krvi. Závažná alergická reakce se může projevit například vyrážkou, vystoupělými červenými pupínky na kůži (kopřivkou) nebo otokem obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla, který může způsobit potíže při dýchání nebo polykání. Dále se může projevit například svěděním po celém těle a pocitem horka, který postihuje zejména kůži na temeni hlavy, ústa, krk, dlaně a chodidla (tzv. Stevensův-Johnsonův syndrom).
- Pokud máte závažné zhoršení funkce ledvin.
- Pokud máte nekontrolovaný diabetes například se závažnou hyperglykémií (vysoká hladina glukózy v krvi), pocitem na zvracení, zvracením, průjmem, rychlým úbytkem tělesné hmotnosti, laktátovou acidózou (viz „Riziko laktátové acidózy“ níže) nebo ketoacidózou. Ketoacidóza je onemocnění, při kterém se látky označované jako „ketolátky“ hromadí v krvi a které může vést k diabetickému prekómatu. Příznaky zahrnují bolest žaludku, rychlé a hluboké dýchání, ospalost nebo neobvyklý ovocný zápach dechu.
- jestliže trpíte těžkou infekcí nebo těžkou dehydratací (nadměrný úbytek vody z těla).
- jestliže jste nedávno prodělal(a) náhlou srdeční příhodu nebo máte závažné problémy s oběhovým systémem, včetně šoku.
- jestliže trpíte závažnými dýchacími obtížemi.
- jestliže trpíte onemocněním jater.
- jestliže nadměrně požíváte alkohol (buď denně, anebo čas od času ve velkých množstvích).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Vipdomet se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže máte diabetes 1. typu (Vaše tělo neprodukuje inzulín).
- jestliže užíváte Vipdomet s inzulínem nebo některým z thiazolidindionů. Může se stát, že Váš lékař bude chtít snížit Vaši dávku inzulínu nebo některého z thiazolidindionů, je-li používán současně s přípravkem Vipdomet, aby se zamezilo riziku příliš nízké hladiny krevního cukru (hypoglykemie).
- jestliže užíváte nějaký jiný lék proti cukrovce, který obsahuje „derivát sulfonylurey“, neměl(a) byste začít přípravek Vipdomet užívat.
- jestliže trpíte nebo jste v minulosti trpěl(a) nějakým onemocněním slinivky břišní.
- jestliže se v průběhu léčby přípravkem Vipdomet objeví příznaky naznačující poškození jater.

Pokud se Vám na kůži začnou tvořit puchýře, kontaktujte svého lékaře, protože to může být známka onemocnění zvaného bulózní pemfigoid. Lékař Vás může požádat, abyste alogliptin přestal(a) užívat.

Riziko laktátové acidózy

Přípravek Vipdomet může způsobit velmi vzácný, ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza, zvláště pokud Vaše ledviny nefungují správně. Riziko vzniku laktátové acidózy se také zvyšuje při nekontrolovaném diabetu, závažných infekcích, dlouhodobém hladovění nebo požívání alkoholu, dehydrataci (viz další informace níže), onemocněních jater a jakýchkoli stavech, při kterých dochází ke sníženému zásobení kyslíkem v některé části těla (jako při akutním závažném onemocnění srdce). Pokud se Vás týká některý z výše uvedených stavů, promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

Ukončete užívání přípravku Vipdomet na krátkou dobu, pokud máte onemocnění, které může souviset s dehydratací (významná ztráta tělesných tekutin), jako při silném zvracení, průjmu, horečce, vystavení teplu nebo pokud pijete méně než normálně. Promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

Ukončete užívání přípravku Vipdomet a kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost, pokud se u Vás objeví některé příznaky laktátové acidózy, protože tento stav může vést ke kómatu. Laktátová acidóza je zdravotní stav, který vyžaduje naléhavé ošetření, a musí být

lčena v nemocnici. Vyskytne-li se podezření na laktátovou acidózu, vyhledejte lékařskou pomoc nebo jeďte do nemocnice.

Mezi příznaky laktátové acidózy patří:

- zvracení,
- bolest žaludku (bolest břicha),
- svalové křeče,
- celkový pocit nevolnosti se závažnou únavou,
- problémy s dýcháním,
- snížení tělesné teploty a srdečního tepu.

V níže uvedených situacích neprodleně požádejte lékaře o další pokyny:

- Jestliže je známo, že máte geneticky dědičné onemocnění ovlivňující mitochondrie (části buněk, které v nich vytváří energii), jako je syndrom MELAS (mitochondriální encefalopatie, myopatie, laktátová acidóza a epizody podobné cévní mozkové příhodě) nebo po mateřské linii dědičná cukrovka a hluchota (MIDD).
- Jestliže budete mít některý z těchto příznaků, když začnete užívat metformin: záchvat, zhoršené poznávací schopnosti, problémy s pohyby těla, příznaky poukazující na poškození nervů (např. bolest nebo necitlivost), migrénu a hluchotu.

Pokud budete podstupovat velkou operaci, musíte ukončit užívání přípravku Vipdomet v období během tohoto zákroku a určitou dobu po něm. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem Vipdomet ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

Během léčby přípravkem Vipdomet bude Váš lékař provádět kontrolu funkce ledvin minimálně jednou ročně nebo častěji, pokud jste ve vyšším věku a/nebo pokud máte zhoršenou funkci ledvin.

Děti a dospívající

Nedoporučuje se používat přípravek Vipdomet u dětí a dospívajících pacientů mladších 18 let kvůli nedostatku údajů pro tyto pacienty.

Další léčivé přípravky a Vipdomet

Pokud Vám musí být podána injekce do žíly s kontrastní látkou, která obsahuje jód, například při vyšetření pomocí RTG nebo skenu, musíte užívání přípravku Vipdomet ukončit před nebo v době podání injekce. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem Vipdomet ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Může být nutné častější provádění vyšetření glukózy v krvi a funkce ledvin nebo Váš lékař může upravit dávku přípravku Vipdomet. Je zvláště důležité uvést následující:

- hydrokortison a prednisolon (kortikosteroidy) užívané k léčbě zánětlivých onemocnění, jako je astma nebo artritida
- cimetidin užívaný k léčbě žaludečních problémů
- bronchodilatancia (beta-2 agonisté) užívaná k léčbě astmatu
- léky, které zvyšují tvorbu moči (diuretika),
- léky, které se používají k léčbě bolesti a zánětu (nesteroidní protizánětlivé léky a inhibitory COX-2, jako je ibuprofen a celecoxib),
- určité léky k léčbě vysokého krevního tlaku (ACE inhibitory a blokátory receptoru pro angiotenzin II).
- léky s obsahem alkoholu.

Vipdomet s alkoholem

Během užívání přípravku Vipdomet se vyhněte nadměrné konzumaci alkoholu, protože to může zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod „Upozornění a opatření“).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte

se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Pokud jste těhotná, neužívejte přípravek Vipdomet.

Užívání přípravku Vipdomet se při kojení nedoporučuje, protože metformin proniká do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není známo, že by měl přípravek Vipdomet jakýkoli vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Užívání přípravku Vipdomet v kombinaci s léky, jako je pioglitazon nebo inzulin, může způsobit nízkou hladinu krevního cukru (tzv. hypoglykémii), která může mít nepříznivý vliv na Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Vipdomet užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jaké množství přípravku Vipdomet máte užívat, Vám přesně sdělí Váš lékař. Množství přípravku Vipdomet se bude lišit v závislosti na Vašem stavu a aktuálním dávkování samotného metforminu, metforminu v kombinaci s pioglitazonem, inzulinem a/nebo samostatných tablet alogliptinu a metforminu.

Doporučená dávka je jedna tableta dvakrát denně. Pokud máte sníženou funkci ledvin, může Vám lékař předepsat nižší dávku přípravku, kterou může být nutné podávat ve formě jednosložkových tablet alogliptinu a metforminu.

Polkněte celou tabletu, příp. tablety a zapijte vodou. Tento lék užívejte s jídlem, aby se snížilo riziko podráždění žaludku.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Vipdomet, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více tablet, než jste měl(a), nebo pokud jiná osoba nebo dítě užily tento léčivý přípravek, neprodleně kontaktujte nebo vyhledejte nejbližší lékařskou pohotovost. Vezměte s sebou tuto příbalovou informaci nebo několik tablet, aby lékař přesně věděl, jaký přípravek byl užít.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Vipdomet

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, vezměte si ji hned, jakmile si vzpomenete. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Vipdomet

Nepřestávejte užívat přípravek Vipdomet, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem. Jakmile přestanete užívat přípravek Vipdomet, vaše hladina cukru v krvi může stoupat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

PŘESTAŇTE přípravek Vipdomet užívat a neprodleně neprodleně kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocnici, pokud zjistíte kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků:

Velmi vzácné (může postihnout až 1 z 10 000 pacientů):

- **Laktoacidóza** (tvorba kyseliny mléčné v krvi) je velmi závažný nežádoucí účinek, který může

vést ke kómatu. Příznaky naleznete v bodě „Upozornění a opatření“.

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):

- **Alergická reakce.** Příznaky mohou zahrnovat: vyrážku, kopřivku, obtíže s polykáním a dýcháním, otoky rtů, obličeje, hrdla nebo jazyka a pocity slabosti.
- **Těžká alergická reakce:** kožní léze nebo skvrny na kůži, které mohou postupně začít bolet a mohou se kolem nich začít vytvářet bledé nebo červené kruhy, puchýře a/nebo odlupování kůže s možným výskytem příznaků jako svědění, horečka, celkový pocit nemoci, bolestivé klouby, problémy s viděním, pálení, bolest nebo svědění očí a boláky v ústech (Stevensův-Johnsonův syndrom a erythema multiforme).
- **Silné a přetrvávající bolesti břicha** (v oblasti žaludku), které mohou pronikat do zad, také pocit na zvracení a zvracení, což mohou být známky zánětu slinivky (pankreatitida).

Také byste měl(a) **informovat svého lékaře**, pokud zaznamenáte následující nežádoucí účinky:

Velmi časté (může postihnout více než 1 z 10 pacientů):

- Bolest břicha
- Průjem
- Nechutenství
- Nevolnost
- Zvracení

Časté (může postihnout až 1 z 10 pacientů):

- **Příznaky nízké hladiny cukru v krvi** (hypoglykemie) se mohou vyskytnout, pokud je přípravek Vipdomet užíván v kombinaci s inzulínem nebo derivátem sulfonylurey (např. glipizid, tolbutamid, glibenklamid).
Příznaky mohou zahrnovat: třes, pocení, úzkost, neostře vidění, brnění rtů, pobledlost, změny nálady nebo pocity zmatenosti. Vaše hladina cukru v krvi může klesnout pod normální hodnoty, ale můžete ji opět zvýšit požitím cukru. Je doporučeno mít u sebe několik kostek cukru, bonbonů, sušenek nebo cukrem slazeného ovocného džusu.
- Příznaky nachlazení, jako např. bolest v krku, ucpaný nos, pocity únavy, horečka, pocity chladu, suchý kašel
- Vyrážka
- Svědění kůže s kopřivkou nebo bez ní
- Bolest hlavy
- Poruchy trávení, pálení žáhy
- Zvracení a/nebo průjem
- Kovová chuť
- Snížená hladina vitamínu B12 v krvi (příznaky mohou zahrnovat extrémní únavu (vyčerpanost), bolavý a zarudlý jazyk (glositidu), mravenčení (parestézii) nebo bledou či žlutou kůži). Váš lékař Vás může poslat na testy, aby se zjistila příčina Vašich příznaků, protože některé z nich mohou být způsobeny také cukrovkou nebo jinými nesouvisejícími zdravotními problémy.

Velmi vzácné:

- Potíže s játry (hepatitida nebo anomálie funkčního testu jater)
- Erytém (zarudnutí kůže).

Není známo:

- Jaterní poruchy, např. nevolnost nebo zvracení, bolest žaludku, nezvyklá nebo nevysvětlitelná únava, nechutenství, tmavá moč nebo zežloutnutí kůže nebo očního bělma.
- Zánět pojivové tkáně v ledvinách (intersticiální nefritida).
- Tvorba puchýřů na kůži (bulózní pemfigoid).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení**

nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vipdomet uchovávat

Uchovávejte tento léčivý přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a blistru za údajem „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Vipdomet obsahuje

- **Léčivými látkami** jsou alogliptin a metformin-hydrochlorid.

Jedna potahovaná tableta 12,5 mg/850 mg obsahuje alogliptin-benzoát ekvivalentní 12,5 mg alogliptinu a 850 mg metformin-hydrochloridu.

Jedna potahovaná tableta 12,5 mg/1 000 mg obsahuje alogliptin-benzoát ekvivalentní 12,5 mg alogliptinu a 1 000 mg metformin-hydrochloridu.

- **Dalšími složkami** jsou mannitol, mikrokrytalická celulóza, povidon K30, krosopovidon Typ A, magnesium-stearát, hypromelóza, mastek, oxid titaničitý (E171) a žlutý oxid železitý (E172).

Jak Vipdomet vypadá a co obsahuje toto balení

- Vipdomet 12,5 mg/850 mg potahované tablety (tablety) jsou světle žluté, podlouhlé (délka cca 21,0 mm, šířka cca 10,1 mm), bikonvexní, potahované tablety s nápisem „12.5/850“ vyraženým na jedné a „322M“ na druhé straně.

- Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg potahované tablety (tablety) jsou bledě žluté, podlouhlé (délka cca 22,3 mm, šířka cca 10,7 mm), bikonvexní, potahované tablety s nápisem „12.5/1 000“ vyraženým na jedné a „322M“ na druhé straně.

Vipdomet se dodává v blistrových baleních po 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 tabletách a ve vícečetných baleních obsahujících vždy 2 balení, z nichž každé obsahuje 98 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dánsko

Výrobce

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Laboratorios Menarini, S.A.
Tel: +34 934 628 800
info@menarini.es

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges. m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.
Tel: +351 21 041 41 00
dmed.fv@tecnimede.pt

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMA@takeda.com

Κύπρος

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMA@takeda.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.