

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur alóglíptínbensóat sem jafngildir 12,5 mg af alóglíptíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur alóglíptínbensóat sem jafngildir 12,5 mg af alóglíptíni og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósugar, ílangar (um 21,0 mm langar og 10,1 mm breiðar), tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með „12.5/850“ ígreypu á annarri hliðinni og „322M“ ígreypu á hinn hliðinni.

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Fölgugar, ílangar (um 22,3 mm langar og 10,7 mm breiðar), tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með „12.5/1000“ ígreypu á annarri hliðinni og „322M“ ígreypu á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Vipdomet er ætlað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum 18 ára og eldri með sykursýki af gerð 2:

- til viðbótar við mataræði og hreyfingu til að bæta stjórn á blóðsykri hjá fullorðnum sjúklingum þar sem ekki næst næg stjórn með hámarksþolsskammti af metformíni einu sér eða þeim sem hafa þegar fengið samsetningu alóglíptíns og metformíns.
- ásamt píóglítasóni (þ.e. samsett, þríþætt meðferð) til viðbótar við mataræði og hreyfingu hjá fullorðnum sjúklingum þar sem ekki næst næg stjórn með hámarksþolsskammti af metformíni og píóglítasóni.
- ásamt insúlíni (þ.e. samsett, þríþætt meðferð) til viðbótar við mataræði og hreyfingu til að bæta stjórn á blóðsykri hjá sjúklingum þar sem ekki næst næg stjórn á blóðsykri með skammti í jafnvægi af insúlíni og metformíni einu sér.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Vegna mismunandi skammtaáætlana er Vipdomet fáanlegt í styrkjunum 12,5 mg/850 mg og 1.000 mg filmuhúðaðar töflur.

Fullorðnir (≥ 18 ára) með eðlilega nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) ≥ 90 ml/mín.)

Skammtur á að vera einstaklingsbundinn miðað við þá meðferðaráætlun sjúklings sem fyrir er.

Hjá sjúklingum þar sem ekki næst næg stjórn með hámarkspólsskammti af metformínhydróklóríði einu sér er ráðlagður skammtur ein tafla 12,5 mg/850 mg eða 12,5 mg/1.000 tvisvar á dag sem samsvarar 25 mg af alóglíptíni auk 1.700 mg eða 2.000 mg af metformínhydróklóríði á sólarhring, allt eftir skammtinum af metformínklóríði sem þegar er verið að taka.

Hjá sjúklingum þar sem ekki næst næg stjórn með tvíþættri meðferð með hámarksskammti sem þolist af metformíni og píóglítasóni á að halda skammti píóglítasóns og gefa Vipdomet samhliða; gefa á alóglíptín í skömmtum sem nema 12,5 mg tvisvar á dag (25 mg dagskammtur í heild) og metformín hydróklóríð svipað þeim skammti (annaðhvort 850 mg eða 1.000 mg tvisvar á dag) sem þegar er verið að taka.

Sýna skal varúð þegar alóglíptín er notað samhliða metformíni og tíasólídíníóni þar eð vart hefur orðið við aukna hættu á blóðsykurslækkun með þessari þriggja lyfja meðferð (sjá kafla 4.4). Íhuga má minni skammt af tíasólídíníóni eða metformíni ef blóðsykurslækkun kemur upp.

Hjá sjúklingum sem skipta úr aðskildum töflum alóglíptíns og metformíns (sem tvíþættri meðferð eða sem hluta af þríþættri meðferð með insúlíni) á að gefa bæði alóglíptín og metformín í þeim heildardagskammti sem þegar er verið að taka; einstaklingsbundinn skammt alóglíptíns á að helminga þar sem hann er tekinn tvisvar á dag meðan skammtur metformíns á að vera óbreyttur.

Hjá sjúklingum þar sem ekki næst næg stjórn með tvíþættri, samsettri meðferð með insúlíni og hámarksskammti sem þolist af metformíni á að fást úr skammti Vipdomet alóglíptín í skömmtum sem nema 12,5 mg tvisvar á dag (25 mg dagskammt í heild) og metformínskammtur svipaður þeim skammti sem þegar er verið að taka.

Íhuga má minni skammt af insúlíni til að draga úr hættu á blóðsykurslækkun.

Hámarksdagskammtur

Ekki skal gefa meira en stærsta ráðlagða sólarhringsskammt sem er 25 mg af alóglíptíni.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er þörf á neinum skammtaaðlögunum vegna aldurs. Samt skal gæta hófs við skömmtun alóglíptíns hjá roskenndum fólki vegna þess að hjá þessum sjúklingahópi er hugsanlegt að um skerta nýrnastarfsemi sé að ræða.

Skert nýrnastarfsemi

Mæla skal gaukulsíunarhraða (GFR) áður en meðferð með lyfjum sem innihalda metformín er hafin og að minnsta kosti árlega eftir það. Hjá sjúklingum í aukinni hættu á frekari versnun á nýrnastarfsemi og hjá öldruðum skal meta nýrnastarfsemi oftast, t.d. á 3-6 mánaða fresti.

Æskilegt er að skipta daglega hámarksskammtinum af metformíni í 2-3 skammta á dag. Endurmeta skal þá áhættuþætti sem geta aukið hættuna á mjólkursýrublódþýringu (sjá kafla 4.4) áður en íhugað er að byrja meðferð með metformíni hjá sjúklingum með gaukulsíunarhraða < 60 ml/mín.

Ef enginn hentugur styrkleiki Vipdomet er í boði skal nota stök lyf með einu virku efni í stað samsetts lyfs í ákveðnum skömmtum.

Gaukulsíunarhraði ml/mín.	Metformín	Alóglíptíni*
60-89	Hámarksskammtur á dag er 3.000 mg Hugsanlega þarf að minnka skammta í tengslum við versnandi nýrnastarfsemi.	Engin skammtaaðlögun Hámarksskammtur á dag er 25 mg
45-59	Hámarksskammtur á dag er 2.000 mg Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.	Hámarksskammtur á dag er 12.5 mg
30-44	Hámarksskammtur á dag er 1.000 mg Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.	Hámarksskammtur á dag er 12.5 mg
< 30	Ekki má nota metformín.	Hámarksskammtur á dag er 6.25 mg

*Skammtaaðlögun alóglíptíns byggist á lyfjahvarfarannsókn þar sem nýrnastarfsemi var metin með því að nota áætluð gildi kreatínínúthreinsunar (CrCl) samkvæmt Cockcroft-Gault-jöfnunni.

Skert lifrarstarfsemi

Vipdomet má ekki nota hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Vipdomet hjá börnum og unglingum < 18 ára aldri. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Vipdomet á að taka tvisvar á dag vegna lyfjahvarfa metformínþáttarins. Enn fremur á að taka það með mat til að draga úr þeim aukaverkunum í meltingarfærum sem tengjast metformíni. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi með vatni.

Ef skammtur gleymist á sjúklingur að taka hann um leið og hann man eftir því. Ekki á að taka tvöfaldan skammt á sama tíma. Í því tilviki á að sleppa skammtinum sem gleymdist.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða saga um alvarleg ofnæmisviðbrögð, þar á meðal bráðafnæmisviðbrögð, bráðafnæmi og ofsabjúg eftir gjöf hvers kyns dípeptídyl-peptíðasa-4 (DPP-4) hemils (sjá kafla 4.4 og 4.8)
- Allar gerðir af bráðri efnaskiptablóðsýringu (svo sem mjólkursýrublóðsýring, ketónblóðsýring af völdum sykursýki)
- Fordá af völdum sykursýki
- Alvarleg nýrnabilun (gaukulsíunarhraði < 30 ml/mín.)
- Bráðaástand þar sem nýrnastarfsemi gæti breyst svo sem:
 - vessapurrð
 - svæsin sýking
 - lost
- Bráður eða langvinnur sjúkdómur sem getur valdið vefildisskortu (sjá kafla 4.4) svo sem:
 - hjartabilun eða andnauð
 - nýlegt hjartadrep
 - lost
- Skert lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4)
- Bráð áfengiseitrun, áfengissýki (sjá kafla 4.4 og 4.5)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Vipdomet er ekki ætlað sjúklingum með sykursýki af gerð 1. Vipdomet kemur ekki í stað insúlíns hjá sjúklingum sem þurfa insúlín.

Mjólkursýrublóðsýring

Mjólkursýrublóðsýring, sem kemur örsjaldan fyrir en er alvarlegur efnaskiptakvilli, kemur oftast fram við bráða versnandi nýrnastarfsemi eða hjarta- og öndunarfærasjúkdóma eða blóðsýkingu. Þegar bráð versnun nýrnastarfsemi á sér stað safnast metformín upp og eykur hættuna á mjólkursýrublóðsýringu.

Ef um vökvaskort er að ræða (alvarlegan niðurgang eða uppköst, hita eða skerta inntöku vökvæ) skal hætta tímabundið meðferð með Vipdomet og ráðlagt er að hafa samband við heilbrigðisstarfsmann.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá metformín þegar hefja á meðferð með lyfjum sem geta valdið bráðri skerðingu á nýrnastarfsemi (t.d. blóðþrýstingsslækkandi lyf, þvagræsilyf og bólgueyðandi verkjalyf (NSAID)). Aðrir áhættuþættir mjólkursýrublóðsýringar eru óhófleg áfengisneysla, skert lifrarstarfsemi, óviðunandi stjórn á sykursýki, ketóneitrun, langvarandi fasta og hvers kyns ástand sem tengist súrefnisskort í vefjum, sem og samhliðanotkun lyfja sem geta valdið mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Upplýsa skal sjúklinga og/eða umönnunaraðila um hættuna á mjólkursýrublóðsýringu. Mjólkursýrublóðsýring einkennist af mæði (e. acidotic dyspnoea), kviðverkjum, sinadrætti og hitalækkun sem síðan fylgir dái. Ef grunur leikur á þessum einkennum ætti sjúklingurinn að hætta að taka Vipdomet og leita tafarlaust til læknis. Niðurstöður greininga á rannsóknarstofu sýna fram á lækkað sýrustig blóðs ($< 7,35$), hækkuð mjólkursýrugildi í plasma (> 5 mmól/l) og aukið hlutfall anjóna-bils og laktats/pýruvats.

Sjúklingar með þekkta eða grunaða hvatberasjúkdóma:

Hjá sjúklingum með þekkta hvatberasjúkdóma eins og MELAS (hvatberaheilakvilla ásamt mjólkursýrublóðsýringu og köstum sem líkjast heilablóðfalli) heilkenni og MIDD (sykursýki ásamt heyrnarleysi sem erfist frá móður) er notkun metformíns ekki ráðlögð vegna hættu á versnun mjólkursýrublóðsýringar og fylgikvillum frá taugakerfi sem geta leitt til versnunar sjúkdómsins.

Ef fram koma teikn og einkenni sem benda til MELAS heilkennis eða MIDD eftir inntöku metformíns skal tafarlaust hætta meðferð með metformíni og framkvæma greiningarmat.

Lyfjagjöf joðskuggaefna

Lyfjagjöf joðskuggaefna í æð getur leitt til nýrakvilla af völdum skuggaefnis sem leiðir til metformínuppsöfnunar og aukinnar hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun Vipdomet og ekki hefja notkun á ný fyrr en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Nýrnastarfsemi

Mæla skal gaukulsíunarhraða áður en meðferð er hafin og reglulega eftir það (sjá kafla 4.2). Metformín er ekki ætlað sjúklingum með gaukulsíunarhraða < 30 ml/mín. og hætta skal meðferð tímabundið þegar um er að ræða ástand sem hefur áhrif á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Minni nýrnastarfsemi hjá öldruðum sjúklingum er algeng og án einkenna. Gæta skal sérstakrar varúðar við aðstæður þar sem skerðing getur orðið á nýrnastarfsemi, til dæmis þegar verið er að hefja meðferð

með háþrýstings- eða þvagræsilyfjum eða þegar verið er að hefja meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID).

Skurðaðgerð

Þar sem Vipdomet inniheldur metformín verður að hætta notkun þess þegar skurðaðgerð með svæfingu, mænu- eða utanbastsdeyfingu er framkvæmd. Meðferðina skal ekki hefja að nýju fyrr en 48 klukkustundum eftir aðgerð eða þegar sjúklingur getur nærst á ný og að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og að hún sé stöðug.

Skert lifrarstarfsemi

Alóglíptín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (ChildPugh stig > 9) og er því ekki ráðlagt hjá slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Notkun með öðrum lyfjum við blóðsykurshækkun og blóðsykurslækkun

Vitað er að insúlín veldur blóðsykurslækkun. Því má íhuga minni skammt af insúlíni til að draga úr hættu á blóðsykurslækkun þegar það lyf er notað ásamt Vipdomet (sjá kafla 4.2)

Vegna aukinnar hættu á blóðsykurslækkun í samsetningum með píóglítasóni má íhuga að minnka skammtinn af píóglítasóni í því skyni að draga úr hættu á blóðsykurslækkun þegar þetta lyf er notað í samsetningu með Vipdomet (sjá kafla 4.2).

Samsetningar sem ekki hafa verið rannsakaðar

Vipdomet á ekki að nota ásamt súlfónýlúrealyfi vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun þeirrar samsetningar.

Breyting á klínísku ástandi sjúklinga með sykursýki af gerð 2 sem hefur áður verið stjórnað ásættanlega

Þar sem Vipdomet inniheldur metformín á tafarlaust að meta hjá hverjum þeim sjúklingi með sykursýki af gerð 2 sem hefur áður verið í jafnvægi á Vipdomet og sem þróar með sér frávik frá rannsóknastofugildum eða klínísk veikindi (einkum óljós og illa skilgreind veikindi) hvort vísbendingar séu um ketónblóðsýringu eða mjólkursýrublóðsýringu. Matið á að taka til salta í sermi og ketóna, glúkósa í blóði og, ef ástæða er til, sýrustigs í blóði, laktat-, pýrúvat- og metformíngilda. Komi fram önnur hvor gerð blóðsýringar á tafarlaust að stöðva gjöf Vipdomet og gera aðrar viðeigandi ráðstafanir til leiðréttingar.

Ofnæmisviðbrögð

Vart hefur orðið við ofnæmissviðbrögð, að meðtöldum bráðafnæmisviðbrögðum, ofsabjúg og skinnflagningskvillum svo sem Stevens-Johnson heilkenni og regnbogaroða þegar DPP-4 hemlar eru annars vegar og hafa borist aukaverkanatilkynningar um slíkt eftir markaðssetningu alóglíptíns. Í klínískum rannsóknum á alóglíptíni var tilkynnt um bráðafnæmisviðbrögð með lágrí tíðni.

Bráð brisbólga

Notkun DPP-4 hemla hefur tengst hættu á að fram komi bráð brisbólga. Í samantektargreiningu á gögnum úr 13 rannsóknum var heildarfjöldi tilkynninga um brisbólgu hjá sjúklingum sem fengu 25 mg af alóglíptíni tvær á hver 1.000 sjúklingaár, eitt tilvik hjá þeim sem fengu 12,5 mg af alóglíptíni, eitt tilvik hjá virkum samanburðarhóp og ekkert tilvik hjá þeim sem fengu lyfleysu. Í rannsókninni á hjarta og æðasjúkdómum kom fram að tíðni brisbólgu hjá sjúklingum sem fengu alóglíptín var þrjú tilfelli fyrir hver 1.000 sjúklingaár og tvö tilfelli fyrir hver 1.000 sjúklingaár hjá þeim sem fengu lyfleysu. Borist hafa aukaverkanatilkynningar um bráða brisbólgu eftir markaðssetningu. Láta á sjúklinga vita um dæmigerð einkenni bráðrar brisbólgu: viðvarandi, svæsinn kviðverk sem getur leitt

aftur í bak. Ef grunur leikur á brisbólgu, á að stöðva notkun Vipdomet; ef bráð brisbólga er staðfest, á ekki að hefja aftur meðferð með Vipdomet. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru með sögu um brisbólgu.

Áhrif á lifur

Tilkynningar eftir markaðssetningu um truflun á lifrarstarfsemi, þar á meðal lifrabilun, hafa borist. Orsakasamband hefur ekki verið staðfest. Kanna þarf vandlega hvort sjúklingur hafi óeðlilega lifrarstarfsemi. Tafarlaust skal afla lifrarprófa hjá sjúklingum með einkenni sem bent gætu til lifrarskemmda. Ef fram kemur óeðlileg starfsemi og ef orsökina er ekki þekkt skal íhuga að hætta meðferð með alóglíptíni.

Bólublöðrusóttarlíki (bullous pemphigoid)

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um bólublöðrusóttarlíki hjá sjúklingum sem taka DPP-4 hemla, þar á meðal alóglíptín. Ef grunur leikur á bólublöðrusóttarlíki skal hætta notkun alóglíptíns.

B₁₂-vítamínskortur

Metformín getur lækkað sermisgildi B₁₂-vítamíns. Hættan á lágu gildum B₁₂-vítamíns eykst með hækkandi skammti metformíns, lengd meðferðar og/eða hjá sjúklingum með áhættuþætti sem vitað er að valda B₁₂-vítamínskorti. Ef grunur er um B₁₂-vítamínskort (svo sem blóðleysi eða taugakvilli) skal fylgjast með sermisgildum B₁₂-vítamíns. Nauðsynlegt kann að vera að fylgjast reglulega með gildum B₁₂-vítamíns hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir B₁₂-vítamínskorti. Halda skal áfram meðferð með metformíni eins lengi og hún þolist og ekki eru frábendingar til staðar, og veita viðeigandi leiðréttingarmeðferð við B₁₂-vítamínskorti í samræmi við gildandi klínískar leiðbeiningar.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þegar heilbrigðum einstaklingum voru gefin samhliða 100 mg af alóglíptíni einu sinni á dag og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði tvisvar á dag í 6 daga hafði það engin áhrif sem skiptu klínísku máli á lyfjahvörf alóglíptíns eða metformíns.

Sértækar rannsóknir á lyfjahvörfum milliverkana hafa ekki verið gerðar á Vipdomet. Í eftirfarandi kafla er yfirlit yfir milliverkanir sem vart varð við á hvorum þætti Vipdomet um sig (alóglíptíni/metformíni) eins og greint var frá í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir hvort lyf um sig.

Milliverkanir við metformín

Ekki er mælt með samhliða notkun

Áfengi

Áfengiseitrun tengist aukinni hættu á mjólkursýrublóðsýringu, einkum í þeim tilvikum sem um föstu, vannæringu eða skerta lifrarstarfsemi er að ræða.

Joðskuggaefni

Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun Vipdomet og ekki hefja notkun á ný fyrir en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Lyf með katjónum

Efni með katjónum sem skiljast út við nýrnápípluseytingu (t.d. címetídín) geta milliverkað við metformín með samkeppni um almenn nýrnápípluflutningskerfi. Rannsókn sem gerð var á sjö eðlilegum, heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi að címetídín (400 mg tvisvar á dag) jók útsetningu metformíns í líkamanum (flatarmál undir blóðþéttiferli, AUC) um 50% og C_{max} um 81%. Því á að íhuga náðið eftirlit með stjórn á blóðsykri, skammtaaðlögun innan ráðlagðra skammta og breytingar á sykursýkismeðferð þegar gefin eru samhliða lyf með katjónum sem útskiljast með nýrnápípluseytingu.

Samsetning sem kallar á varúðarreglur við notkun

Sum lyf geta haft neikvæð áhrif á nýrnastarfsemi, sem getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu, t.d. NSAID, þar með taldir sértækir cýkló-oxýgenasa (COX) II-hemlar, angíótensín breytiensím (ACE) hemlar, angíótensín II-viðtakablokkar og þvagræsilyf, einkum hávirkni þvagræsilyf. Nauðsynlegt er að fylgjast náðið með nýrnastarfsemi þegar notkun slíkra lyfja samhliða metformíni er hafin eða við samhliða notkun þeirra og metformíns.

Lyf með blóðsykurshækkandi virkni

Sykursterar (til altækrar notkunar og í staðbundinni gjöf), beta-2- örvar og þvagræsilyf (sjá jafnframt kafla 4.4) eru með blóðsykurshækkandi virkni. Gera á sjúklingi grein fyrir þessu og hafa tíðara eftirlit með blóðsykri, einkum í upphafi meðferðar með slíkum lyfjum. Beri nauðsyn til á að aðlaga skammt Vipdomet meðan á meðferð stendur með hinu lyfinu og þegar gjöf þess er hætt.

ACE-hemlar

ACE-hemlar geta lækkað gildi blóðsykurs. Beri nauðsyn til á að aðlaga skammt Vipdomet meðan á meðferð stendur með hinu lyfinu og þegar gjöf þess er hætt.

Áhrif annarra lyfja á alóglíptín

Alóglíptín útskilst aðallega óbreytt með þvagi og umbrot fyrir tilstilli cýtókróms (CYP) P450 ensímkerfisins eru hverfandi (sjá kafla 5.2). Því er ekki búist við milliverkunum við CYP hemla og ekki hefur verið sýnt fram á þær.

Jafnframt sýna niðurstöður úr klínískum milliverkanarannsóknum fram á að ekki er um að ræða nein áhrif með klínískt vægi af völdum gemfíbrósíls (CYP2C8/9 hemill), flúkonasóls (CYP2C9 hemill), ketókonasóls (CYP3A4 hemill), cíklósporíns (p-glýkópróteinhemill), vóglíbós (alfa-glúkósíðasahemill), dígoxíns, metformíns, címetídíns, píóglítasóns eða atorvastatíns á lyfjahvörf alóglíptíns.

Áhrif alóglíptíns á önnur lyf

In vitro rannsóknir gefa til kynna að alóglíptín hamli hvorki CYP 450 samformum né örvi þau við þéttni sem næst við ráðlagðan 25 mg skammt af alóglíptíni (sjá kafla 5.2). Því er ekki búist við milliverkunum við hvarfefni CYP 450 samforma og ekki hefur verið sýnt fram á þær. Í *in vitro* rannsóknum kom fram að alóglíptín var hvorki hvarfefni né hemill helstu flutningsefna sem tengjast dreifingu virka efnisins í nýrum: OAT (flutningsefni lífrænna anjóna)-1, OAT-3 eða OCT (flutningsefni lífrænna katjóna)-2. Klínískar upplýsingar gefa auk þess hvorki til kynna milliverkun við p-glýkópróteinhemla né hvarfefni.

Í klínískum rannsóknum hafði alóglíptín engin klínísk marktæk áhrif á lyfjahvörf koffíns, (R)-warfaríns, píóglítasóns, glýbúríðs, tolbutamíðs, (S)-warfaríns, dextrómetorfans, atorvastatíns, mídasólams, getnaðarvarnartaflna (noretindróns og etínýlestradíóls), dígoxíns, fexófenadíns, metformíns eða címetídíns, sem gefur *in vivo* vísbendingar um litla tilhneigingu til að valda milliverkun við hvarfefni CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glýkóprótín og OCT2.

Hjá heilbrigðum einstaklingum hafði alóglíptín hvorki áhrif á prótrombín tíma né INR (International Normalised Ratio) þegar það var gefið samhliða warfaríni.

Samsetning alóglíptíns með öðrum sykursýkilyfjum

Í niðurstöðum rannsókna með metformíni, píóglítasóni (tíasólídíníón), vóglíbósi (alfa-glúkósíðasahemill) og glýbúríði (súlfónýlúrealyf) komu ekki fram neinar klínískt marktækar lyfjahvarfamilliverkanir.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Vipdomet á meðgöngu. Rannsóknir á þunguðum rottum í samsettri meðferð með alóglíptíni og metformíni hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3) við um 5-20 falda (hvað varðar hvort um sig, metformín og alóglíptín) útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan skammt.

Ekki má nota Vipdomet á meðgöngu.

Hætta tengd alóglíptíni

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun alóglíptíns á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Hætta tengd metformíni

Takmarkaðar upplýsingar um notkun metformíns á meðgöngu benda ekki til aukinnar hættu á fæðingargöllum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun við klínískt marktæka skammta (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá mjólkandi dýrum á sametningu virku efnanna í Vipdomet. Í rannsóknum sem gerðar voru á hvoru virku efnanna um sig, skildust bæði alóglíptín og metformín út í mjólk hjá mjólkandi rottum. Ekki er þekkt hvort alóglíptín skilst út í brjóstamjólk. Metformín skilst út í brjóstamjólk í litlum mæli. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Vipdomet.

Frjósemi

Áhrif Vipdomet á frjósemi manna hafa ekki verið rannsökuð. Ekki varð vart við neinar aukaverkanir á frjósemi í dýrarannsóknum sem gerðar voru á alóglíptíni og metformíni (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vipdomet hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Samt sem áður skal vara sjúklinga við hættunni á blóðsykurslækkun, einkum þegar lyfið er notað ásamt insúlíni eða píóglítasóni

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Bráð brisbólga er alvarleg aukaverkun sem rekja má til efnisþáttarins alóglíptíns í Vipdomet (sjá kafla 4.4). Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, bráðafnæmisviðbrögð og ofsabjúgur eru alvarleg viðbrögð sem rekja má til efnisþáttarins alóglíptíns í Vipdomet (sjá kafla 4.4).

Mjólkursýrublóðsýring er alvarleg aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og rekja má til efnisþáttarins metformíns í Vipdomet (sjá kafla 4.4). Aðrar aukaverkanir eins og sýkingar í efri hluta öndunarvegjar, nefkoksbólga, höfuðverkur, maga- og garnabólga, kviðverkir, niðurgangur, uppköst, magabólga, vélindabakflæði, kláði, útbrot og blóðsykurslækkun eru algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) (sjá kafla 4.4) og þær má rekja til Vipdomet.

Klínískar rannsóknir sem gerðar voru til að styðja öryggi og verkun Vipdomet tóku til samhliða gjafar alóglíptíns og metformíns sem aðskildra taflna. Þó hafa niðurstöður úr jafngildisrannsóknum leitt í ljós að Vipdomet filmuhúðaðar töflur eru jafngildar samsvarandi skömmtum alóglíptíns og metformíns þegar þau voru gefin samhliða sem aðskildar töflur.

Fengnar upplýsingar byggja á samtals 7.150 sjúklingum með sykursýki af gerð 2, að meðtöldum 4.201 sjúklingi sem fékk alóglíptín og metformín með þátttöku í 7 fasa 3 klínískum rannsóknum sem voru tvíblindar samanburðarrannsóknir með lyfleysu eða virkum samanburðarhópi. Í þessum rannsóknum voru metin áhrif samhliða gjafar alóglíptíns og metformíns á stjórn blóðsykurs og öryggi þeirra sem samsettrar upphafsmeðferðar, tvíþættrar meðferðar hjá sjúklingum sem höfðu upphaflega fengið metformín eitt sér og sem viðbótar meðferðar við tíasólídíndíónlyf eða insúlín.

Listi í dálkum yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp eftir líffæraflokkum og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum Aukaverkun	Tíðni aukaverkana		
	Alóglíptín	Metformín	Vipdomet
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			
sýking í efri hluta öndunarvegjar	algengar		algengar
nefkoksbólga	algengar		algengar
Ónæmiskerfi			
ofnæmi*	tíðni ekki þekkt		
Efnaskipti og næring			
mjólkursýrublóðsýring*		koma örsjaldan fyrir	
skortur/lækkun á B ₁₂ -vítamíni*		algengar	
blóðsykurslækkun*	algengar		algengar
Taugakerfi			
höfuðverkur	algengar		algengar
málmbragð		algengar	
Meltingarfæri			
maga- og garnabólga			algengar
kviðverkur*	algengar	mjög algengar	algengar
niðurgangur*	algengar	mjög algengar	algengar
uppköst*		mjög algengar	algengar

Flokkun eftir líffærum Aukaverkun	Tíðni aukaverkana		
	Alóglíptún	Metformín	Vipdomet
magabólga			algengar
vélindabakflæði	algengar		algengar
lystarleysi		mjög algengar	
ógleði		mjög algengar	
bráð brisbólga*	tíðni ekki þekkt		
Lifur og gall			
lifrabólga		Koma örsjaldan fyrir	
afbrigðileg útkoma úr lifrarprófi*		Koma örsjaldan fyrir	
truflun á lifrarstarfsemi, þ.m.t. lifrabílnun*	tíðni ekki þekkt		
Húð og undirhúð			
kláði	algengar	koma örsjaldan fyrir	algengar
útbrot	algengar		algengar
hörundsroði		koma örsjaldan fyrir	
skinnflagningskvillar að meðtöldu Stevens-Johnson heilkenni*	tíðni ekki þekkt		
regnbogaroðasótt*	tíðni ekki þekkt		
ofnæmisbjúgur*	tíðni ekki þekkt		
ofsakláði	tíðni ekki þekkt	koma örsjaldan fyrir	
bólublöðrusóttarlíki*	tíðni ekki þekkt		
Nýru og þvagfæri			
millivefsbólga nýra	tíðni ekki þekkt		
*nánari upplýsingar eru í kafla 4.4			

Lýsing á völdum aukaverkunar.

Mjólkursýrublóðsýring 0,03 tilvik/1.000 sjúklingaár (sjá kafla 4.4).

Einkenni frá meltingarvegi koma oftast fyrir í upphafi meðferðar og lagast yfirleitt af sjálfu sér. Koma má í veg fyrir þau með því að taka metformín í 2 dagskömmum meðan á máltíð stendur eða eftir mat.

Tilkynnt hefur verið um einstök tilvik lifrabólgu eða frávíka á lifrarstarfsemissprófum sem hafa hjaðnað þegar meðferð með metformíni hefur verið hætt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Engar upplýsingar liggja fyrir með tilliti til ofskömmtunar Vipdomet.

Alóglíptín

Stærstu skammtar alóglíptíns sem gefnir voru í klínískum rannsóknum voru stakir 800 mg skammtar sem gefnir voru heilbrigðum einstaklingum (jafngildir 32-földum ráðlögðum heildardagskammti af 25 mg af alóglíptíni) og 400 mg skammtar einu sinni á dag í 14 daga gefnir sjúklingum með sykursýki af gerð 2 (jafngildir 16-földum ráðlögðum heildardagskammti af 25 mg af alóglíptíni).

Metformín

Mikil ofskömmtun metformíns eða samhliða áhættuþættir geta valdið mjólkursýrublóðsýringu. Mjólkursýrublóðsýring er læknisfræðilegt bráðatilvik og verður að meðhöndla það á sjúkrahúsi.

Meðhöndlun

Komi til ofskömmtunar á að gera viðeigandi stuðningsráðstafanir sem taki mið af klínísku ástandi sjúklings.

Ekki er hægt að fjarlægja nema smávægilegan hluta alóglíptíns með blóðskilun (um 7% efnisins voru fjarlægð í 3 klukkustunda blóðskilunarferli). Því er lítill klínískur ávinningur af blóðskilun þegar fjarlægja þarf alóglíptín við ofskömmtun. Ekki er vitað hvort hægt er að fjarlægja alóglíptín með kviðskilun.

Árangursríkasta aðferðin við að fjarlægja laktat og metformín er með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf; blóðsykurslækkandi lyf til inntöku, í blöndum.

ATC-flokkur: A10BD13.

Verkunarháttur og lyfhrif

Vipdomet sameinar tvö lyf við blóðsykurshækkun sem bæta hvort annað upp og hafa mismunandi verkunarmáta til að bæta blóðsykurstjórn hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2: alóglíptín, sem er dípeptýlpeptíðasa-4 (DPP-4) hemill og metformín sem tilheyrir bígvaníðflokknum.

Alóglíptín

Alóglíptín er kröftugur og mjög sértækur DPP-4 hemill, er > 10.000-falt sértækari fyrir DPP-4 en fyrir önnur skyld ensím, að meðtöldum DPP-8 og DPP-9. DPP-4 er helsta ensímið sem á þátt í hröðu niðurbroti inkretín-hormóna, glúkagónlíks peptíðs-1 (GLP-1) og GIP (glúkósaháð insúlíntengt fjölpeptíð) sem losuð eru frá þörmum og magnið eykst þegar matast er. GLP-1 og GIP eykur lífefnamyndun insúlíns og seytingu betafrumna í brisi, og GLP-1 hamlar einnig seytingu glúkagóns og myndun glúkósu frá lifur. Alóglíptín bætir þannig stjórn á blóðsykri með glúkósaháðum verkunarmáta sem örvar losun insúlíns og dregur úr magni glúkagóns þegarstyrkur glúkósa er mikill.

Metformín

Metformín er bígvaníð með blóðsykurslækkandi áhrif sem lækkar bæði grunnglúkósa og glúkósa eftir máltíð í blóðvökva. Það örvar ekki seytingu insúlíns og veldur því ekki blóðsykurslækkun.

Verkun metformíns getur verið þrenns konar:

- það dregur úr myndun glúkósa í lifur með því að hamla nýmyndun glúkósa og glýkógenlosun.
- í vöðva með því að auka insúlínnæmi hóflega og bæta þannig upptöku og nýtingu glúkósa úti í líkamanum.
- það seinkar frásogi glúkósa í þörmum.

Metformín örvar glýkógenmyndun í frumum með því að verka á glýkógensýntasa. Það eykur einnig flutningsgetu sértækra gerða flutningsefna glúkósa í frumuhimninni (GLUT-1 og GLUT-4).

Hjá mönnum hefur metformín góð áhrif á efnaskipti fitu, óháð verkun sinni á blóðsykur. Sýnt hefur verið fram á þetta við meðferðarskammta í meðallöngum eða langtíma klínískum samanburðarrannsóknum; metformín dregur úr heildarkólesteróli, LDL-kólesteróli og þríglýseríðagildum.

Verkun

Klínískar rannsóknir sem gerðar voru til að styðja verkun Vipdomet tóku til samhliða gjafar alóglíptíns og metformíns sem aðskildra taflna. Niðurstöður úr jafngildisrannsóknum hafa þó leitt í ljós að Vipdomet filmuhúðaðar töflur eru jafngildar samsvarandi skömmtum alóglíptíns og metformíns þegar þau eru gefin sem aðskildar töflur.

Samhliða gjöf alóglíptíns og metformíns hefur verið rannsökuð sem tvíþætt meðferð hjá sjúklingum sem fengu upphaflega metformín eitt sér og sem viðbótarmeðferð við útasólídíndíónlyf eða insúlín.

Þegar 25 mg af alóglíptíni voru gefin sjúklingum með sykursýki af gerð 2 olli það hámarkshömlun á DPP-4 innan 1 til 2 klukkustunda og fór yfir 93%, bæði eftir stakan 25 mg skammt og eftir 14 daga með skömmtum einu sinni á dag. Hömlun á DPP-4 hélst yfir 81% eftir 24 klst. að lokinni 14 daga skömmtun. Þegar tekin var meðalglúkósapéttni 4 klst. eftir morgunmat, hádegismat og kvöldmat, olli 14 daga meðferð með 25 mg af alóglíptíni meðal lyfleysuleiðréttri lækkun frá upphafsgildi sem nam -35,2 mg/dl.

Bæði 25 mg alóglíptín eitt sér og með 30 mg af píóglítasóni sýndu marktæka lækkun á glúkósa og glúkagóni eftir máltíð meðan virk GLP-1 gildi eftir máltíð höfðu aukist marktækt í 16. viku samanborið við lyfleysu ($p < 0,05$). Að auki höfðu 25 mg af alóglíptíni einu sér og með 30 mg af píóglítasóni valdið tölfræðilega marktækum ($p < 0,001$) lækkunum á tríglyseríðum í heild í 16. viku, mælt sem stigsbreyting á $AUC_{(0-8)}$ eftir máltíð frá upphafsgildi samanborið við lyfleysu.

Samtals 7.151 sjúklingar með sykursýki af gerð 2, að meðtöldum 4.202 sjúklingi sem fékk 25 mg af alóglíptíni og metformíni, tóku þátt í 7 fasa 3 tvíblindum, klínískum rannsóknum sem voru samanburðarrannsóknir með lyfleysu eða með samanburðarhópi og voru gerðar til að meta áhrif alóglíptíns og metformíns á blóðsykurstjórn og öryggi þeirra. Í þessum rannsóknum voru 696 sjúklingar sem fengu alóglíptín/metformín ≥ 65 ára.

Í heild bætti meðferð með ráðlögðum 25 mg heildardagsskammti af alóglíptíni ásamt metformíni blóðsykurstjórn. Þetta sýndi sig í klínískt og tölfræðilega marktækum lækkunum á glýkósýleruðum blóðrauða (HbA1c) og fastandi blóðsykri miðað við samanburðarhóp frá upphafi rannsóknar allt til enda rannsóknar. Lækkunar á HbA1c voru svipaðar hjá mismunandi undirhópum svo sem miðað við skerta nýrnastarfsemi, aldur, kyn og líkamsþyngdarstuðul, þar sem munur á kynþáttum (t.d. á hvítum og ekki-hvítum) var lítill. Einnig varð vart við lækkunar á HbA1c miðað við samanburðarhóp sem skiptu klínísku máli, hver svo sem bakgrunnsmeðferð var í upphafi rannsóknar. Hærra upphafsgildi HbA1c tengdist meiri lækkun á HbA1c. Áhrif alóglíptíns á líkamsþyngd og lípíð voru yfirleitt hlutlaus.

Alóglíptín sem viðbótarmeðferð við metformín

Þegar 25 mg af alóglíptíni einu sinni á dag var bætt við meðferð með metformínhýdróklóríði (meðalskammtur = 1.847 mg), olli það tölfraðilega marktækum bata miðað við upphafsgildi á HbA1c og fastandi blóðsykur í 26. viku samanborið við það þegar lyfleysu var bætt við (2. tafla). Marktækt fleiri sjúklingar sem fengu 25 mg af alóglíptíni (44,4%) höfðu náð markgildum HbA1c sem voru $\leq 7,0\%$ samanborið við þá sem fengu lyfleysu (18,3%) í 26. viku ($p < 0,001$).

Þegar 25 mg af alóglíptíni einu sinni á dag var bætt við meðferð með metformínhýdróklóríði (meðalskammtur = 1.835 mg), varð bati miðað við upphafsgildi á HbA1c í 52. viku og 104. viku. Í 52. viku var HbA1c lækkun með 25 mg af alóglíptíni ásamt metformíni (-0,76%, tafla 3), sem var sambærileg við það sem kom fram með glípísíði (meðalskammtur = 5,2 mg) ásamt metformínhýdróklóríði (meðalskammtur = 1.824 mg, -0,73%). Í 104. viku var HbA1c lækkun með 25 mg af alóglíptíni ásamt metformíni (-0,72%, tafla 3) meiri en eftir gjöf glípísíðs og metformíns (-0,59%). Meðalbreyting frá upphafsgildi á fastandi blóðsykri í 52. viku með 25 mg af alóglíptíni og metformíni var marktækt meiri en eftir gjöf glípísíðs og metformíns ($p < 0,001$). Í 104. viku var meðalbreyting frá upphafsgildi á fastandi blóðsykri með 25 mg af alóglíptíni og metformíni -3,2 mg/dl samanborið við 5,4 mg/dl hjá þeim sem fengu glípísíð og metformín. Fleiri sjúklingar sem fengu 25 mg af alóglíptíni og metformíni (48,5%) höfðu náð markgildum HbA1c $\leq 7,0\%$ samanborið við þá sem fengu glípísíð og metformín (42,8%) ($p = 0,004$).

Þegar 12,5 mg af alóglíptíni og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði voru gefin samhliða tvisvar á dag, olli það tölfraðilega marktækum bata miðað við upphafsgildi á HbA1c og fastandi blóðsykri í 26. viku samanborið við annaðhvort 12,5 mg af alóglíptíni einu sér tvisvar á dag eða 1.000 mg af metformínhýdróklóríði einu sér tvisvar á dag. Marktækt fleiri sjúklingar sem fengu 12,5 mg af alóglíptíni og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði tvisvar á dag (59,5%) höfðu náð markgildum HbA1c $< 7,0\%$ en þeir sem fengu annaðhvort 12,5 mg af alóglíptíni einu sér tvisvar á dag (20,2%, $p < 0,001$) eða 1.000 mg af metformínhýdróklóríði einu sér tvisvar á dag (34,3%, $p < 0,001$) í 26. viku.

Alóglíptín sem viðbótarmeðferð við metformín með tíasólídíndíónlyfi

Þegar 25 mg af alóglíptíni einu sinni á dag var bætt við píóglítasónmeðferð (meðalskammtur = 35,0 mg, með eða án metformíns eða súlfónýlúrealyfs) olli það tölfraðilega marktækum bata miðað við upphafsgildi á HbA1c og fastandi blóðsykri í 26. viku samanborið við það þegar lyfleysu var bætt við (2. tafla). Einnig varð vart við lækkanir á HbA1c miðað við lyfleysu sem skiptu klínísku máli með 25 mg af alóglíptíni, hvort sem sjúklingar fengu samhliða metformín- eða súlfónýlúreameðferð eða ekki. Marktækt fleiri sjúklingar sem fengu 25 mg af alóglíptíni (49,2%) höfðu náð markgildum HbA1c $\leq 7,0\%$ en þeir sem fengu lyfleysu (34,0%) í 26. viku ($p = 0,004$).

Þegar 25 mg af alóglíptíni einu sinni á dag var bætt við 30 mg af píóglítasóni ásamt meðferð með metformínhýdróklóríði (meðalskammtur = 1.867,9 mg), olli það bata miðað við upphafsgildi á HbA1c í 52. viku sem var bæði a.m.k. jafnmikill og tölfraðilega betri en fékkst með 45 mg píóglítasóni ásamt meðferð með metformínhýdróklóríði (meðalskammtur = 1.847,6 mg, 3. tafla). Sú marktæka lækkun á HbA1c sem vart varð við með 25 mg af alóglíptíni auk 30 mg af píóglítasóni og metformíns var stöðug allan 52 vikna meðferðartímann samanborið við 45 mg af píóglítasóni og metformín ($p < 0,001$ í öllum mælingum). Að auki var meðalbreyting frá upphafsgildi á fastandi blóðsykri í 52. viku með 25 mg af alóglíptíni auk 30 mg af píóglítasóni og metformíns marktækt meiri en sú sem varð með 45 mg af píóglítasóni og metformíni ($p < 0,001$). Marktækt fleiri sjúklingar sem fengu 25 mg af alóglíptíni auk 30 mg af píóglítasóni og metformíns (33,2%) höfðu náð markgildum HbA1c $\leq 7,0\%$ en þeir sem fengu 45 mg af píóglítasóni og metformín (21,3%) í 52. viku ($p < 0,001$).

Alóglíptín sem viðbótarmeðferð við metformín með insúlíni

Þegar 25 mg af alóglíptíni einu sinni á dag var bætt við insúlínmeðferð (meðalskammtur = 56,5 a.e., með metformíni eða án þess), hafði það valdið tölfræðilega marktækum bata miðað við upphafsgildi á HbA1c og fastandi blóðsykri í 26. viku samanborið við það þegar lyfleysu var bætt við (2. tafla). Einnig varð vart við lækkanir á HbA1c miðað við lyfleysu sem skiptu klínísku máli með 25 mg af alóglíptíni, hvort sem sjúklingar fengu samhliða metformínmeðferð eða ekki. Fleiri sjúklingar sem fengu 25 mg af alóglíptíni (7,8%) höfðu náð markgildum HbA1c $\leq 7,0\%$ en þeir sem fengu lyfleysu (0,8%) í 26. viku.

Tafla 2: Breyting á HbA1c (%) frá upphafsgildum með alóglíptíni 25 mg í 26. viku í rannsókn með lyfleysu samanburðarhópi (FAS, LOCF)			
Rannsókn	Meðal-upphafsgildi HbA1c (%) (SD)	Meðal-breyting frá upphafsgildum á HbA1c (%)[†] (SE)	Lyfleysu-leiðrétt breyting frá upphafsgildum á HbA1c (%)[†] (2-hliða 95% CI)
<i>Rannsóknir á viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með samanburði við lyfleysu</i>			
Alóglíptín 25 mg einu sinni á dag ásamt metformíni (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
Alogliptin 25 mg einu sinni á dag ásamt súlfónýlúrealyfi (n = 197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Alóglíptín 25 mg einu sinni á dag ásamt tíósólídínadíónlyfi ± metformín eða súlfónýlúrealyf (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
Alóglíptín 25 mg einu sinni á dag ásamt insúlíni ± metformín (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = heildargreiningarmengi (full analysis set) LOCF = síðasta athugun yfirfærð (last observation carried forward) [†] Meðalbreyting minnstu fervika leiðrétt fyrir meðferð gegn blóðsykurshækkun og upphafsgildum *p < 0.001 samanborið við lyfleysu- eða lyfleysu+blandaða meðferð			

Tafla 3: Breyting á HbA1c (%) frá upphafsgildum með alóglíptíni 25 mg í rannsókn með virkum samanburðarhópi (PPS, LOCF)			
Rannsókn	Meðal upphafsgildi HbA1c (%) (SD)	Meðalbreyting frá upphafsgildum á HbA1c (%) [†] (SE)	Meðferðarleiddrétt breyting frá upphafsgildum á HbA1c (%) [†] (1-hliða CI)
<i>Rannsóknir á viðbótarmeðferð í samsettri meðferð</i>			
Alóglíptín 25 mg einu sinni á dag ásamt metformíni borið saman við súlfónýlúrealyf + metformín			
Breyting í 52. viku (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-óendanleiki, 0,059)
Breyting í 104. viku (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-óendanleiki, -0,006)
Alóglíptín 25 mg einu sinni á dag ásamt tíasólídíndíon og metformíni samanbórið við títrað tíasólídíndíonlyf + metformín			
Breyting í 26. viku (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-óendanleiki, -0,35)
Breyting í 52. viku (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-óendanleiki, -0,28)
PPS = mengi skv. aðferðarlýsingu (per protocol set) LOCF = síðasta athugun yfirfærð *Sýnt fram á a.m.k. jafngóða eða betri meðalsvörun tölfræðilega [†] Meðalbreyting minnstu fervika leiðrétt fyrir meðferð gegn blóðsykurshækkun og upphafsgildum			

Aldraðir (≥ 65 ára)

Verkun og öryggi ráðlagðra skammta alóglíptíns og metformíns í undirhópi sjúklinga með sykursýki af gerð 2 og sem voru ≥ 65 ára voru skoðuð og töldust vera í samræmi við það sem við á um sjúklinga < 65 ára aldri.

Öryggi

Öryggi fyrir hjarta og æðakerfi

Í samantektargreiningu á upplýsingum úr 13 rannsóknum var heildartíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps sem ekki var banvænt og heilaslags sem ekki var banvænt sambærileg hjá sjúklingum sem fengu 25 mg alóglíptín, virkt samanburðarlyf eða lyfleysu.

Að auki var framsýn slembiröðuð rannsókn á öryggi fyrir hjarta og æðakerfi gerð á 5.380 sjúklingum með mikla undirliggjandi áhættu á hjarta- og æðasjúkdómum, til þess að kanna áhrif alóglíptíns samanbórið við lyfleysu (þegar því er bætt við hefðbundna meðferð) á alvarlegar aukaverkanir á hjarta og æðar sem fól í sér úmann fram að því að einhver af aukaverkunum í samsetta endapunktinum sem samanstóð af dauðsfalli af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrepis sem ekki var banvænt og heilaslagi sem ekki var banvænt hjá sjúklingum með nýlegt (15 til 90 dagar) brátt kransæðaheilkenni kom fyrst fram. Meðalaldur við upphaf rannsóknar var 61 ár, meðaltímalengd sykursýki var 9,2 ár og meðaltal HbA1c var 8,0%.

Í rannsókninni var sýnt fram á að alóglíptín jók ekki hættu á alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðar samanborið við lyfleysu [áhættuhlutfall: 0,96; einhliða 99% öryggisbil: 0-1,16]. Hjá hópnum sem fékk alóglíptín komu alvarlegar aukaverkanir á hjarta og æðar fram hjá 11,3% sjúklinga samanborið við 11,8% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

Tafla 4. Alvarlegar aukaverkanir á hjarta og æðar í rannsókn á hjarta og æðakerfi		
	Fjöldi sjúklinga (%)	
	Alóglíptín 25 mg	Lyfleysa
	N = 2.701	N = 2.679
Samsettur aðalendapunktur [Fyrsta dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, fyrsta tilvik hjartadreps sem ekki var banvænt og heilaslags sem ekki var banvænt]	305 (11,3)	316 (11,8)
Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóma *	89 (3,3)	111 (4,1)
Hjartadrep sem ekki er banvænt	187 (6,9)	173 (6,5)
Heilaslag sem ekki er banvænt	29 (1,1)	32 (1,2)
*Samtals dóu 153 (5,7%) í alóglíptín hópnum og 173 (6,5%) í lyfleysuhópnum (dauðsfall af öllum ástæðum).		

Alls fengu 703 sjúklingar alvarlega aukaverkun á hjarta og æðar skv. seinni samsetta endapunktinum (fyrsta dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, fyrsta tilvik hjartadreps sem ekki var banvænt, heilaslags sem ekki var banvænt og bráðrar hjáveituaðgerðar vegna hvikular hjartaangar). Hjá alóglíptín hópnum komu alvarleg áhrif á hjarta og æðar fram hjá 12,7% (344 sjúklingar) skv. seinni samsetta endapunktinum samanborið við 13,4% (359 sjúklingar) í lyfleysuhópnum [áhættuhlutfall: 0,95; einhliða 99% öryggisbil: 0-1,14].

Blóðsykurslækkun

Í samantektargreiningu á upplýsingum úr 12 rannsóknum var heildartíðni hvers kyns blóðsykurslækkunar lægri hjá sjúklingum sem fengu 25 mg af alóglíptíni en hjá þeim sem fengu 12,5 mg af alóglíptíni, virkum samanburðarhópi eða lyfleysuhópi (3,6%, 4,6%, 12,9% og 6,2%, í þessari röð). Meiri hluti þessara tilvika voru væg eða miðlungi mikil að styrkleika. Heildartíðni tilvika um alvarlega blóðsykurslækkun var sambærileg hjá sjúklingum sem fengu 25 mg af alóglíptíni eða 12,5 mg af alóglíptíni og lægri en tíðnin var hjá sjúklingum sem fengu virkt samanburðarlyf eða lyfleysu (0,1%, 0,1%, 0,4% og 0,4%, í þessari röð). Í framsýnu slembiröðuðu samanburðarrannsókninni á hjarta og æðasjúkdómum tilkynnti rannsakandinn að tíðni blóðsykurslækkunar væri svipuð hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (6,5%) og sjúklingum sem fengu alóglíptín (6,7%) til viðbótar við hefðbundna meðferð.

Í klínískri rannsókn á alóglíptíni sem einslyfsmeðferð var tíðni blóðsykurslækkunar svipuð og við notkun lyfleysu og lægri en lyfleysu í annarri rannsókn þegar það var gefið sem viðbótarmeðferð við súlfónýlúrealyf.

Hærrí tíðni blóðsykurslækkunar kom í ljós í þriggja lyfja meðferð með tíasólídíndíóllyfi og metformíni og í samsetningu við insúlín eins og í ljós hefur komið varðandi aðra DPP-4 hemla.

Aldraðir (≥ 65 ára) með sykursýki af gerð 2 eru taldir næmari fyrir tilvikum blóðsykurslækkunar en sjúklingar < 65 ára aldri. Í samantektargreiningu á upplýsingum úr 12 rannsóknum var heildartíðni hvers kyns blóðsykurslækkunar svipuð hjá sjúklingum ≥ 65 ára sem fengu 25 mg af alóglíptíni (3,8%) og sjúklingum < 65 ára (3,6%).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Vipdomet hjá öllum undirhópum barna við meðferð á sykursýki af gerð 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Niðurstöður úr jafngildisrannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum leiddu í ljós að Vipdomet filmuhúðaðar töflur eru jafngildar samsvarandi skömmtum af alóglíptíni og metformíni þegar þau eru gefin samhliða sem aðskildar töflur.

Þegar 100 mg af alóglíptíni einu sinni á dag og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði tvisvar á dag voru gefin heilbrigðum einstaklingum samhliða í 6 daga, hafði það engin áhrif á lyfjahvörf alóglíptíns eða metformíns sem skiptu klínísku máli.

Þegar Vipdomet var gefið með mat olli það engri breytingu á heildarútsetningu (AUC) fyrir alóglíptíni eða metformíni. Þó lækkaði meðalhámarksþéttni alóglíptíns og metformíns í blóðvökva um 13% og 28% fyrir hvort um sig þegar Vipdomet var gefið með mat. Engin breyting varð á tímanum fram að hámarksþéttni í blóðvökva (T_{max}) fyrir alóglíptín, en seinkun varð á T_{max} fyrir metformín sem nam 1,5 klst. Ekki er líklegt að þessar breytingar séu klínískt marktækar (sjá aftar).

Vipdomet á að taka tvisvar á dag vegna lyfjahvarfa metformínþáttarins. Enn fremur á að taka það með mat til að draga úr þeim aukaverkunum í meltingarfærum sem tengjast metformíni (sjá kafla 4.2).

Lyfjahvörf Vipdomet hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum og unglingum < 18 ára aldri. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.2).

Í eftirfarandi kafla er yfirlit yfir lyfjahvörf hvors efnisþáttar Vipdomet um sig (alóglíptíns/metformíns) svo sem fram kemur í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir hvort lyf um sig.

Alóglíptín

Sýnt hefur verið fram á að lyfjahvörf alóglíptíns eru svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með sykursýki af gerð 2.

Frásog

Nýting alóglíptíns er um 100%.

Gjöf með fituríkri máltíð olli engri breytingu á heildar -og hámarksútsetningu fyrir alóglíptíni. Því má gefa alóglíptín með mat eða án hans.

Eftir að heilbrigðum einstaklingum höfðu verið gefnir stakir skammtar til inntöku sem námu allt að 800 mg var frásog alóglíptíns hratt með hámarksþéttni í blóðvökva 1 til 2 klst. (miðgildi T_{max}) eftir skömmtun.

Ekki varð vart við neina uppsöfnun með klínísku vægi eftir marga skammta, hvorki hjá heilbrigðum einstaklingum né sjúklingum með sykursýki af gerð 2.

Heildar- og hámarksútsetning fyrir alóglíptíni jókst hlutfallslega eftir staka skammta sem námu frá 6,25 mg til 100 mg af alóglíptíni (meðferðarskammtabil). Frávíksstuðull milli einstaklinga á AUC fyrir alóglíptín var lágur (17%).

Dreifing

Eftir stakan skammt í bláæð með 12,5 mg af alóglíptíni handa heilbrigðum einstaklingum var dreifingarrúmmál á lokastigi 417 l sem gefur til kynna að virka efnið dreifist vel í vefi.

Alóglíptín er 20-30% bundið blóðvökvapróteinum.

Umbrot

Efnaskipti alóglíptíns eru ekki umfangsmikil; 60-70% af skammtinum skiljast út sem óbreytt virkt efni með þvagi.

Tvö minni háttar umbrotsefni fundust eftir að gefinn var til inntöku skammtur af [¹⁴C] alóglíptíni, N-demetylerað alóglíptín, M-I (< 1% af móðurefninu), og N-asetýlerað alóglíptín, M-II (< 6% af móðurefninu). M-I er virkt umbrotsefni og mjög sértækur hemill á DPP-4 svipað og alóglíptín; M-II sýnir ekki neina hömlunarvirkni gagnvart DPP-4 eða öðrum DPP-tengdum ensímum. *In vitro* upplýsingar gefa til kynna að CYP2D6 og CYP3A4 leggi sitt af mörkum til takmarkaðra efnaskipta alóglíptíns.

In vitro rannsóknir gefa til kynna að alóglíptín örvi ekki CYP1A2, CYP2B6 og CYP2C9 og hamli ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 né CYP3A4 í þeirri þéttni sem fæst með ráðlögðum 25 mg heildardagskammti af alóglíptíni. Rannsóknir *in vitro* hafa leitt í ljós að alóglíptín örvar CYP3A4 lítillega en alóglíptín hefur ekki reynst örva CYP3A4 í rannsóknum *in vivo*.

Í *in vitro* rannsóknum reyndist alóglíptín ekki sem hemill á eftirtalin nýrnaflutningsefni; OAT1, OAT3 og OCT2.

Alóglíptín fyrirfinnst einkum sem (R)-handhverfa (> 99%) og gengur í gegnum litla sem enga handhverfa umbreytingu *in vivo* í (S)-handhverfuna. (S)-handhverfan er ekki greinanleg í meðferðarskömmum.

Brotthvarf

Brotthvarf alóglíptíns átti sér stað með lokahelmingunartíma ($T_{1/2}$) sem nam að meðaltali um 21 klukkustund.

Eftir gjöf til inntöku á [¹⁴C] alóglíptínskammti voru 76% af heildargeislavirkni útskilin með þvagi og 13% fundust aftur í saur.

Meðalnýrnaúthreinsun alóglíptíns (170 ml/mín.) var meiri en áætlaður meðalgaukulsíunarhraði (um 120 ml/mín.), sem bendir til nokkurs virks nýrnaútskilnaðar.

Tímatenging

Heildarútsetning ($AUC_{(0-inf)}$) fyrir alóglíptín eftir gjöf á stökum skammti var svipuð og útsetning meðan á einu skammtabili stóð ($AUC_{(0-24)}$) eftir 6 daga á skammti einu sinni á dag. Þetta bendir til þess að lyfjahlvörf alóglíptíns eftir marga skammta séu ekki tímaháð.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Stakur 50 mg skammtur af alóglíptíni var gefinn 4 hópum sjúklinga með mismikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCl með Cockcroft-Gault formúlunni): væga (CrCl = > 50 til ≤ 80 ml/mín.), miðlungi mikla (CrCl = ≥ 30 til ≤ 50 ml/mín.), alvarlega (CrCl = < 30 ml/mín.) og nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD) í blóðskilun.

Vart varð við um 1,7-falda aukningu á AUC fyrir alóglíptín hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi. Þar sem dreifing AUC gilda fyrir alóglíptín hjá þessum sjúklingum var á sama bili og hjá samanburðareinstaklingum, er þó ekki þörf á neinni skammtaaðlögun alóglíptíns hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með miðlungi mikla eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi í blóðskilun varð vart við aukningu á almennri útsetningu fyrir alóglíptín sem var um tvö- og fjórföld fyrir hvorn hóp um sig. (Sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi fóru í nýrnaskilun strax eftir alóglíptínskömmtun. Á grundvelli meðalþéttni skiljuvökva voru um 7% virka efnisins fjarlægð í þriggja klukkustunda blóðskilunarferli). Til þess að viðhalda almennri útsetningu fyrir alóglíptín sem sé svipuð og sú sem vart varð við hjá sjúklingum með venjulega nýrnastarfsemi skal því nota minni skammta af alóglíptíni hjá sjúklingum með miðlungi mikla eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast skimunar (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Heildarútsetning fyrir alóglíptín var um 10% lægri og hámarksútsetning var um 8% lægri hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi en hjá einstaklingum í samanburðarhópi. Umfang þessarar lækkunar var ekki álitin skipta klínísku máli. Því er ekki nauðsynlegt að aðlagja skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh stig 5 til 9). Alóglíptín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh stig > 9).

Aldur, kyn, kynþáttur, líkamsþyngd

Aldur (65-81 árs), kyn, kynþáttur (hvítur, svartur, asískur) og líkamsþyngd höfðu engin áhrif sem skiptu klínísku máli á lyfjahvörf alóglíptíns. Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 4.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á lyfjahvörf alóglíptíns hjá börnum og unglingum < 18 ára aldri. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.2).

Metformín

Frásog

Eftir gjöf á skammti metformíns til inntöku næst hámarksþéttni í blóðvökva ($C_{\max}$) eftir um 2,5 klst. ($T_{\max}$). Nýting 500 mg eða 850 mg töflu af metformínhydróklóríði er um 50-60% hjá heilbrigðum einstaklingum. Eftir skammt til inntöku var það ófrásogaða brot sem fannst aftur í saur um 20-30%.

Eftir gjöf til inntöku getur frásog metformíns mettast og er ófullkomið. Gert er ráð fyrir að lyfjahvörf metformínfrásogs séu ólínuleg.

Við ráðlagða metformínskammta og skammtaáætlanir næst blóðvökvapéttni metformíns við stöðugt ástand á 24 til 48 klst. og er hún yfirleitt undir 1 µg/ml. Í klínískum samanburðarrannsóknum fóru hámarksgildi metformíns í blóðvökva ($C_{\max}$) ekki yfir 4 míkrogrömm/ml, jafnvel við hámarksskammta.

Matur hægir lítils háttar á og dregur úr frásogsmagni metformíns. Eftir gjöf til inntöku á 850 mg töflu af metformínhydróklóríði var hámarksþéttni í blóðvökva 40% lægri, AUC hafði minnkað um 25% og tíminn fram að hámarksþéttni í blóðvökva ($T_{\max}$) hafði lengst um 35 mínútur. Ekki er vitað hvort þessar niðurstöður skipta klínísku máli.

Dreifing

Prótínbinding í blóðvökva er hverfandi. Metformín fer inn í rauðu blóðkornin. Hámarkið í blóði er lægra en hámarkið í blóðvökva og kemur fram á nokkurn veginn sama tíma. Með rauðu blóðkornunum fæst sennilega aukalegt dreifingarrými. Meðaldreifingarrúmmál (V_d) var á bilinu 63 til 276 l.

Umbrot

Metformín útskilst óbreytt með þvagi. Engin umbrotsefni hafa verið greind hjá mönnum.

Brotthvarf

Nýrnaúthreinsun metformíns er > 400 ml/mín. sem gefur til kynna að brotthvarf metformíns eigi sér stað með gauksúni og pípluseytingu. Eftir skammt til inntöku er lokahelmingunartími brotthvarfs um 6,5 klst.

Þegar nýrnastarfsemi er skert minnkar nýrnaúthreinsun í hlutfalli við úthreinsun kreatínins og því er helmingunartími brotthvarfs lengri sem leiðir til hækkaðra gilda metformíns í blóðvökva.

Vipdomet

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Vegna metformínþáttarins skal ekki nota Vipdomet hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast skilunar (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki má gefa sjúklingum með skerta lifrastarfsemi Vipdomet (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Samhliðameðferð með alóglíptíni og metformíni olli ekki nýjum eiturverkunum og ekki varð vart við nein áhrif á eiturhvörf hvors efnisþáttar um sig.

Hjá rottum komu ekki fram nein meðferðartengd frábrigði á fóstur eftir samhliða gjöf þegar útsetningarmörk alóglíptíns voru um 28- til 29-faldur ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum (maximum recommended human dose, MRHD) 25 mg/dag og útsetningarmörk metformíns 2- til 2,5-faldur MRHD-skammtur 2.000 mg/dag. Samsetningin leiddi í ljós hugsanleg vansköpunaráhrif hjá nokkrum fósturum (lítið auga (microphthalmia), úteygð (small eye bulge) og klofinn gómur) við stærri skammta metformíns (útsetningarmörk um 20-faldur og 5- til 6-faldur ráðlagður hámarksskammtur alóglíptíns og metformíns hjá mönnum, í sömu röð).

Eftirfarandi upplýsingar eru niðurstöður rannsókna sem gerðar voru á hvoru um sig, alóglíptíni eða metformíni.

Alóglíptín

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturefnafræði.

Mörk óframkominna aukaverkana (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta á rottum og hundum sem vörðu hvor um sig allt að 26 og 39 vikur, leiddu í ljós útsetningarmörk sem voru hvort um sig um 147- og 227-föld útsetning manna við ráðlagðan 25 mg skammt af alóglíptíni.

Alóglíptín hafði ekki eituráhrif á erfðaeefni í hefðbundinni röð rannsókna á eiturverkunum á erfðaeefni *in vitro* og *in vivo*.

Alóglíptín hafði ekki krabbameinsvaldandi áhrif í tveggja ára rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum sem gerðar voru á rottum og músunum. Vart varð við lágmarks til vægan frumuöfvöxt í þvagblöðru karlrotta við lægsta skammt sem beitt var (27 föld útsetning manna) án þess að setja mætti skýrt NOEL (stig þar sem engri áhrifa verður vart).

Ekki varð vart við neinar aukaverkanir alóglíptíns á frjósemi, æxlunargetu eða þroska snemma á fósturvísastigi hjá rottum við almenna útsetningu sem var mun meiri en útsetning manna við ráðlagðan skammt. Þótt ekki kæmu fram áhrif á frjósemi varð vart við smávægilega, tölfræðilega aukningu á fjölda afbrigðilegra sæðisfrumna hjá karldýrum við útsetningu sem var mun meiri en útsetning fyrir menn við ráðlagðan skammt.

Alóglíptín fer yfir fylgju í rottum.

Alóglíptín var ekki vansköpunarvaldur hjá rottum eða kaninum við almenna útsetningu þegar mörk óframkominna aukaverkana (NOAEL) voru mun hærri en útsetning fyrir menn við ráðlagðan skammt. Stærri skammtar af alóglíptíni voru ekki vansköpunarvaldar en ollu eituráhrifum á móðurdýr og tengdust seinkun og/eða skorti á beinmyndun og lækkaðri líkamsþyngd fóstura.

Í þroskunar- og þroskarannsóknnum á rottum fyrir og eftir got olli útsetning sem var mun meiri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan skammt ekki skaða á fósturvísi í vexti eða áhrifum á vöxt og þroska afkvæmis. Stærri skammtar af alóglíptíni drógu úr líkamsþyngd afkvæma og höfðu nokkur áhrif á þroska sem álitin voru skipta minna máli en lág líkamsþyngdin.

Rannsóknir á mjólkandi rottum gefa til kynna að alóglíptín skiljist út í mjólk.

Ekki varð vart við nein alóglíptíntengd áhrif hjá ungum rottum eftir gjöf endurtekna skammts í 4 og 8 vikur.

Metformín

Forklínískar upplýsingar varðandi metformín benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturvekunum eftir endurtekna skammta, eiturvekunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturvekunum á æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Mannítól
Örkristallaður sellulósi
Póvídón K30
Krospóvídón Gerð A
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Hýprómellósi
Talkúm
Títantvíoxíð (E171)
Járnnoxíð, gult (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pólýklórótríflúoretýlen (PCTFE)/pólývínýlklóríð (PVC) þynnuspjöld með álþynnuloki sem þrýsta má í gegnum. Pakkningastærðir: 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 eða fjölpakkningar með 196 (2 pakkningar með 98) filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/843/001-026

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. september 2013
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. maí 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<https://www.serlyfjaskra.is>).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Írland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**ASKJA (MEÐ BLUE BOX)
(FJÖLPAKKNINGAR UNÐANSKILNAR)**

1. HEITI LYFS

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

alóglíptín/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 12,5 mg af alóglíptíni (sem bensóat) og 850 mg af metformínhýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
20 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur
112 filmuhúðaðar töflur
120 filmuhúðaðar töflur
180 filmuhúðaðar töflur
196 filmuhúðaðar töflur
200 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**INNRI ASKJA (ÁN BLUE BOX)
FJÖLPAKKNINGAR EINGÖNGU (2X98 TÖFLUR)**

1. HEITI LYFS

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

alóglíptín/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 12,5 mg af alóglíptíni (sem bensóat) og 850 mg af metformínhýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

98 filmuhúðaðar töflur

Hluti af fjölpakksningu, má ekki selja stakar.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/843/025 2x98 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA (MEÐ BLUE BOX)****FJÖLPAKKNINGAR EINGÖNGU (2X98 TÖFLUR)****1. HEITI LYFS**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

alógliptín/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 12,5 mg af alógliptíni (sem bensóat) og 850 mg af metformínhýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Fjölþakking: 196 (2 þakkingar með 98) filmuhúðum töflum.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/843/025 196 (2x98) filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Vipdomet 12,5 mg/850 mg töflur

alógliptín/metformínhýdróklóríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**ASKJA (MEÐ BLUE BOX)
(FJÖLPAKKNINGAR UNÐANSKILNAR)**

1. HEITI LYFS

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

alóglíptín/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 12,5 mg af alóglíptíni (sem bensóat) og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
20 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur
112 filmuhúðaðar töflur
120 filmuhúðaðar töflur
180 filmuhúðaðar töflur
196 filmuhúðaðar töflur
200 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**INNRI ASKJA (ÁN BLUE BOX)
FJÖLPAKKNINGAR EINGÖNGU (2X98 TÖFLUR)**

1. HEITI LYFS

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

alóglíptín/metformínhydróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 12,5 mg af alóglíptíni (sem bensóat) og 1.000 mg af metformínhydróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

98 filmuhúðaðar töflur

Hluti af fjölpakksningu, má ekki selja stakar.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/843/026 2x98 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA (MEÐ BLUE BOX)****FJÖLPAKKNINGAR EINGÖNGU (2X98 TÖFLUR)****1. HEITI LYFS**

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

alóglíptín/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 12,5 mg af alóglíptíni (sem bensóat) og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Fjölþakking: 196 (2 þakkingar af 98) filmuhúðum töflum

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/13/843/026 196 (2x98) filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning)

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg töflur

alógliptín/metformínhýdróklóríð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
alóglíptín/metformínhýdróklóríð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Vipdomet og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Vipdomet
3. Hvernig nota á Vipdomet
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Vipdomet
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Vipdomet og við hverju það er notað

Upplýsingar um Vipdomet

Vipdomet inniheldur tvö mismunandi lyf, alóglíptín og metformín, í einni töflu.

- alóglíptín tilheyrir flokki lyfja sem nefnast DPP-4 hemlar (dípeptíðylpeptíðasa-4 hemlar). Alóglíptín stuðlar að því að hækka insúlínigildi í líkamanum að máltíð lokinni og minnka sykurmagn í líkamanum.
- metformín tilheyrir flokki lyfja sem nefnast bígvaníð, en þau stuðla einnig að því að lækka blóðsykur með því að draga úr því sykurmagni sem verður til í lifur og stuðla að árangursríkari verkun insúlíns.

Báðir þessir lyfjaflokkar eru „sykursýkilyf til inntöku“.

Við hverju Vipdomet er notað

Vipdomet er notað til að lækka blóðsykursgildi hjá fullorðnum með sykursýki af gerð 2. Sykursýki af gerð 2 er einnig nefnd insúlínóháð sykursýki (non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM).

Vipdomet er notað þegar ekki næst nægileg stjórn á blóðsykri með mataræði, hreyfingu og öðrum sykursýkilyfjum svo sem metformíni einu sér, insúlíni einu sér eða metformíni ásamt píóglítasóni.

Ef þegar er verið að taka bæði alóglíptín og metformín sem stakar töflur getur Vipdomet komið í þeirra stað í einni töflu.

Áríðandi er að halda áfram að fara að þeim ráðum um mataræði og hreyfingu sem hjúkrunarfræðingur eða læknirinn hafa gefið.

2. Áður en byrjað er að nota Vipdomet

Ekki má nota Vipdomet

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir alóglíptíni, metformíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef um var að ræða alvarleg ofnæmisviðbrögð við einhverjum áþekktum lyfjum sem tekin voru til að hafa stjórn á blóðsykri. Einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða geta verið útbrot, upphleyptir rauðir dýlar á húð (ofsakláði), þroti í andliti, vörum, tungu og hálsi sem geta valdið öndunarerfiðleikum eða kyngingarörðugleikum. Önnur einkenni geta verið útbreiddur kláði og hitatilfinning, einkum í hársverði, munni, hálsi, lófum og iljum (Stevens-Johnson heilkenni).
- ef þú ert með alvarlega skerta nýrnastarfsemi
- ef þú ert með ómeðhöndlaða sykursýki, til dæmis með alvarlega blóðsykurshækkun (háan blóðsykur), ógleði, uppköst, niðurgang, hratt þyngdartap, mjólkursýrublóðsýringu (sjá „Hætta á mjólkursýrublóðsýringu“ hér á eftir) eða ketónblóðsýringu. Ketónblóðsýring er ástand þar sem efni sem kallast ketón safnast fyrir í blóði og geta leitt til fordás af völdum sykursýki. Einkennin eru m.a. magaverkur, hröð og djúp öndun, syfja eða óvenjuleg ávaxtalykt af andardrætti
- ef til staðar er svæsin sýking eða alvarlegur vökvaskortur (ef mikill vökvi hefur tapast úr líkamanum)
- ef um er að ræða nýlegt hjartaáfall eða alvarlegar blóðrásartruflanir að meðtöldu losti
- ef um alvarlega öndunarörðugleika er að ræða
- ef lifrarsjúkdómur er til staðar
- ef neysla áfengis er óhófleg (annaðhvort á hverjum degi eða í miklu magni öðru hverju)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Vipdomet er notað:

- ef um er að ræða sykursýki af gerð 1 (líkaminn myndar ekki insúlín)
- ef verið er að taka Vipdomet með insúlíni eða tíasólídíndíonlyfi. Verið getur að lækinn vilji minnka insúlínskammtinn eða skammtinn af tíasólídíndíonlyfinu þegar lyfin eru tekin með Vipdomet til þess að koma í veg fyrir of lágan blóðsykur (blóðsykurslækkun).
- ef tekið er annað lyf við sykursýki sem inniheldur lyf af flokki „súlfónýlúrea“ á ekki að byrja að taka Vipdomet.
- ef brissjúkdómur er til staðar eða hefur verið til staðar.
- ef einkenni sem benda til lifrarskaða koma fram meðan á meðferð með Vipdomet stendur.

Hafðu samband við lækinn ef blöðrur koma fram á húð, því það getur verið merki um ástand sem kallast bólublöðrusóttarlíki. Lækinn gæti sagt þér að hætta að taka alóglíptín.

Hætta á mjólkursýrublóðsýringu

Vipdomet getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir, en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring, einkum ef nýrun starfa ekki eðlilega. Hættan á að fá mjólkursýrublóðsýringu eykst einnig þegar um er að ræða ómeðhöndlaða sykursýki, alvarlegar sýkingar, langvarandi föstu eða neyslu áfengis, vökvaskort (sjá nánari upplýsingar hér á eftir), lifrarsjúkdóma og hvers kyns heilsufarsvandamál þar sem hluti líkamans verður fyrir súrefnisskort (svo sem við bráðan alvarlegan hjartasjúkdóm).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu leita ráða hjá læknum.

Hættu að taka Vipdomet í stuttan tíma ef þú ert með sjúkdóm sem tengja má við vökvaskort (verulegt tap á líkamsvökvum) svo sem svæsin uppköst, niðurgangur, hiti, mikil útsetning fyrir hita eða ef þú drekkur minni vökva en venjulega. Leitaðu ráða hjá læknum.

Hættu að taka Vipdomet og hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef þú færð einhver einkenni mjólkursýrublóðsýringar, þar sem þetta ástand getur leitt til dás.

Mjólkursýrublóðsýring er neyðarástand sem verður að meðhöndla á sjúkrahúsi. Ef grunur leikur á mjólkursýrublóðsýringu, skal leita hjálpar hjá lækni eða á sjúkrahúsi.

Einkenni mjólkursýrublóðsýringar eru m.a.:

- uppköst
- magaverkur (kviðverkur)
- sinadráttur
- almenn vanlíðunartilfinning og mikil þreyta
- öndunarerfiðleikar
- lækkaður líkamshiti og hjartsláttur.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn til að fá frekari leiðbeiningar ef:

- Þú ert með þekktan arfgengan sjúkdóm sem hefur áhrif á hvatbera (orkuframleiðandi þættir í frumum) eins og MELAS heilkenni (hvatberaheilakvilli ásamt mjólkursýrublóðsýringu og köstum sem líkjast heilablóðfalli) eða MIDD (sykursýki ásamt heyrnarleysi sem erfist frá móður).
- Þú færð einhver af þessum einkennum eftir að þú byrjar að nota metformín: flog, skerta vitræna getu, erfiðleika við líkamshreyfingar, einkenni sem benda til taugaskemmda (t.d. verk eða dofa), mígreni og heyrnarleysi.

Ef þú þarft að fara í stóra skurðaðgerð verðurðu að hætta að taka Vipdomet meðan hún fer fram og í einhvern tíma eftir aðgerðina. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Vipdomet.

Meðan á meðferð með Vipdomet stendur mun læknirinn athuga nýrnastarfsemina a.m.k. einu sinni á ári eða oftar ef þú ert í hópi aldraðra og/eða ef nýrnastarfsemi þín fer versnandi.

Börn og unglingar

Vipdomet er ekki ætlað börnum og unglingum undir 18 ára aldri vegna skorts á upplýsingum um þessa sjúklinga.

Notkun annarra lyfja samhliða Vipdomet

Ef þú þarft að fá inndælingu með skuggaefni sem inniheldur jöð í blóðrásina, til dæmis í tengslum við röntgenmyndatöku eða skönnun, verðurðu að hætta að taka Vipdomet fyrir inndælinguna eða þegar hún er framkvæmd. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Vipdomet.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Hugsanlega er þörf á fleiri rannsóknum á blóðsykri og nýrnastarfsemi, eða læknirinn gæti þurft að breyta skammtinum af Vipdomet. Það er sérstaklega mikilvægt að nefna eftirfarandi:

- hýdrókortísón og prednisólón (barksterar) til meðferðar við bólgusjúkdómum svo sem astma og liðagigt
- címetídín til meðferðar við magakvillum
- berkjuvíkkandi lyf (beta-2 örvar) sem eru notuð til meðferðar við astma
- lyf sem auka þvagmyndun (þvagræsilyf)
- lyf notuð til meðferðar við verkjum og bólgum (bólgueyðandi verkjalyf og COX-2-hemlar, svo sem íbúprófen og celecoxíb)
- ákveðin lyf til meðferðar við háum blóðþrýstingi (ACE-hemlar og angíótensín II-viðtakablokkar)
- lyf sem innihalda alkóhól.

Notkun Vipdomet með áfengi

Forðast skal óhóflega neyslu áfengis meðan Vipdomet er tekið þar sem það getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Ekki á að nota Vipdomet á meðgöngu.

Vipdomet er ekki ráðlagt meðan á brjóstagjöf stendur þar sem metformín berst í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Ekki er vitað til þess að Vipdomet hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef Vipdomet er tekið í samsetningu með lyfjum sem nefnast píóglítasón eða insúlín getur það leitt til of lágs blóðsykurs (blóðsykursfall) sem getur haft áhrif á getu til að aka og stjórna vélum.

3. Hvernig nota á Vipdomet

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Lækinn segir nákvæmlega til um hve mikið Vipdomet þarf að taka. Magn Vipdomet fer eftir ástandinu og þeim skömmtum sem verið er að taka af metformíni einu sér, metformíni ásamt píóglítasóni, insúlíni og/eða aðskildum töflum af alóglíptíni og metformíni.

Ráðlagður skammtur er ein tafla tvisvar á dag. Lækinn gæti ávísað minni skammti ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi, en hann gæti þurft að gefa hann sem aðskildan skammt af alóglíptíntöflum og metformíntöflum.

Gleypið töfluna/töflurnar í heilu lagi með vatni. Taka á lyfið með mat til að draga úr líkum á meltingartruflunum.

Ef tekinn er stærri skammtur af Vipdomet en mælt er fyrir um

Ef teknar eru fleiri töflur en mælt er fyrir um eða ef einhver annar eða barn tekur lyfið, skal hafa samband við eða fara á næstu slysadeild tafarlaust. Hafa skal þennan fylgiseðil eða eitthvað af töflum meðferðis svo lækinn viti nákvæmlega hvað tekið hefur verið.

Ef gleymist að taka Vipdomet

Ef skammtur gleymist á að taka hann um leið og munað er eftir. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Vipdomet

Ekki á að hætta að nota Vipdomet án þess að ráðfæra sig fyrst við lækinn. Blóðsykursgildi geta hækkað þegar hætt er að nota Vipdomet.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

HÆTTIÐ að taka Vipdomet og hafið samband við lækni eða næsta sjúkrahús án tafar ef þú tekur eftir einhverjum einkennum um eftirfarandi **alvarlegu aukaverkana:**

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000):

- **Mjólkursýrublóðsýring** (mjólkursýra safnast fyrir í blóðinu) er mjög alvarleg aukaverkun sem getur leitt til dás. Sjá upplýsingar um einkenni í kaflanum „Varnaðarorð og varúðarreglur“.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- **Ofnæmisviðbrögð**. Einkennin geta verið: útbrot, ofsakláði, erfiðleikar við að kyngja eða anda, þroti í vörum, andliti, hálsi eða tungu og svimatilfinning.
- **Svæsin ofnæmisviðbrögð**: skemmdir í húð eða blettir sem geta þróast yfir í sár umkringd fölleitum eða rauðum hringjum, blöðrumyndun og/eða flögnun húðar hugsanlega með einkennum eins og kláða, hita, almennri vanlíðan, liðverkjum, sjóntruflunum, sviða, verkjum eða kláða í augum og særindum í munni (Stevens-Johnson heilkenni og regnbogaröða).
- **Svæsin og þrálátur verkur** í kviðarholi (magasvæði) sem gæti leitt aftur í bakið, auk flökurleika og uppkasta, þar sem það gæti verið merki um brisbólgu (pancreatitis).

Einnig á að **ræða það við lækinn** ef eftirfarandi aukaverkanir koma fram:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10):

- Kviðverkur
- Niðurgangur
- Lystarleysi
- Ógleði
- Uppköst.

Algengar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10):

- **Einkenni um lágan blóðsykur** (blóðsykurslækkun) geta komið fram þegar Vipdomet er tekið ásamt insúlíni eða súlfónýlúrealyfjum (t.d. glípísíði, tolbutamíði, glíbenklamíði). **Meðal einkenna geta verið**: skjálfti, svitamyndun, kvíði, þokusýn, náladofi í vörum, fölvi, geðsveiflur eða rugltilfinning. Blóðsykur getur farið undir eðlileg mörk, en getur hækkað aftur með því að neyta sykurs. Ráðlegt er að hafa tiltæka sykurmola, sælgæti, kex eða sætan ávaxtasafa.
- Kvefeinkenni svo sem særindi í hálsi, stúfla í nefi, þreyta, hiti, hrollur, þurr hósti
- Útbrot
- Kláði á húð með eða án ofsakláða
- Höfuðverkur
- Meltingartruflanir, brjóstsviði
- Uppköst og/eða niðurgangur
- Málmbragð
- Lækkuð eða lág gildi B₁₂-vítamíns í blóði (einkenni geta verið mjög mikil þreyta, aum og rauð tunga (tungubólga), náladofi eða föl eða gulleit húð). Læknirinn mun hugsanlega skipuleggja ákveðnar rannsóknir til að finna orsök einkennanna því sum þeirra geta einnig verið af völdum sykursýkinnar eða vegna annarra ótengdra heilsufarskvilla.

Koma örsjaldan fyrir:

- Lifrarkvillar (lifrarbólga eða óeðlileg lifrarstarfsemi).
- Hörundsroði (roði á húð).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Lifrarkvillar svo sem ógleði eða uppköst, magaverkur, óvanaleg eða óútskýrð þreyta, lystarleysi, dökkleitt þvag eða gula í húð eða augnhvítu
- Bólga í bandvef nýrna (millivefsbólga nýra)

- Blöðrur á húð (bólublöðrusóttarlíki)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Vipdomet

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnuspjaldinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Vipdomet inniheldur

- **Virku innihaldsefnin** eru alógliptín og metformínhýdróklóríð.
Hver 12,5 mg/850 mg filmuhúðuð tafla inniheldur alógliptínbensóat sem jafngildir 12,5 mg af alógliptíni og 850 mg af metformínhýdróklóríði.
Hver 12,5 mg/1.000 mg filmuhúðuð tafla inniheldur alógliptínbensóat sem jafngildir 12,5 mg af alógliptíni og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.
- **Önnur innihaldsefni** eru mannítól, örkristallaður sellulósi, póvídón K30, krosþóvídón Gerð A, magnesíumsterat, hýprómellósi, talkúm, títantvíoxíð (E171), og gult járnóxíð (E172).

Lýsing á útliti Vipdomet og pakkningastærðir

- Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru ljósgular, ílangar (um 21,0 mm langar og 10,1 mm breiðar), tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með „12.5/850“ ígreypu á annarri hliðinni og „322M“ ígreypu á hinn hliðinni.
- Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru fölgular, ílangar (um 22,3 mm langar og 10,7 mm breiðar), tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með „12.5/1000“ ígreypu á annarri hliðinni og „322M“ ígreypu á hinn hliðinni.

Vipdomet er fáanlegt í þynnupakkningum sem innihalda 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 töflur og í fjölpakkningum með 2 pökkum sem hvor um sig inniheldur 98 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Írlandi

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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 ΕΛΛΑΣ 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

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<https://www.serlyfjaskra.is>).