

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vipdomet 12,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Vipdomet 12,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab alogliptiinbensoaati koguses, mis vastab 12,5 mg alogliptiinile, ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab alogliptiinbensoaati koguses, mis vastab 12,5 mg alogliptiinile, ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Vipdomet 12,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helekollased, piklikud (ligikaudu 21,0 mm pikad ja 10,1 mm laiad), kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud „12.5/850” ja teisele küljele „322M”.

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatukollased, piklikud (ligikaudu 22,3 mm pikad ja 10,7 mm laiad), kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud „12.5/1000” ja teisele küljele „322M”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vipdomet on näidustatud 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud 18-aastaste ja vanemate patsientide raviks:

- lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele parema glükeemilise kontrolli saavutamiseks täiskasvanud patsientidel, kellel haigus ei ole metformiini monoteeraapia maksimaalse talutava annusega piisavalt kontrollitav, või kes juba saavad ravi alogliptiini ja metformiini kombinatsiooniga.
- kombinatsioonis pioglitazoniga (st kombineeritud kolmikravi) lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele täiskasvanud patsientidel, kelle haigus ei ole piisavalt kontrollitav metformiini ja pioglitazoni maksimaalse talutava annusega.
- kombinatsioonis insuliiniga (st kombineeritud kolmikravi) lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele parema glükeemilise kontrolli saavutamiseks patsientidel, kellel insuliin stabiilses annuses ja metformiin ei taga piisavat glükeemilist kontrolli.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Erinevate annustamisskeemide järgimiseks on Vipdometi tabletid müügil tugevustega 12,5/850 mg,

12,5/1000 mg.

Täiskasvanud patsiendid (≥ 18 -aastased) normaalse neerufunktsiooniga (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) ≥ 90 ml/min)

Annus tuleb individualiseerida patsiendi olemasoleva ravirežiimi alusel.

Patsientidel, kes ei ole piisavalt kontrollitud ainult maksimaalse talutava metformiini annusega, on soovitatav annus üks 12,5 / 850 mg või 12,5 / 1000 mg tablett kaks korda ööpäevas, mis vastab 25 mg alogliptiini ja 1700 või 2000 mg metformiinvesinikkloriidi ööpäevasele annusele, sõltuvalt juba võetavast metformiinvesinikkloriidi annusest.

Patsientidel, kes ei ole piisavalt kontrollitud maksimaalse talutava metformiini annuse ja pioglitasoni kaksikraviga, tuleb pioglitasoni annus säilitada ja Vipdometi manustada kaasuvana; alogliptiini tuleb manustada 12,5 mg kaks korda ööpäevas (25 mg ööpäevane annus) ja metformiinvesinikkloriidi samasuguses annuses (kas 850 mg või 1000 mg kaks korda ööpäevas), nagu juba võetakse.

Ettevaatlik tuleb olla, kui alogliptiini kasutatakse koos metformiini ja tiasolidiindiooniga, sest selle kolmikraviga on täheldatud suuremat hüpoglükeemia riski (vt lõik 4.4). Hüpoglükeemia korral võib kaaluda väiksemat tiasolidiindiooni või metformiini annust.

Patsientidele, kes lähevad üle eraldi alogliptiini- ja metformiinitablettidelt (kaksikravina või osana kolmikravist koos insuliiniga), tuleb nii alogliptiini kui ka metformiini annustada ööpäevastes annustes, mida juba võetakse; individuaalne alogliptiini annus tuleb poolitada, sest seda võetakse kaks korda ööpäevas, samas kui metformiini annus jääb muutumatuks.

Patsientidel, kes ei ole piisavalt kontrollitud kaksikraviga, mis koosneb insuliini ja maksimaalse talutava metformiini annusest, peab Vipdometi annus sisaldama alogliptiini 12,5 mg kaks korda ööpäevas (25 mg ööpäevane annus) ja metformiini samasuguses annuses, nagu juba võetakse.

Kaaluda võib väiksemat insuliini annust, et vähendada hüpoglükeemia riski.

Maksimaalne ööpäevane annus

Maksimaalset soovitatavat 25 mg alogliptiini ööpäevast annust ei tohi ületada.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

Annuse kohandamine vanuse alusel ei ole vajalik. Kuid alogliptiini annustamine peab eakamatel patsientidel olema konservatiivne neerufunktsiooni võimaliku halvenemise tõttu selles populatsioonis.

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 Vipdometi sobiv tugevus, tuleb fikseeritud annuse kombinatsioonravimi asemel kasutada eraldi toimeaineid.

GFR ml/min	Metformiin	Alogliptiin*
60...89	Maksimaalne ööpäevane annus on 3000 mg. Halveneva neerufunktsiooni korral võib kaaluda annuse vähendamist.	Annuse kohandamine ei ole vajalik Maksimaalne ööpäevane annus on 25 mg
45...59	Maksimaalne ööpäevane annus on 2000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Maksimaalne ööpäevane annus on 12,5 mg
30...44	Maksimaalne ööpäevane annus on 1000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Maksimaalne ööpäevane annus on 12,5 mg
< 30	Metformiin on vastunäidustatud.	Maksimaalne ööpäevane annus on 6,25 mg

*Alogliptiini annuse kohandamine põhineb farmakokineetilisel uuringul, milles hinnati neerufunktsiooni kreatiniini kliirensi (CrCl) tasemete põhjal, mida hinnati Cockcrofti-Gaulti valemi abil.

Maksakahjustus

Vipdometi ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Vipdometi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Vipdometi tuleb võtta kaks korda ööpäevas metformiini farmakokineetika tõttu. Seda tuleb võtta koos toiduga, et vähendada metformiiniga seotud gastrointestinaalseid kõrvaltoimeid. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega.

Kui annus jääb vahele, tuleb see võtta kohe, kui patsiendile meelde tuleb. Kunagi ei tohi võtta samal ajal topeltannust. Sel juhul tuleb vahelejäanud annus ära jätta.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes või tõsised ülitundlikkusreaktsioonid anamneesis mis tahes dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitori manustamisel, sealhulgas anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk ja angioödeem (vt lõigud 4.4 ja 4.8);
- Igat tüüpi äge metaboolne atsidoos (nt laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos);
- Diabeetiline prekooma;
- Raske neerupuudulikkus (GFR < 30 ml/min);
- Ägedad haigusseisundid, mis võivad muuta neerutalitlust, näiteks:
 - dehüdratsioon,
 - raske infektsioon,
 - šokk;
- Äge või krooniline haigus, mis võib põhjustada koehüpoksiat (vt lõik 4.4), näiteks:
 - südame- või hingamispuudulikkus,
 - hiljuti läbipõetud müokardiinfarkt,
 - šokk;

- Maksakahjustus (vt lõik 4.4);
- Äge alkoholimürgistus, alkoholism (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldised

Vipdometi ei tohi kasutada 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. Vipdomet ei ole insuliini asendaja insuliini vajavatel 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 Vipdometi kasutamine ajutiselt katkestada ja soovitatav on pidada nõu arstiga.

Metformiinravi saavatel patsientidel tuleb ravi neerufunktsiooni tugevalt mõjutavate ravimitega (nt antihüpertensiivsed ravimid, diureetikumid ja mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVR) alustada ettevaatusega. Teisteks riskiteguriteks, mis võivad põhjustada laktatsidoosi teket, on liigne alkoholi tarbimine, maksapuudulikkus, ebapiisavalt kontrollitud diabeet, ketoos, pikaaegne 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 laboratoorsetes tulemustes on vere pH vähenemine ($< 7,35$), plasma laktaadisisalduse suurenemine ($> 5 \text{ mmol/l}$), suurenenud anioonivaegus ja laktaadi/püruvaadi suhe.

Teadaoleva või kahtlustatava mitokondriaalse haigusega patsiendid

Patsientidel, kellel on teadaolevad mitokondriaalsed haigused, nagu mitokondriaalne entsefalopaatia koos laktatsidoosi ja insuldilaadsete episoodidega (*Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis syndrome*, MELAS-e sündroom) ja emalt päritud diabeet ja kurtus (*Maternal inherited diabetes and deafness*, MIDD), ei soovitata metformiini kasutada, kuna see võib põhjustada laktatsidoosi ägenemist ja neuroloogiliste tüsistuste tekkeriski, mis omakorda võivad põhjustada haiguse süvenemist.

Kui pärast metformiini võtmist tekivad MELAS-e sündroomile või MIDD-ile viitavad nähud ja sümptomid, tuleb ravi metformiiniga viivitamatult katkestada ja teha kohe diagnostiline hindamine.

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 Vipdometi 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.

Neerutalitlus

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.

Neerutalitluse vähenemine eakatel patsientidel on sage ja asümptomaatiline. Eriti ettevaatlik tuleb olla olukordades, kus võib tekkida neerutalitluse häire, näiteks ravi alustamisel antihüpertensiivse või diureetilise või mittesteroidse põletikuvastase ravimiga (MSPVR).

Kirurgia

Kuna Vipdomet sisaldab metformiini, tuleb selle kasutamine üld-, spinaal- või epiduraalanesteesiaga operatsiooni ajaks katkestada. Ravi võib uuesti alustada mitte varem kui 48 tundi pärast operatsiooni või toidu suukaudse manustamisega taasalustamist ning eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne.

Maksakahjustus

Alogliptiini ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor > 9) ja seetõttu ei ole kasutamine sellistel patsientidel soovitatav (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Kasutamine koos teiste hüperglükeemiaavastaste ravimitega ja hüpoglükeemia

On teada, et insuliin põhjustab hüpoglükeemiat. Seetõttu võib hüpoglükeemia riski vähendamiseks kaaluda insuliini väiksemat annust, kui seda ravimit kasutatakse kombinatsioonis Vipdometiga (vt lõik 4.2).

Suurenenud hüpoglükeemia ohu tõttu kasutamisel kombinatsioonis pioglitazoniga tuleb hüpoglükeemia suurenenud tekkeriski vähendamiseks kaaluda väiksema pioglitazoni annuse kasutamist, kui seda ravimit kasutatakse koos Vipdometiga (vt lõik 4.2).

Uurimata kombinatsioonid

Vipdometi ei tohi kasutada kombinatsioonis sulfonüüluureaga, sest selle kombinatsiooni ohutus ja efektiivsus ei ole täielikult tõestatud.

Varem kontrolli all olnud 2. tüüpi suhkurtõvega patsientide kliinilise seisundi muutus

Et Vipdomet sisaldab metformiini, siis tuleb kõiki 2. tüüpi suhkurtõvega patsiente, kes on varem olnud Vipdometiga hästi kontrollitud ja kellel tekivad laboratoorsed kõrvalekalded või kliiniline haigus (eriti ebamäärane ja halvasti määratletud haigus), kiiresti hinnata ketoatsidoosi või laktatsidoosi suhtes. Hindamine peab hõlmama seerumi elektrolüüte ja ketoone, vere glükoosisisaldust ja näidustuste korral vere pH-d, laktaadi-, püruvaadi- ja metformiinisaldust. Kui esineb ükskõik kumb atsidoosi vorm, tuleb ravi Vipdometiga kohe lõpetada ja kasutusele võtta sobivad korrigeerivad meetmed.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas anafülaktilised reaktsioonid, angioödeem ja ekfoliatiivsed nahaseisundid (Stevensi-Johnsoni sündroom) ning multiformne erüteem, on täheldatud DPP-4 inhibiitoritega ja neist on alogliptiini puhul turuletulekujärgselt spontaanselt teatatud. Alogliptiini kliinilistes uuringutes oli anafülaktilistest reaktsioonidest teatamine väikese esinemissagedusega.

Äge pankreatiit

DPP-4 inhibiitorite kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekkimise riskiga. 13 uuringust pärit andmete koondanalüüsis oli pankreatiidi juhtude üldine esinemissagedus patsientidel, keda raviti 25 mg alogliptiini, 12,5 mg alogliptiini, aktiivse kontrollravimi või platseeboga, vastavalt 2, 1, 1 või 0 sündmust 1000 patsiendiaasta kohta. Südame-veresoonkonnaga seotud ravitulemuste uuringus oli pankreatiidi esinemissagedus alogliptiini või platseeboga ravitud patsientidel vastavalt 3 või 2 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Turuletulekujärgselt on spontaanselt teatatud ägedast pankreatiidist kui kõrvaltoimest. Patsiente tuleb teavitada ägeda pankreatiidi iseloomulikust sümptomist: püsiv, tugev

kõhuvalu, mis võib kiirguda selga. Pankreatiidi kahtlusel tuleb ravi Vipdometiga katkestada; ägeda pankreatiidi kinnitamisel ei tohi ravi Vipdometiga uuesti alustada. Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kellel on anamneesis pankreatiit.

Toimed maksale

Turuletulekujärgselt on teatatud maksatalitluse häiretest, sealhulgas maksapuudulikkusest. Põhjuslikku seost ei ole kindlaks tehtud. Patsiente tuleb võimalike maksatalitluse häirete suhtes hoolikalt jälgida. Kui patsiendil tekivad maksakahjustusele viitavad sümptomid, tuleb kohe teha maksafunktsiooni testid. Kui tuvastatakse kõrvalekalle ja alternatiivset põhjust kindlaks ei tehta, tuleb kaaluda alogliptiinravi katkestamist.

Bulloosne pemfigoid

Turuletulekujärgselt on teatatud bulloossest pemfigoidist patsientidel, kes võtsid DPP-4 inhibiitoreid, sh alogliptiini. Kui kahtlustatakse bulloosset pemfigoidi, tuleb ravi alogliptiiniga lõpetada.

Vitamiin B12 puudus

Metformiin võib vähendada vitamiini B12 sisaldust seerumis. Vitamiini B12 puuduse risk tõuseb koos metformiini annuse suurenemisega, ravi kestuse pikenemisega ja/või vitamiini B12 puudulikkust soodustavate riskiteguritega patsientidel. Vitamiini B12 puuduse kahtlustamisel (nt aneemia või neuropaatia korral) tuleb jälgida vitamiini B12 sisaldust seerumis. Vitamiini B12 puuduse riskiteguritega patsientidel võib olla vajalik vitamiini B12 sisalduse perioodiline kontrollimine. Ravi metformiiniga tuleb jätkata seni, kuni see on talutav ega ole vastunäidustatud, andes sobivat vitamiini B12 puuduse vastast korrigeerivat ravi kooskõlas kehtivate ravijuhenditega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

100 mg alogliptiini üks kord ööpäevas ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi kaks korda ööpäevas koosmanustamisel 6 päeva jooksul tervetele isikutele ei täheldatud kliiniliselt olulisi toimeid alogliptiini või metformiini farmakokineetikale.

Vipdometiga ei ole läbi viidud spetsiifilisi farmakokineetilisi ravimite koostoimete uuringuid. Järgnevas osas on välja toodud koostoimed, mida on täheldatud Vipdometi individuaalsete toimeainete (alogliptiin/metformiin) puhul, nagu neist on teatatud vastavates ravimi omaduste kokkuvõtetes.

Koostoimed metformiiniga

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Alkohol

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

Jodeeritud kontrastaine

Röntgenuuringute puhul tuleb Vipdometi 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).

Katioonsed ravimid

Katioonsed ravimid, mis eritatakse renaalse tubulaarse sekretsiooni teel (nt tsimetidiin), võivad omada koostoimet metformiiniga, konkureerides üldise renaalse tubulaarse transpordi süsteemi pärast. Seitsmel normaalsel tervel vabatahtlikul läbi viidud uuring näitas, et tsimetidiin (400 mg kaks korda ööpäevas) suurendas metformiini süsteemset kontsentratsiooni (kõveraalline pindala, AUC) 50% võrra ja C_{max} -i 81% võrra. Seetõttu tuleb koosmanustamisel katioonsete ravimitega, mis eritatakse renaalse

tubulaarse sekretsiooni teel, kaaluda glükeemia kontrolli hoolikat jälgimist, annuse kohandamist soovitatavates piirides ja suhkurtõve ravi muutmist.

Kombinatsioonid, mille korral on vajalik eriline ettevaatus

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

Sisemise hüperglükeemilise aktiivsusega ravimid

Glükokortikoididel (süsteemselt ja paikselts manustatavad), beeta-2-agonistidel ja diureetikumidel (vt ka lõik 4.4) on sisemine hüperglükeemiline toime. Patsiente tuleb sellest teavitada ja sagedamini kontrollida veresuhkrusisaldust, eriti selliste ravimitega ravimise alguses. Ravimisel teise ravimiga või selle katkestamisel tuleb vajaduse korral Vipdometi annust kohandada.

AKE-inhibiitorid

AKE-inhibiitorid võivad vähendada veresuhkrusisaldust. Ravimisel teise ravimiga või selle katkestamisel tuleb vajaduse korral Vipdometi annust kohandada.

Muude ravimite mõju alogliptiinile

Alogliptiin eritub peamiselt muutumatult uriiniga ja metabolism tsütokroom (CYP) P450 ensüümsüsteemi poolt on ebaoluline (vt lõik 5.2). Seega ei oodata koostoimeid CYP inhibiitoritega ja neid ei ole näidatud.

Kliiniliste koostoimete uuringute tulemused näitavad samuti, et gemfibrosiilil (CYP2C8/9 inhibiitor), flukonasoolil (CYP2C9 inhibiitor), ketokonasoolil (CYP3A4 inhibiitor), tsüklosporiinil (P-glükoproteiini inhibiitor), vogliboosil (alfa-glükosidaasi inhibiitor), digoksiinil, metformiinil, tsimetidiinil, pioglitasoonil või atorvastatiinil puuduvad kliiniliselt olulised toimed alogliptiini farmakokineetikale.

Alogliptiini mõju muudele ravimitele

In vitro uuringud näitavad, et alogliptiin ei inhibeeri ega indutseeri CYP 450 isovorme kontsentratsioonides, mis saavutatakse soovitatava 25 mg alogliptiini annusega (vt lõik 5.2). Seega ei oodata koostoimeid CYP 450 isovormide substraatidega ja neid ei ole näidatud. *In vitro* uuringutes leiti, et alogliptiin ei ole toimeaine neerudes eritumisega seotud transporterite substraat ega inhibiitor. Need transporterid on orgaaniliste anioonide transporter 1 (OAT1), OAT3 ja orgaaniliste katioonide transporter 2 (OCT2). Lisaks ei viita kliinilised andmed koostoimetele P-glükoproteiini inhibiitorite või substraatidega.

Kliinilistes uuringutes ei olnud alogliptiinil kliiniliselt olulist toimet kofeiini, (R)-varfariini, pioglitasooni, gliburiidi, tolbutamiidi, (S)-varfariini, dekstrometorfaani, atorvastatiini, midasolaami, suukaudse kontratseptiivi (noretindroon ja etinüülöstradiool), digoksiini, feksofenadiini, metformiini või tsimetidiini farmakokineetikale, mistõttu on *in vivo* koostoimed CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, P-glükoproteiini ja OCT2 substraatidega vähetõenäosel.

Tervetel inimestel ei ole alogliptiinil manustamisel koos varfariiniga toimet protrombiini ajale ega rahvusvahelisele normaliseeritud suhtarvule (INR).

Alogliptiini kombinatsioon teiste antidiabeetiliste ravimitega

Metformiini, pioglitasooni (tiasolidiindioon), vogliboosi (alfaglükosidaasi inhibiitor) ja gliburiidiga (sulfonüüluurea) läbi viidud uuringute tulemused ei ole näidanud mingeid kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Vipdometi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Uuringud tiinetel rottidel alogliptiini ja metformiini kombineeritud raviga on näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3) kontsentratsiooni korral, mis ületab kontsentratsiooni inimestel soovitatavate annuste korral umbes 5...20 korda (vastavalt metformiini ja alogliptiini jaoks).

Vipdometi ei tohi kasutada raseduse ajal.

Alogliptiiniga seotud risk

Alogliptiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet seoses reproduktiivtoksisusega (vt lõik 5.3).

Metformiiniga seotud risk

Piiratud andmed metformiini kasutamisest rasedatel ei viita kaasasündinud väärarendite suurenenud riskile. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet seoses reproduktiivtoksisusega kliiniliselt asjakohaste annuste juures (vt lõik 5.3).

Imetamine

Vipdometi kombineeritud toimeainetega ei ole lakteerivatel loomadel uuringuid läbi viidud. Individuaalsete toimeainetega läbi viidud uuringutes eritusid nii alogliptiin kui ka metformiin lakteerivate rottide piima. Ei ole teada, kas alogliptiin eritub rinnapiima. Metformiin eritub väikestes kogustes rinnapiima. Riski imikule ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine Vipdometiga tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Vipdometi toimet fertiilsusele ei ole inimestel uuritud. Alogliptiini või metformiiniga läbi viidud loomkatsetes ei täheldatud kahjulikke toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vipdomet ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski peavad patsiendid olema teadlikud hüpoglükeemia tekkeriskist, eriti kui seda kasutatakse koos insuliini või pioglitasooniga.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Äge pankreatiit on tõsine kõrvaltoime, mida seostatakse Vipdometi komponendi alogliptiiniga (vt lõik 4.4). Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem, on tõsised ja neid seostatakse Vipdometi komponendi alogliptiiniga (vt lõik 4.4). Laktatsidoos on tõsine kõrvaltoime, mida võib tekkida väga harva ($< 1/10\,000$) ning mida seostatakse Vipdometi komponendi metformiiniga (vt lõik 4.4). Muid Vipdometiga seostatavaid kõrvaltoimeid, nagu ülemiste hingamisteede infektsioonid, nasofarüingiit, peavalu, gastroenteriit, kõhuvalu, kõhulahtisus, oksendamine, gastriit, gastroösofageaalne reflukshaigus, sügelus, lööve, hüpoglükeemia, võib tekkida sageli ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) (vt lõik 4.4).

Vipdometi efektiivsuse ja ohutuse toetamiseks läbi viidud kliinilised uuringud hõlmasid alogliptiini ja metformiini koosmanustamist eraldi tablettidena. Siiski on bioekvivalentsuse uuringud näidanud, et Vipdometi õhukese polümeerikattega tabletid on bioekvivalentsed vastavate alogliptiini ja metformiini annustega, mida manustatakse samaaegselt eraldi tablettidena.

Esitatud teave põhineb kokku 7150-l 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendil, sealhulgas alogliptiini ja metformiiniga ravitud 4201 patsienti, kes osalesid seitsmes III faasi topeltpimedas, platseebo- või aktiivse ravimi kontrolliga kliinilises uuringus. Nendes uuringutes hinnati koosmanustatud alogliptiini ja metformiini toimet glükeemilisele kontrollile ning nende ohutust algse kombinatsioonravina, kaksikravina patsientidel, keda algul raviti ainult metformiiniga, ja täiendava ravina lisaks tiasolidiindioonile või insuliinile.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on toodud organsüsteemi ja sageduse alusel. Sagedused 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).

Tabel 1: Kõrvaltoimete

Organsüsteemi klass Kõrvaltoime	Kõrvaltoimete esinemissagedus		
	Alogliptiin	Metformiin	Vipdomet
Infektsioonid ja infestatsioonid			
ülemiste hingamisteede infektsioonid	sage		sage
nasofarüingiit	sage		sage
Immuunsüsteemi häired			
ülitundlikkus*	teadmata		
Ainevahetus- ja toitumishäired			
laktatsidoos*		väga harv	
vitamiini B ₁₂ sisalduse vähenemine / puudus*		sage	
hüpoglükeemia	sage		sage
Närvisüsteemi häired			
peavalu	sage		sage
metallimaitse suus		sage	
Seedetrakti häired			
gastroenteriit			sage
kõhuvalu*	sage	väga sage	sage
kõhulahtisus*	sage	väga sage	sage
oksendamine*		väga sage	sage
gastriit			sage
gastroösofageaalne reflukshaigus	sage		sage
söögiisu kaotus		väga sage	

Organsüsteemi klass Kõrvaltoime	Kõrvaltoimete esinemissagedus		
	Alogliptiin	Metformiin	Vipdomet
iiveldus		väga sage	
äge pankreatiit*	teadmata		
Maksa ja sapiteede häired			
hepatiit		väga harv	
maksafunktsiooni testide kõrvalekalded normist*		väga harv	
maksafunktsiooni häire, sh maksapuudulikkus*	teadmata		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
sügelus	sage	väga harv	sage
lööve	sage		sage
erüteem		väga harv	
eksfoliatiivsed nahaseisundid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom*	teadmata		
multiformne erüteem*	teadmata		
angioödeem*	teadmata		
nõgestõbi	teadmata	väga harv	
bulloosne pemfigoid*	teadmata		
Neerude ja kuseteede häired			
interstitsiaalne nefriit	teadmata		
*lisateavet vt lõik 4.4			

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Laktatsidoos: 0,03 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, vt lõik 4.4.

Gastrointestinaalsed sümptomid esinevad kõige sagedamini ravi alguses ja enamikul juhtudel mööduvad iseenesest. Nende vältimiseks võtta metformiini 2 päevase annusena söögi ajal või pärast sööki.

Ravi katkestamisel metformiiniga on teatatud üksikutest hepatiidi või maksatalitluse testide kõrvalekallete juhtudest.

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

Vipdometi üleannustamise kohta andmed puuduvad.

Alogliptiin

Suurim kliinilistes uuringutes manustatud alogliptiini annus oli 800 mg tervetele isikutele ja 400 mg annused üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidele (vastavalt 32 ja 16 korda suurem alogliptiini soovitatavast ööpäevasest koguannusest 25 mg).

Metformiin

Metformiini suur üleannustamine või kaasuvad riskid võivad põhjustada laktatsidoosi. Laktatsidoos vajab vältimatut abi ja seda tuleb ravida haiglas.

Ravi

Üleannustamise korral tuleb patsiendi kliinilise seisundi alusel võtta kasutusele sobivad toetavad meetmed.

Hemodialüüsiga eemaldatakse minimaalsed alogliptiini kogused (3-tunnise hemodialüüsi seansiga eemaldatakse umbes 7% ravimist). Seetõttu on üleannustamise korral hemodialüüsist vähe kliinilist kasu alogliptiini eemaldamisel. Ei ole teada, kas alogliptiin eemaldatakse peritoneaaldialüüsiga.

Kõige efektiivsem meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks on hemodialüüs.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained; suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid, ATC-kood: A10BD13.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Vipdomet on kombinatsioon kahest hüperglükeemiavastasest ravimist, millel on glükeemilise kontrolli parandamiseks 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel teineteist täiendavad ja erinevad toimemehhanismid: alogliptiin, dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitor, ja metformiin, biguaanide klassi kuuluv ravim.

Alogliptiin

Alogliptiin on DPP-4 tugev ja väga selektiivne inhibiitor. Alogliptiin on enam kui 10 000 korda selektiivsem DPP-4 suhtes kui muude sarnaste ensüümide, sealhulgas DPP-8 ja DPP-9 suhtes. DPP-4 on peamine ensüüm, mis osaleb sooles vabanevate inkretiinhormoonide, glükagoonisarnase peptiid-1 (GLP-1) ja GIP (glükoosõltuv insulintroopne polüpeptiid) kiires degradatsioonis; nende sisaldus suureneb vastusena toidule. GLP-1 ja GIP suurendavad insuliini biosünteesi ja vabanemist kõhunäärme beetarakudest, samas inhibeerib GLP-1 ka glükagooni vabanemist ning glükoosi tootmist maksas. Seega parandab alogliptiin glükeemilist kontrolli glükoosist sõltuva mehhanismiga, mille abil suureneb insuliini vabanemine ja suure glükoosisisalduse korral väheneb glükagoonisisaldus.

Metformiin

Metformiin on hüperglükeemiavastase toimega biguaanid, mis vähendab nii basaalset kui ka söömisjärgset plasma glükoosisisaldust. Metformiin ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ega põhjusta seega hüpoglükeemiat.

Metformiin võib toimida 3 mehhanismi kaudu:

- glükoositootmise vähendamine maksas glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi inhibeerimise teel;
- lihastes insuliinitundlikkuse suurendamine, mis parandab perifeerset glükoosi omastamist ja utiliseerimist;
- glükoosi soolest imendumise aeglustamine.

Metformiin stimuleerib rakusisest glükogeeni sünteesi, toimides glükogeeni süntaasile. See suurendab ka rakumembraani glükoosi transporterite spetsiifiliste alatüüpide (GLUT-1 ja GLUT- 4) transpordivõimet.

Inimestel on metformiinil selle toimest glükeemiale sõltumatu soodne toime lipiidide ainevahetusele. Seda on näidatud terapeutiliste annustega kontrollitud keskmise kuni pikaajalise kestusega kliinilistes uuringutes; metformiin vähendas üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja triglütseriidide sisaldust.

Kliiniline efektiivsus

Vipdometi efektiivsuse toetamiseks läbi viidud kliinilised uuringud hõlmasid alogliptiini ja metformiini koosmanustamist eraldi tablettidena. Siiski on bioekvivalentsuse uuringud näidanud, et Vipdometi õhukese polümeerikattega tabletid on bioekvivalentsed vastavate alogliptiini ja metformiini annustega, mida manustatakse koos eraldi tablettidena.

Alogliptiini ja metformiini koosmanustamist on uuritud kaksikravina patsientidel, keda algul raviti ainult metformiiniga, ja täiendava ravina lisaks tiasolidiindioonile või insuliinile.

25 mg alogliptiini manustamine 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidele põhjustas DPP-4 maksimaalse inhibeerimise 1...2 tunni pärast ja see ulatus 93%-ni nii pärast 25 mg üksikannuse kui ka pärast 14 päeva jooksul üks kord ööpäevas manustamist. DPP-4 inhibeerimine püsis üle 81% 24 tunni möödudes pärast 14-päevast annustamist. Kui määrati keskmised 4 tunni söömisjärgsed glükoosikontsentratsioonid kokku hommiku-, lõuna- ja õhtusöögi kohta, andis 14-päevane ravi 25 mg alogliptiiniga tulemuseks keskmise platseebo suhtes korrigeeritud vähenemise $-35,2$ mg/dl võrreldes esialgse väärtusega.

Nii 25 mg alogliptiini manustamisel monoterapiiana kui ka kombinatsioonis 30 mg pioglitazoniga täheldati 16. nädalal võrreldes platseeboga söömisjärgse glükoosi ja söömisjärgse glükagooni olulist vähenemist ning söömisjärgse aktiivse GLP-1 sisalduse olulist suurenemist ($p < 0,05$). Veel põhjustasid 25 mg alogliptiini manustamine monoterapiiana ja kombinatsioonis 30 mg pioglitazoniga statistiliselt olulise ($p < 0,001$) üldtriglütseriidide sisalduse vähenemise 16. nädalal mõõdetuna söömisjärgse $AUC_{(0-8)}$ muutusena esialgsest võrreldes platseeboga.

Kokku 7151 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti, sealhulgas 4202 patsienti, keda raviti alogliptiini ja metformiiniga, osales seitsmes III faasi topeltpimedas, platseebo- või aktiivse ravimi kontrolliga kliinilises uuringus, mis viidi läbi koosmanustatud alogliptiini ja metformiini ohutuse ja toimete hindamiseks glükeemilisele kontrollile. Neis uuringuis olid 696 alogliptiini/metformiiniga ravitud patsienti vanuses ≥ 65 aasta.

Üldiselt parandas ravi alogliptiini soovitatava ööpäevase annusega 25 mg kombinatsioonis metformiiniga glükeemilist kontrolli. Seda näitas kliiniliselt ja statistiliselt oluline glükohemoglobiini (HbA1c) ning plasma paastuglükoosisisalduse vähenemine võrreldes kontrolliga alates uuringu algusest kuni uuringu tulemusnäitaja saavutamiseni. HbA1c vähenemine oli sarnane erinevates alarühmades, sealhulgas neerukahjustuse, vanuse, soo ja kehamassiindeksi alusel, samas erinevused rasside (valged ja muud rassid) vahel olid väikesed. Samuti täheldati kliiniliselt olulist HbA1c vähenemist võrreldes kontrolliga sõltumata foonravist uuringu alguses. Kõrgem algne HbA1c oli seotud suurema HbA1c vähenemisega. Üldiselt oli alogliptiini toime kehakaalule ja lipiididele neutraalne.

Alogliptiin täiendava ravina lisaks metformiinile

25 mg alogliptiini üks kord ööpäevas lisamine ravile metformiiniga (keskmine annus 1,847 mg) põhjustas 26. nädalal võrreldes platseebo lisamisega statistiliselt olulist algse HbA1c ja plasma paastuglükoosisisalduse vähenemist (tabel 2). Oluliselt rohkem patsiente, kes said 25 mg alogliptiini (44,4%), saavutas 26. nädalal HbA1c eesmärkväärtuse $\leq 7,0\%$ võrreldes nendega, kes said platseebot (18,3%) ($p < 0,001$).

25 mg alogliptiini lisamisel üks kord ööpäevas metformiinvesinikkloriidravile (keskmine annus = 1835 mg) parandas 52. ja 104. nädalaks HbA1c taset ravi algusega võrreldes. 52. nädalal oli HbA1c vähenemine 25 mg alogliptiini kasutamisel koos metformiiniga ($-0,76\%$, tabel 3) sarnane glipisiidi (keskmine annus = 5,2 mg) kasutamisel metformiinvesinikkloriidiga saavutatud tulemusega

(keskmine annus = 1824 mg, -0,73%). 104. nädalaks oli HbA1c vähenemine 25 mg alogliptiini kasutamisel koos metformiiniga (-0,72%, tabel 3) suurem kui glipisiidi kasutamisel koos metformiiniga (-0,59%). Tühja kõhu vereplasma glükoosisisalduse keskmine muutus võrreldes algsega 52. nädalal 25 mg alogliptiini ja metformiini puhul oli oluliselt suurem kui glipisiidi ja metformiini puhul ($p < 0,001$). 104. nädalaks oli keskmine muutus vereplasma glükoositasemes tühja kõhuga ravi algusega võrreldes 25 mg alogliptiini kasutamisel koos metformiiniga -3,2 mg/dl võrreldes 5,4 mg/dl-ga glipisiidi kasutamisel koos metformiiniga. HbA1c taseme $\leq 7,0\%$ saavutas rohkem patsientidest, kes kasutasid 25 mg alogliptiini koos metformiiniga (48,5%) võrreldes glipisiidi koos metformiiniga kasutanud patsientidega (42,8%) ($p = 0,004$).

12,5 mg alogliptiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi koosmanustamine kaks korda ööpäevas põhjustas 26. nädalal statistiliselt olulist algse HbA1c ja plasma paastuglükoosisisalduse vähenemise võrreldes kas 12,5 mg alogliptiiniga kaks korda päevas monoteraapiana või 1000 mg metformiinvesinikkloriidiga kaks korda päevas monoteraapiana. Oluliselt rohkem patsiente, kes said 12,5 mg alogliptiini pluss 1000 mg metformiinvesinikkloriidi kaks korda ööpäevas (59,5%), saavutas 26. nädalal HbA1c eesmärkväärtuse $< 7,0\%$ võrreldes nendega, kes said kas 12,5 mg alogliptiini kaks korda ööpäevas monoteraapiana (20,2%, $p < 0,001$) või 1000 mg metformiinvesinikkloriidi kaks korda ööpäevas monoteraapiana (34,3%, $p < 0,001$).

Alogliptiin täiendava ravina lisaks tiasolidiindiooni ja metformiini kombinatsioonile

25 mg alogliptiini üks kord ööpäevas lisamine pioglitasonravile (keskmine annus = 35,0 mg, koos metformiini või sulfonüüluureaga või ilma nendeta) põhjustas 26. nädalal statistiliselt olulise algse HbA1c ja plasma paastuglükoosisisalduse vähenemise võrreldes platseebo lisamisega (tabel 2). Samuti täheldati 25 mg alogliptiiniga kliiniliselt olulist HbA1c vähenemist võrreldes platseeboga sõltumata sellest, kas patsiendid said kaasuvat ravi metformiini või sulfonüüluureaga. Oluliselt rohkem patsiente, kes said 25 mg alogliptiini (49,2%), saavutas 26. nädalal HbA1c eesmärkväärtuse $\leq 7,0\%$ võrreldes nendega, kes said platseebot (34,0%) ($p = 0,004$).

25 mg alogliptiini üks kord ööpäevas lisamine ravile 30 mg pioglitasonile kombinatsioonis metformiiniga (keskmine annus = 1867,9 mg) põhjustas 52. nädalal algse HbA1c vähenemise, mis oli mitte halvem ja statistiliselt parem sellest, mis saavutati raviga 45 mg pioglitasoniga kombinatsioonis metformiiniga (keskmine annus = 1847,6 mg, tabel 3). Oluline HbA1c vähenemine, mida täheldati 25 mg alogliptiini pluss 30 mg pioglitasoni ja metformiiniga, oli püsiv kogu 52-nädalase raviperioodi jooksul võrreldes 45 mg pioglitasoni ja metformiiniga ($p < 0,001$ kõigis ajapunktides). Lisaks oli keskmine plasma paastuglükoosisisalduse muutus võrreldes algsega 52. nädalal 25 mg alogliptiini pluss 30 mg pioglitasoni ja metformiini puhul oluliselt suurem kui 45 mg pioglitasoni ja metformiini puhul ($p < 0,001$). Oluliselt rohkem patsiente, kes said 25 mg alogliptiini pluss 30 mg pioglitasoni ja metformiini (33,2%), saavutas 52. nädalal HbA1c eesmärkväärtuse $\leq 7,0\%$ võrreldes nendega, kes said 45 mg pioglitasoni ja metformiini (21,3%) ($p < 0,001$).

Alogliptiin täiendava ravina lisaks metformiini ja insuliini kombinatsioonile

25 mg alogliptiini üks kord ööpäevas lisamine insuliinravile (keskmine annus 56,5 RÜ, koos metformiiniga või ilma selleta) põhjustas 26. nädalal statistiliselt olulist algse HbA1c ja FPG vähenemist võrreldes platseebo lisamisega (tabel 2). Samuti täheldati 25 mg alogliptiiniga kliiniliselt olulist HbA1c vähenemist võrreldes platseeboga sõltumata sellest, kas patsiendid said kaasuvat ravi metformiiniga. Oluliselt rohkem patsiente, kes said 25 mg alogliptiini (7,8%), saavutas 26. nädalal HbA1c eesmärkväärtuse $\leq 7,0\%$ võrreldes nendega, kes said platseebot (0,8%).

Tabel 2. 25 mg alogliptiiniga saavutatud HbA1c muutus (%) võrreldes algsega 26. nädalal platseebo kontrollitud uuringus (FAS, LOCF)			
Uuring	Keskmine algne HbA1c (%) (SD)	HbA1c keskmine muutus võrreldes algsega (%)[†] (SE)	Platseeboga korrigeeritud HbA1c muutus võrreldes algsega (%)[†] (2-poolne 95% CI)
<i>Täiendav kombinatsioonravi platseebokontrollitud uuringutes</i>			
Alogliptiin 25 mg üks kord ööpäevas koos metformiiniga (n = 203)	7,93 (0,799)	–0,59 (0,054)	–0,48* (–0,67, –0,30)
Algoliptiin 25 mg üks kord ööpäevas koos sulfonüüluureaga (n = 197)	8,09 (0,898)	–0,52 (0,058)	–0,53* (–0,73, –0,33)
Alogliptiin 25 mg üks kord ööpäevas koos tiasolidiindiooni ± metformiini või sulfonüüluureaga (n = 195)	8,01 (0,837)	–0,80 (0,056)	–0,61* (–0,80, –0,41)
Alogliptiin 25 mg üks kord ööpäevas koos insuliini ± metformiiniga (n = 126)	9,27 (1,127)	–0,71 (0,078)	–0,59* (–0,80, –0,37)
FAS = (<i>full analysis set</i>), kogu andmete analüüs LOCF = (<i>last observation carried forward</i>), viimase vaatluse andmete ettetoomise mudel [†] Vähimruutude keskmised, kohandatud eelneva antihüperglükeemilise ravi staatuse ja algväärtuste suhtes * p < 0,001 võrreldes platseebo või platseebo + kombinatsioonraviga			

Tabel 3. 25 mg alogliptiiniga saavutatud HbA1c muutus (%) võrreldes algsega aktiivselt kontrollitud uuringus (PPS, LOCF)			
Uuring	Keskmine algne HbA1c (%) (SD)	HbA1c keskmine muutus võrreldes algsega (%)⁺ (SE)	HbA1c raviga korrigeeritud muutus võrreldes algsega (%)[†] (1-poolne CI)
<i>Täiendava kombinatsioonravi uuringud</i>			
Alogliptiin 25 mg üks kord ööpäevas koos metformiiniga vs. sulfonüüluurea ja metformiin			
Muutus 52. nädalal (n = 382)	7,61 (0,526)	–0,76 (0,027)	–0,03 (–lõpmatus, 0,059)
Muutus 104. nädalal (n = 382)	7,61 (0,526)	–0,72 (0,037)	–0,13* (–lõpmatus, –0,006)
Alogliptiin 25 mg üks kord ööpäevas koos tiasolidiindiooni ja metformiiniga vs. tiitritav tiasolidiindioon ja metformiin			
Muutus 26. nädalal (n = 303)	8,25 (0,820)	–0,89 (0,042)	–0,47* (–lõpmatus, –0,35)
Muutus 52. nädalal (n = 303)	8,25 (0,820)	–0,70 (0,048)	–0,42* (–lõpmatus, –0,28)
PPS = (<i>per protocol set</i>), protokollijärgne andmekogum LOCF = (<i>last observation carried forward</i>), viimase vaatluse andmete ettetoomise mudel * Statistiliselt tõestatud mittehalvemus ja paremus [†] Vähimruutude keskmised, kohandatud eelneva antihüperglükeemilise ravi staatuse ja algväärtuste suhtes			

Eakad (≥ 65-aastased)

Soovitavate alogliptiini ja metformiini annuste efektiivsus ning ohutus 2. tüüpi suhkurtõvega ≥ 65-aastaste patsientide alarühmas vaadati üle ja leiti, et see vastab < 65-aastaste patsientide profiilile.

Kliiniline ohutus

Ohutus südame-veresoonkonnale

13 uuringu koondanalüüsis olid südame-veresoonkonna nähtudest põhjustatud surmajuhtumite, surmaga mittelõppenud müokardiinfarkti ja surmaga mittelõppenud insuldi üldised esinemissagedused võrreldavad patsientidel, keda raviti 25 mg alogliptiini, aktiivse kontrollravimi või platseeboga.

Peale selle viidi 5380 patsiendiga, kellel oli olemasolev kõrge südame-veresoonkonna haiguste risk, läbi prospektiivne randomiseeritud südame-veresoonkonnaga seotud ravitulemuste ohutusuuring alogliptiini toime uurimiseks võrreldes platseeboga (tavaravile lisamisel) olulistele südame-veresoonkonnaga seotud kõrvaltoimetele, kaasa arvatud aeg ükskõik millise nähu esmakordse

tekkimiseni liitlulemusnäitajast, millesse kuulusid surm südame-veresoonkonna nähu tagajärjel, surmaga mitteloppenud müokardiinfarkt ja surmaga mitteloppenud insult patsientidel, kellel oli hiljuti (15...90 päeva) esinenud äge pärgarteritega seotud näht. Uuringu algul oli patsientide keskmine vanus 61 aastat, diabeedi keskmine kestus 9,2 aastat ja keskmine HbA1c 8,0%.

Uuring näitas, et alogliptiin ei suurendanud oluliste südame-veresoonkonnaga seotud kõrvaltoimete tekkimise riski võrreldes platseeboga [riskisuhe: 0,96; ühepoolne 99% usaldusvahemik: 0...1,16]. Alogliptiini rühmas tekkis oluline südame-veresoonkonnaga seotud kõrvaltoime 11,3% patsientidest võrreldes 11,8%-ga platseeborühma patsientidest.

Tabel 4. Südame-veresoonkonnaga seotud ravitulemuste uuringus esinenud südame-veresoonkonnaga seotud kõrvaltoimed		
	Patsientide arv (%)	
	Alogliptiin 25 mg	Platseebo
	N = 2701	N = 2679
Esmane liitlulemusnäitaja [esmakordne kas surm südame-veresoonkonna nähu tagajärjel, surmaga mitteloppenud müokardiinfarkt ja surmaga mitteloppenud insult]	305 (11,3)	316 (11,8)
Surm südame-veresoonkonna nähu tagajärjel*	89 (3,3)	111 (4,1)
Surmaga mitteloppenud müokardiinfarkt	187 (6,9)	173 (6,5)
Surmaga mitteloppenud insult	29 (1,1)	32 (1,2)
* Kokku suri (suremus kõikidel põhjustel) alogliptiini rühmas 153 uuringus osalejat (5,7%) ja platseeborühmas 173 uuringus osalejat (6,5%)		

703 patsiendil tekkis näht oluliste südame-veresoonkonnaga seotud kõrvaltoimete teisese liitlulemusnäitaja raames (esmakordne kas surm südame-veresoonkonna nähu tagajärjel, surmaga mitteloppenud müokardiinfarkt, surmaga mitteloppenud insult ja kiireloomuline revaskulariseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu). Alogliptiini rühmas tekkis 12,7%-l (344 uuringus osalejat) näht oluliste südame-veresoonkonnaga seotud kõrvaltoimete teisese liitlulemusnäitaja raames võrreldes 13,4%-ga (359 uuringus osalejat) platseeborühmas [riskisuhe = 0,95; ühepoolne 99% usaldusvahemik: 0...1,14]

Hüpopglükeemia

12 uuringust pärit andmete koondanalüüsis oli kõigi hüpopglükeemia episoodide üldine sagedus väiksem patsientidel, keda raviti 25 mg alogliptiiniga, kui patsientidel, keda raviti 12,5 mg alogliptiini, aktiivse kontrollravimi või platseeboga (vastavalt 3,6%, 4,6%, 12,9% ja 6,2%). Enamik episoodidest olid kerge kuni mõõduka intensiivsusega. 12 uuringust pärit andmete koondanalüüsis oli kõigi hüpopglükeemia episoodide üldine sagedus võrreldav patsientidel, keda raviti 25 mg alogliptiiniga või 12,5 mg alogliptiiniga ning väiksem kui patsientidel, keda raviti aktiivse kontrollravimi või platseeboga (vastavalt 0,1%, 0,1%, 0,4% ja 0,4%). Prospektiivses, randomiseeritud, kontrollrühmaga, südame-veresoonkonnaga seotud ravitulemuste uuringus oli uurija teatatud hüpopglükeemia nähtude arv sarnane patsientidel, kes said lisaks tavaravile platseebot (6,5%) või alogliptiini (6,7%).

Alogliptiini monoteeraapia kliinilises uuringus oli hüpopglükeemia esinemissagedus sama nagu platseebo puhul ja teises uuringus täiendava ravina lisaks sulfonüüluureale oli see platseebo puhul täheldatust väiksem.

Suuremat hüpoglükeemia esinemissagedust täheldati kolmikravi puhul tiasolidiindiooni ja metformiiniga ning kombinatsioonis insuliiniga, nagu on leitud ka teiste DPP-4 inhibiitorite puhul.

2. tüüpi suhkurtõvega patsiente (≥ 65 -aastaseid) peetakse tundlikumaks hüpoglükeemia episoodide suhtes kui < 65 -aastaseid. 12 uuringust pärit andmete koondanalüüsis oli kõigi hüpoglükeemia episoodide esinemissagedus sarnane ≥ 65 -aastastel patsientidel, keda raviti 25 mg alogliptiiniga (3,8%), ja < 65 -aastastel patsientidel (3,6%).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Vipdometiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta 2. tüüpi suhkurtõve ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Bioekvivalentsuse uuringud tervetel isikutel on näidanud, et Vipdometi õhukese polümeerikattega tabletid on bioekvivalentsed vastavate alogliptiini ja metformiini annustega, mida manustatakse koos eraldi tablettidena.

100 mg alogliptiini üks kord ööpäevas ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi kaks kord ööpäevas koosmanustamisel 6 päeva jooksul tervetele isikutele ei olnud kliiniliselt olulisi toimeid alogliptiini või metformiini farmakokineetikale.

Vipdometi manustamine koos toiduga ei põhjustanud alogliptiini ega metformiini plasmakontsentratsiooni (AUC) muutusi. Siiski vähenesid alogliptiini ja metformiini keskmised maksimaalsed plasmakontsentratsioonid Vipdometi manustamisel koos toiduga vastavalt 13% ja 28%. Alogliptiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise (T_{max}) ajas ei esinenud muutusi, kuid metformiini T_{max} pikenes 1,5 tunni võrra. Need muutused ei ole tõenäoliselt kliiniliselt olulised (vt allpool).

Vipdometi tuleb võtta kaks korda ööpäevas selle metformiini komponendi farmakokineetika tõttu. Seda tuleb võtta koos toiduga, et vähendada metformiiniga seotud gastrointestinaalseid kõrvaltoimeid (vt lõik 4.2).

Vipdometi farmakokineetika < 18 -aastastel lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 4.2).

Järgnevas osas on välja toodud Vipdometi individuaalsete toimeainete (alogliptiin/metformiin) farmakokineetilised omadused, nagu neist on teatatud vastavates ravimi omaduste kokkuvõtetes.

Alogliptiin

On näidatud, et alogliptiini farmakokineetika on tervetel isikutel ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel sarnane.

Imendumine

Alogliptiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 100%.

Manustamine koos suure rasvasisaldusega toiduga ei põhjustanud alogliptiini kogu- (AUC) ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) muutusi. Seetõttu võib alogliptiini manustada koos toiduga või ilma.

Pärast suukaudsete kuni 800 mg üksikannuste manustamist tervetele vabatahtlikele imendus alogliptiin kiiresti ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saabus 1...2 tundi (keskmise T_{max}) pärast annustamist.

Pärast korduvat annustamist ei täheldatud tervetel isikutel ega 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel kliiniliselt olulist kumuleerumist.

Alogliptiini AUC ja C_{max} suurenes proportsionaalselt annuste vahemikus 6,25 mg kuni 100 mg alogliptiini (kattes terapeutilise annusevahemiku). Alogliptiini AUC isikutevaheline variatsioonikoefitsient oli väike (17%).

Jaotumine

Pärast 12,5 mg alogliptiini intravenoosse üksikannuse manustamist tervetele isikutele oli jaotusruumala terminaales faasis 417 l, mis viitab sellele, et toimeaine jaotub kudedes hästi.

Alogliptiin seondub plasmavalkudega 20...30% ulatuses.

Biotransformatsioon

Alogliptiin ei metaboliseeru oluliselt, 60...70% manustatud annusest eritub muutumatul kujul toimeainena uriiniga.

Pärast suukaudse [^{14}C] alogliptiini annuse manustamist avastati kaks väheolulist metaboliiti, N-demetüülitud alogliptiin M-I (< 1% lähteühendist) ja N-atsetüülitud alogliptiin M-II (< 6% lähteühendist). M-I on aktiivne metaboliit ja alogliptiiniga sarnane väga selektiivne DPP-4 inhibiitor; M-II-l puudub inhibeeriv aktiivsus DPP-4 või muude DPP-ga seotud ensüümide suhtes. *In vitro* uuringud viitavad sellele, et CYP2D6 ja CYP3A4 osalevad vähesel määral alogliptiini metabolismis.

In vitro uuringud näitavad, et alogliptiin ei indutseeri CYP1A2, CYP2B6 ja CYP2C9 ning ei inhibeeri CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 või CYP3A4 kontsentratsioonides, mis saavutatakse soovitatava 25 mg alogliptiini ööpäevase koguanusega. *In vitro* uuringud on näidanud, et alogliptiin on nõrk CYP3A4 indutseerija, kuid *in vivo* uuringutes ei indutseeri alogliptiin CYP3A4.

Alogliptiin ei olnud *in vitro* uuringutes järgmiste neerutransporterite inhibiitor: OAT1, OAT3 ja OCT2.

Alogliptiin eksisteerib peamiselt (R)-enantiomeerina (> 99%) ja allub vähesel määral või üldse mitte kiraalsele konversioonile (S)-enantiomeeriks *in vivo*. (S)-enantiomeer ei ole terapeutiliste annuste puhul avastatav.

Eritumine

Alogliptiin eritatakse keskmise terminaaalse poolväärtusajaga ($T_{1/2}$) umbes 21 tundi.

Pärast [^{14}C] alogliptiini suukaudse annuse manustamist eritus 76% kogu radioaktiivsusest uriiniga ja 13% roojaga.

Alogliptiini keskmine renaalne kliirens (170 ml/min) oli suurem kui keskmine hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (umbes 120 ml/min), mis viitab teatud aktiivsele renaalsele eritumisele.

Ajast sõltuvus

Alogliptiini plasmakontsentratsioon ($AUC_{(0-\infty)}$) oli pärast üksikannuse manustamist sarnane kontsentratsioonile ühe annustamisintervalli jooksul ($AUC_{(0-24)}$) pärast 6-päevast üks kord ööpäevas annustamist. See näitab, et alogliptiini kineetika pärast korduvate annuste manustamist ei sõltu ajast.

Patsientide eripopulatsioonid

Neerukahjustus

50 mg alogliptiini üksikannus manustati 4 patsiendirühmale, kellel esines erineva raskusastmega neerukahjustus [CrCl, kasutades Cockcroft-Gaulti valemit]: kerge ($\text{CrCl} = > 50 \text{ kuni } \leq 80 \text{ ml/min}$), mõõdukas ($\text{CrCl} = \geq 30 \text{ kuni } \leq 50 \text{ ml/min}$), raske ($\text{CrCl} = < 30 \text{ ml/min}$) ja lõppstaadiumis neeruhaigus hemodialüüsil.

Kerge neerukahjustusega patsientidel täheldati umbes 1,7-kordset alogliptiini AUC suurenemist. Et alogliptiini AUC väärtuste jaotus neil patsientidel oli samas vahemikus kui kontrollisikutel, ei ole vajalik alogliptiini annuse kohandamine kerge neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel või raske neerukahjustuse või hemodialüüsi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel esines umbes vastavalt 2- ja 4-kordne alogliptiini süsteemse kontsentratsiooni suurenemine. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele tehti hemodialüüs kohe pärast alogliptiini annustamist. Keskmiste dialüsaadi kontsentratsioonide alusel eemaldati 3-tunnise hemodialüüsi seansi jooksul umbes 7% toimeainest. Seetõttu tuleb selleks, et hoida alogliptiini süsteemseid kontsentratsioone samasugustena nagu normaalse neerutalitlusega patsientidel, kasutada väiksemaid alogliptiini annuseid mõõduka kuni raske neerukahjustusega või dialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel (vt ülal ja lõik 4.2).

Maksakahjustus

Alogliptiini AUC oli mõõduka maksakahjustusega patsientidel võrreldes kontrollisikutega umbes 10% väiksem ja C_{max} umbes 8% väiksem. Nende vähenemiste ulatust ei peetud kliiniliselt oluliseks. Seetõttu ei ole kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor 5...9) alogliptiini annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' skoor > 9) patsientidel ei ole alogliptiini uuritud.

Vanus, sugu, rass, kehakaal

Vanusel (65...81 aastat), sool, rassil (valge, must ja Aasia) ja kehakaalul ei olnud mingit kliiniliselt olulist mõju alogliptiini farmakokineetikale. Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 4.2).

Lapsed

Alogliptiini farmakokineetika < 18 -aastastel lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 4.2 ja ülal).

Metformiin

Imendumine

Pärast metformiini annuse suukaudset manustamist saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) umbes 2,5 tunniga (T_{max}). 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi tableti absoluutne biosaadavus on tervetel isikutel ligikaudu 50...60%. Pärast suukaudset manustamist oli väljaheites leiduv imendumata osa 20...30%.

Pärast suukaudset manustamist on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika on mittelineaarne.

Metformiini soovitatavate annuste ja annustamisskeemide puhul saabub tasakaalukontsentratsioon plasmas 24...48 tunni jooksul ja on üldiselt alla $1 \mu\text{g/ml}$. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) isegi maksimaalsete annuste puhul $4 \mu\text{g/ml}$.

Toit aeglustab veidi ja vähendab metformiini imendumise ulatust. Metformiinvesinikkloriidi 850 mg tableti suukaudse manustamise järel täheldati 40% madalamat maksimaalset plasmakontsentratsiooni, AUC 25% vähenemist ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aja (T_{max}) pikenemist 35 minuti võrra. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada.

Jaotumine

Seondumine plasmavalkudega on ebaoluline. Metformiin jaotub erütrotsüütidesse. Maksimaalne kontsentratsioon veres on väiksem kui plasmas ja see saabub umbes samal ajal. Vere punaliblel on tõenäoliselt teiseks jaotumiskohaks. Keskmine jaotusruumala (V_d) oli vahemikus 63...276 l.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, mis näitab, et metformiin eritatakse glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Suukaudse annuse manustamise järel on eritumise poolväärtusaeg ligikaudu 6,5 tundi.

Neerutalitluse kahjustuse puhul väheneb renaalne kliirens proportsionaalselt kreatiniini kliirensiga ja seega pikeneb eritumise poolväärtusaeg, mis põhjustab plasmas suurenenud metformiini sisaldust.

Vipdomet

Patsientide eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Metformiinisalduse tõttu ei tohi Vipdometi kasutada tõsise ning hemodialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Vipdometi ei tohi maksakahjustusega patsientidel kasutada (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Samaaegne ravi alogliptiini ja metformiiniga ei põhjustanud uut toksilisust ja kummagi ühendi toksikokineetikale ei täheldatud mingeid toimeid.

Rottidel ei esinenud raviga seotud loote väärarenguid pärast alogliptiini ja metformiini koosmanustamist kontsentratsiooni piirides, mis ületavad vastavalt umbes 28...29 korda ja 2...2,5 korda maksimaalse soovitatava inimannuse 25 mg ööpäevas ning 2000 mg ööpäevas puhul saavutatavat kontsentratsiooni. Kombinatsiooni korral esines teratogeenne potentsiaal väikesel arvul loodetel (mikroftalmia, väike silmakumerus ja suulaelõhe) suuremate metformiini annuste korral (alogliptiini ja metformiini kontsentratsiooni piirid vastavalt umbes 20 korda ja 5...6 korda suuremad kui maksimaalse soovitatava inimannuse puhul).

Järgmised andmed on pärit alogliptiini või metformiiniga individuaalselt läbi viidud uuringutest.

Alogliptiin

Farmakoloogilise ohutuse ja toksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Vastavalt 26- ja 39-nädalastes korduva manustamise toksilisuse uuringutes rottidel ja koertel oli kahjuliku toimeta annus (*no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) kontsentratsiooni korral, mis olid vastavalt 147 ja 227 korda suuremad kontsentratsioonist inimestel soovitatava 25 mg alogliptiini ööpäevase koguannuse puhul.

Alogliptiin ei olnud genotoksiline standardsetes *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes.

Alogliptiin ei olnud kartsinogeenne rottidel ja hiirtel läbi viidud kartsinogeensuse uuringus. Isastel rottidel täheldati väikseima kasutatud annuse (27-kordne inimesel esinev kontsentratsioon) juures kusepõies vähest kuni kerget lihtsat üleminekuperioodi rakkude hüperplaasiat ilma selge täheldatava toimeta (*no observed effect level*, NOEL).

Rottidel ei täheldatud alogliptiini toimeid fertiilsusele, reproduktiivsusele ega varasele embrüonaalsele arengule süsteemse kontsentratsiooni korral, mis ületas oluliselt kontsentratsiooni inimestel soovitatava annuse korral. Kuigi mõju fertiilsusele ei esinenud, täheldati isasloomadel ebanormaalsete spermatoosidide arvu statistilist suurenemist kontsentratsiooni korral, mis ületas oluliselt kontsentratsiooni inimestel soovitatava annuse korral.

Rottidel läbib alogliptiin platsentat.

Alogliptiin ei olnud teratogeenne rottidel ja küülikutel süsteemse kontsentratsiooni puhul NOAEL-i juures, mis ületab oluliselt kontsentratsiooni inimestel soovitatava annuse puhul. Suuremad alogliptiini annused ei olnud teratogeensed, kuid põhjustasid toksilisust emasloomadel ja olid seotud luude luustumise aeglustumise ja/või puudumise ning loote vähenenud kehakaaluga.

Pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel ei kahjustanud kontsentratsioonid, mis ületasid olulisel määral kontsentratsiooni inimestel soovitatava annuse puhul, arenevat loodet ega mõjutanud järglaste kasvu ja arengut. Suuremad alogliptiini annused langetasid järglaste kehakaalu ja avaldasid mõningast mõju arengule, kuid toime arengule oli väiksem.

Lakteerivatel rottidel tehtud katsed näitavad, et alogliptiin eritub rinnapiima.

Noortel rottidel ei täheldatud alogliptiiniga seotud toimeid pärast korduvate annuste manustamist 4 ja 8 nädala jooksul.

Metformiin

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mannitool
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon K30
Krospovidoon, A-tüüpi
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos
Talk
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüklorotrifluoroetüleenist (PCTFE)/polüvinüülkloriidist (PVC) blistrid, mis on kaetud läbisurutava alumiiniumfooliumiga. Pakendi suurused 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 või multipakend 196 (2 pakendis 98) õhukese polümeerikattega tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/843/001-026

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.09.2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24.05.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- 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 TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Iirimaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuanded

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

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 Ravimiameti 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

PAPPKARP (BLUE BOX'IGA)
(VÄLJA ARVATUD MULTIPAKENDID)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vipdomet 12,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

alogliptiin/metformiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 12,5 mg alogliptiini (bensoadina) ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

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

10 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
112 õhukese polümeerikattega tabletti
120 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti
196 õhukese polümeerikattega tabletti
200 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**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**VAHEPEALNE PAPPKARP (*BLUE BOX*’ITA)
AINULT MULTIPAKENDID (2X98 TABLETTI)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vipdomet 12,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
alogliptiin/metformiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 12,5 mg alogliptiini (bensoaadina) ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

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

98 õhukese polümeerikattega tabletti
Osa 2-pakendilisest multipakendist, eraldi mitte müüa.

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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/843/025 2x98 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLINE ETIKETT (BLUE BOX'IGA)
AINULT MULTIPAKENDID (2X98 TABLETTI)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vipdomet 12,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
alogliptiin/metformiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 12,5 mg alogliptiini (bensoaadina) ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

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

Multipakend: 196 (2 pakendis 98) 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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/843/025 196 (2x98) õhukese polümeerikattega tabletti (multipakend)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vipdomet 12,5 mg/850 mg tabletid

alogliptiin/metformiinvesinikkloriid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Takeda

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP (BLUE BOX'IGA) (VÄLJA ARVATUD MULTIPAKENDID)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

alogliptiin/metformiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 12,5 mg alogliptiini (bensoaadina) ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
112 õhukese polümeerikattega tabletti
120 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti
196 õhukese polümeerikattega tabletti
200 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**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**VAHEPEALNE PAPPKARP (*BLUE BOX*’ITA)
AINULT MULTIPAKENDID (2X98 TABLETTI)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

alogliptiin/metformiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 12,5 mg alogliptiini (bensoaadina) ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

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

98 õhukese polümeerikattega tabletti

Osa 2-pakendilisest multipakendist, eraldi mitte müüa.

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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/843/026 2x98 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLINE ETIKETT (BLUE BOX'IGA)
AINULT MULTIPAKENDID (2X98 TABLETTI)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
alogliptiin/metformiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 12,5 mg alogliptiini (bensoaadina) ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

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

Multipakend: 196 (2 pakendis 98) 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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/843/026 196 (2x98) õhukese polümeerikattega tabletti (multipakend)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg tabletid
alogliptiin/metformiinvesinikkloriid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Takeda

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Vipdomet 12,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid Vipdomet 12,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid alogliptiin/metformiinvesinikkloriid

Enne ravimi kasutamist 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 või apteekriga.
- 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 Vipdomet ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vipdometi võtmist
3. Kuidas Vipdometi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vipdometi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Vipdomet ja milleks seda kasutatakse

Mis on Vipdomet

Vipdomet sisaldab ühes tabletis kahte erinevat toimeainet, alogliptiini ja metformiini:

- alogliptiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse DPP-4 inhibiitoriteks (dipeptidüülpeptidaas-4 inhibiitorid). Alogliptiin suurendab insuliinisaldust organismis pärast sööki ja vähendab suhkruisaldust.
- metformiin kuulub biguaanideks nimetatavate ravimite rühma, mis samuti aitavad vähendada veresuhkruisaldust, vähendades maksas toodetava suhkru kogust ja aidates insuliinil toimida efektiivsemalt.

Mõlemad ravimirühmad on suukaudsed diabeedivastased ravimid.

Milleks Vipdometi kasutatakse

Vipdometi kasutatakse veresuhkruisalduse vähendamiseks 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutel. 2. tüüpi suhkurtõbe nimetatakse ka insuliinsõltumatuks suhkurtõveks ehk NIDDM-iks.

Vipdometi võetakse siis, kui veresuhkru taset ei suudeta piisavalt kontrollida dieedi, füüsilise koormuse ega teiste suukaudsete diabeedivastaste ravimitega, nagu metformiin üksi, insuliin üksi või koos võetavad metformiin ja pioglitagoon.

Kui te juba võtate alogliptiini ja metformiini eraldi tablettidena, saab need asendada Vipdometi ühe tabletiga.

On tähtis, et jätkaksite dieeti ja füüsilist koormust puudutavate nõuannete järgimist oma meditsiiniõe või arsti käest saadud juhendite kohaselt.

2. Mida on vaja teada enne Vipdometi võtmist

Vipdometi ei tohi võtta

- kui olete alogliptiini, metformiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on olnud tõsine allergiline reaktsioon mis tahes sarnase ravimi suhtes, mida te võtate oma veresuhkrusisalduse kontrolli all hoidmiseks. Tõsise allergilise reaktsiooni sümptomid võivad olla lööve, kõrgemad punased laigud nahal (nahalööve), näo, huulte, keele ja kurgu turse, mis võib põhjustada hingamis- ja neelamisraskust. Täiendavad sümptomid võivad olla üldine sügelus ja kuumatunne, eriti peanahal, suus, kõris, peopesadel ja taldadel (Stevensi-Johnsoni sündroom);
- kui teie neerufunktsioon on oluliselt langenud;
- 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 ebataoline puuviljalõhnaline hingeõhk;
- kui teil on raske infektsioon või olete tugevalt dehüdreeritud (olete kaotanud oma kehast palju vedelikku);
- kui teil on hiljuti olnud südameinfarkt või teil on rasked vereringeprobleemid, sealhulgas šokk;
- kui teil on tõsised hingamisraskused;
- kui teil on maksahaigus;
- kui te tarbite üleliia alkoholi (iga päev või suurtes kogustes ainult mõnikord).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Vipdometi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi (teie keha ei tooda insuliini);
- kui te võtate Vipdometi koos insuliini või tiasolidiindiooniga. Teie arst võib soovida vähendada teie insuliini või tiasolidiindiooni annust, kui te võtate seda koos Vipdometiga, et vältida liiga madalat veresuhkrusisaldust (hüpoglükeemiat);
- kui te võtate suhkurtõve vastu teist ravimit, mis sisaldab sulfonüüluureat, ei tohi te alustada ravi Vipdometiga;
- kui teil on või on olnud kõhunäärmehaigus;
- kui ravi ajal Vipdometiga tekivad maksakahjustusele viitavad sümptomid.

Võtke ühendust oma arstiga, kui teil tekivad nahavillid, sest tegemist võib olla seisundiga, mida nimetatakse bulloosne pemfigoid. Teie arst võib teil paluda alogliptiini võtmine lõpetada.

Laktatsidoosi tekkerisk

Vipdomet 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 varustatus vähenenud (nt äge raske südamehaigus). Kui mõni eelpool nimetatust kehtib teie kohta, rääkige oma arstiga lisateabe saamiseks.

Katkestage Vipdometi 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 Vipdometi võtmine ja võtke ühendust oma arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga, kui teil tekivad mõned laktatsidoosi sümptomid, kuna see võib viia kooma tekkeni.

Laktatsidoos on meditsiiniliselt raske seisund, mida tuleb ravida haiglas. Laktatsidoosi kahtluse korral pöörduge arsti poole või haiglasse.

Laktatsidoosi sümptomid on:

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

Järgmistel juhtudel pidage kohe nõu oma arstiga edasiste juhiste saamiseks:

- kui teil on teadaolev geneetiliselt pärilik haigus, mis mõjutab mitokondreid (energiat tootvaid komponente rakkudes), nagu MELAS-e sündroom (*Mitochondrial Encephalopathy, myopathy, Lactic acidosis and Stroke-like episodes*; mitokondriaalne entsefalopaatia, müopaatia, laktatsidoos ja insuldilaadsed episoodid) või emalt päritud diabeet ja kurtus (*Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD*);
- kui teil tekib pärast metformiiniga ravi alustamist ükskõik milline järgmistest sümptomitest: krambid, vaimsete võimete langus, raskused kehaliigutuste tegemisel, närvikahjustusele viitavad sümptomid (nt valu või tuimus), migreen ja kurtus.

Kui teil seisab ees suurem operatsioon, peate te lõpetama Vipdometi võtmise operatsiooni ajaks ja mõneks ajaks pärast protseduuri. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja millal tohite uuesti alustada ravi Vipdometiga.

Ravi ajal Vipdometiga kontrollib arst teie neerufunktsiooni vähemalt üks kord aastas või sagedamini, kui te olete eakas ja/või teie neerufunktsioon halveneb.

Lapsed ja noorukid

Vipdometi ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta andmete puudumise tõttu.

Muud ravimid ja Vipdomet

Kui teile on vaja süstida kontrastainet, mis sisaldab joodi, nt röntgenuuringu või skaneerimise ajal, peate te lõpetama Vipdometi võtmise enne süstimist või selle ajaks. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja tohite uuesti alustada ravi Vipdometiga.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Teile võib olla vajalik teostada sagedamini veresuhkru sisalduse ja neerufunktsiooni analüüse või kohandada Vipdometi annust. Eriti oluline on rääkida järgmisest:

- hüdrokortisoon ja prednisoloon (kortikosteroidid), mida kasutatakse selliste haiguste raviks, millega kaasneb põletik, nagu astma ja artriit;
- tsimetidiin, mida kasutatakse maoprobleemide raviks;
- bronhodilataatorid (beeta-2 agonistid), mida kasutatakse astma raviks;
- ravimitest, mis suurendavad uriini eritumist (diureetikumid);
- valu ja põletiku ravimitest (MSPVA-d ja COX-2 inhibiitorid nagu ibuprofeen ja tselekoksiib);
- teatud kõrge vererõhu ravimitest (AKE-inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid);
- alkoholi sisaldavad ravimid.

Vipdomet koos alkoholiga

Vältige liigset alkoholi tarbimist Vipdometi võtmise ajal, kuna see võib suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Te ei tohi Vipdometi võtta, kui olete rase.

Vipdometi ei soovitata imetamise ajal, sest metformiin eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Vipdomet ei mõjuta teadaolevalt autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet. Vipdometi võtmine koos pioglitasooni või insuliiniga võib põhjustada madalat veresuhkrusisaldust (hüpoglükeemia), mis võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

3. Kuidas Vipdometi võtta

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

Teie arst ütleb teile, kui palju te peate Vipdometi võtma. Vipdometi kogus sõltub teie seisundist ja sellest, kui suurtes annustes te hetkel võtate ainult metformiini, metformiini kombinatsioonis pioglitasooniga, insuliini ja/või alogliptiini ja metformiini eraldi tablette.

Soovitav annus on üks tablett kaks korda ööpäevas. Kui teie neerufunktsioon on vähenenud, võib teie arst määrata teile väiksema annuse, mida võib osutada vajalikuks manustada alogliptiini ja metformiini eraldi tablettidena.

Neelake tabletid alla tervelt koos veega. Iivelduse tekkimise võimaluse vähendamiseks peate seda ravimit võtma koos toiduga.

Kui te võtate Vipdometi rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate ettenähtust rohkem tablette või kui keegi teine või laps võtab teie ravimit, pöörduge kohe lähimasse erakorralise meditsiini osakonda. Võtke see infoleht või mõned tabletid kaasa, et teie arst teaks täpselt, mida olete võtnud.

Kui te unustate Vipdometi võtta

Kui unustasite annuse võtmata, võtke see kohe, kui see teile meenub. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Vipdometi kasutamise

Ärge lõpetage Vipdometi võtmist arstiga nõu pidamata. Teie veresuhkrusisaldus võib suurened, kui lõpetate Vipdometi võtmise.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

LÕPETAGE Vipdometi võtmine ja võtke ühendust arsti või lähima haiglaga kohe, kui märkate järgmiste **tõsiste kõrvaltoimete** sümptomeid.

Väga harv (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):

- **Laktatsidoos** (piimhappe kuhjumine veres) on väga tõsine kõrvaltoime, mis võib põhjustada koomat. Sümptomeid vt lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- **Allergiline reaktsioon:** sümptomitena võivad esineda lööve, nõgestõbi, neelamis- või hingamisprobleemid, huulte, nõi, kurgu või keele turse ja minestamine.
- **Tõsine allergiline reaktsioon:** nahakahjustused või laigud teie nahal, mis võivad edasi areneda kahvatu või punase rõngaga ümbritsetud haavanditeks, villideks ja/või naha koorumiseks, millega võivad kaasneda sümptomid nagu sügelus, palavik, üldine halb enesetunne, liigesvalulikkus, nägemishäired, kuumatunne, valulikud või sügelevad silmad ja haavandid suus (Stevensi-Johnsoni sündroom ja mitmekujuline erüteem).

- **Tugev ja püsiv valu** kõhus (mao piirkonnas), mis võib kiirguda teie selga, ja lisaks ka iiveldus ja oksendamine, sest see võib olla kõhunäärme põletiku (pankreatiidi) tunnus.

Kui teil esinevad järgmised kõrvaltoimed, peate seda **arutama oma arstiga**:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- Kõhuvalu;
- Kõhulahtisus;
- Isutus;
- Iiveldus;
- Oksendamine.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- **Madala veresuhkrusisalduse** (hüpoglükeemia) **sümptomid** võivad esineda Vipdometi võtmisel kombinatsioonis insuliini või sulfonüüluurea preparaatidega (nt glipisiid, tolbutamiid, glibenklamiid). **Sümptomid võivad olla** värisemine, higistamine, ärevus, hägune nägemine, huulte kipitus, kahvatus, meeleolu muutused või segadus. Teie veresuhkrusisaldus võib langeda normaalsest tasemest allapoole, kuid seda saab jälle normaliseerida suhkru manustamisega. Soovitav on kaasas kanda paari suhkrutükki, maiustusi, küpsiseid või magusat puuviljamahla.
- Külmetuse sümptomid, nagu kurguvalu, ninakinnisus, väsimustunne, palavik; külmavärinad, kuiv kõha;
- Lööve;
- Nahasügelus koos nõgestõvega või ilma;
- Peavalu;
- Seedehäired, kõrvetised;
- Oksendamine ja/või kõhulahtisus;
- Metallimaitse suus;
- Vitamiin B12 sisalduse vähenemine või puudus veres (sümptomiteks võivad mh olla äärmuslik väsimus, valulik ja punetav keel (glossiit), torkiv tunne (paresteesia) või kahvatu või kollakas nahk). Arst võib määrata analüüsid, et teha kindlaks teie sümptomite põhjus, sest mõne põhjustajaks võib olla ka diabeet või muu mitteseotud terviseprobleem.

Väga harv (võib esineda vähem kui 1 inimesel 10 000-st):

- Maksaprobleemid (hepatiit või maksaanalüüsides kõrvalekalded);
- Erüteem (nahapunetus).

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Maksaprobleemid, nagu iiveldus ja oksendamine, kõhuvalu, ebatavaline või seletamatu väsimus, isu puudumine, tume uriin või naha ning silmavalgete muutumine kollaseks;
- Neeru säiosa põletik (interstitsiaalne nefriit);
- Nahavillid (bulloosne pemfigoid).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. 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 Vipdometi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat 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 Vipdomet sisaldab

- **Toimeained** on alogliptiin ja metformiinvesinikkloriid.
Üks 12,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab alogliptiinbensoaati koguses, mis vastab 12,5 mg alogliptiinile ja 850 mg metformiinvesinikkloriidile.
Üks 12,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab alogliptiinbensoaati koguses, mis vastab 12,5 mg alogliptiinile ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidile.
- **Teised abiained** on mannitool, mikrokristalliline tselluloos, povidoon K30, A-tüüpi krospovidoon, magneesiumstearaat, hüpromelloos, talk, titaandioksiid (E171) ja kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Vipdomet välja näeb ja pakendi sisu

- Vipdomet 12,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on helekollased, piklikud (ligikaudu 21,0 mm pikad ja 10,1 mm laiad), kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud „12.5/850” ja teisele küljele „322M”.
- Vipdomet 12,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on kahvatukollased, piklikud (ligikaudu 22,3 mm pikad ja 10,7 mm laiad), kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud „12.5/1000” ja teisele küljele „322M”.

Vipdomet on müügil blisterpakendites, mis sisaldavad 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 tabletti, ja multipakendites, milles on 2 pakendit, kummaski 98 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Hrvatska

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

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMA@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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Slovenija

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

Κύπρος

Takeda Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: +30 210 6387800

medinfoEMA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMA@takeda.com

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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