

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vipdomet 12,5 mg / 850 mg plėvele dengtos tabletės
Vipdomet 12,5 mg / 1 000 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vipdomet 12,5 mg / 850 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra alogliptino benzoato, atitinkančio 12,5 mg alogliptino, ir 850 mg metformino hidrochlorido.

Vipdomet 12,5 mg / 1 000 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra alogliptino benzoato, atitinkančio 12,5 mg alogliptino, ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Vipdomet 12,5 mg / 850 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai geltonos, pailgos (apytiksliai 21,0 mm ilgio ir 10,1 mm pločio), abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas užrašas „12.5/850“, o kitoje – „322M“.

Vipdomet 12,5 mg / 1 000 mg plėvele dengtos tabletės

Blyškiai geltonos, pailgos (apytiksliai 22,3 mm ilgio ir 10,7 mm pločio), abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas užrašas „12.5/1000“, o kitoje – „322M“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vipdomet skirtas suaugusiems (18 metų amžiaus ir vyresniems) pacientams, sergantiems II tipo cukriniu diabetu:

- kaip priedas kartu su dieta ir fiziniais pratimais suaugusiųjų pacientų glikemijos kontrolei gerinti, kai vien tik didžiausia toleruojama metformino dozė arba alogliptino ir metformino derinys glikemiją kontroliuoja nepakankamai.
- kartu su pioglitazonu (t. y. gydant trijų preparatų deriniu) kaip priedas kartu su dieta ir fiziniais pratimais suaugusiųjų pacientų glikemijos kontrolei gerinti, kai maksimali toleruojama metformino ir pioglitazono dozė glikemiją kontroliuoja nepakankamai.
- kartu su insulinu (t. y. gydant trijų preparatų deriniu) kaip priedas kartu su dieta ir fiziniais pratimais pacientų glikemijos kontrolei gerinti, kai vien tik stabili insulino dozė ir metforminas glikemiją kontroliuoja nepakankamai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Jei reikia skirti skirtingas vaisto dozes, galima rinktis 12,5 mg/850 mg ir 12,5 mg/1 000 mg stiprumo Vipdomet plėvele dengtas tabletes.

Suaugusieji pacientai (≥ 18 metų) kurių inkstų funkcija normali (glomerulų filtracijos greitis (GFG) ≥ 90 ml/min.)

Dozė turi būti parenkama individualiai, atsižvelgiant į esamą paciento gydymą.

Pacientams, kuriems maksimali toleruojama metformino hidrochlorido dozė glikemiją kontroliuoja nepakankamai, rekomenduojama dozė yra viena 12,5 mg/850 mg arba 12,5 mg/1 000 mg tabletė du kartus per parą, atitinkanti 25 mg alogliptino ir 1 700 mg arba 2 000 mg metformino hidrochlorido per parą, atsižvelgiant į jau vartojamą metformino hidrochlorido dozę.

Pacientams, kuriems gydymas dviem vaistiniais preparatais – maksimalia toleruojama metformino doze ir pioglitazono doze – glikemiją kontroliuoja nepakankamai, turi būti paliekama ta pati pioglitazono dozė ir kartu skiriamas Vipdomet; alogliptino dozė turi būti 12,5 mg du kartus per parą (t. y. 25 mg bendra paros dozė), o metformino hidrochlorido dozė turi būti panaši (850 mg arba 1 000 mg du kartus per parą) į jau vartojamą dozę.

Jei alogliptinas vartojamas kartu su metforminu ir tiazolidinedionu, reikia būti atsargiems, nes gydant šiais trimis preparatais buvo stebėta padidėjusi hipoglikemijos rizika (žr. 4.4 skyrių). Esant hipoglikemijai, gali tekti sumažinti tiazolidinediono arba metformino dozę.

Pacientams, pereinantiems nuo atskirų alogliptino ir metformino tablečių vartojimo (kaip gydymo dviejų preparatų deriniu ar kaip dalies gydymo trijų preparatų deriniu su insulinu), reikia skirti anksčiau vartotą alogliptino ir metformino paros dozę; individuali alogliptino dozė turi būti padalyta į dvi dalis, nes bus vartojama du kartus per parą, tuo tarpu metformino dozė turi likti ta pati.

Pacientams, kuriems kombinuotasis gydymas dviem vaistiniais preparatais – insulinu ir maksimalia toleruojama metformino doze – glikemiją kontroliuoja nepakankamai, Vipdomet dozė turi būti 12,5 mg alogliptino du kartus per parą (25 mg bendra paros dozė), o metformino hidrochlorido dozė turi būti panaši į jau vartojamą dozę.

Siekiant sumažinti hipoglikemijos riziką, gali tekti skirti mažesnę insulino dozę.

Didžiausia paros dozė

Didžiausios rekomenduojamos 25 mg alogliptino dozės per parą viršyti negalima.

Specialios pacientų grupės

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Dėl amžiaus dozės koreguoti nereikia. Tačiau vyresnio amžiaus pacientų gydymas skiriant alogliptino dozes turi būti konservatyvus, nes šios pacientų grupės inkstų funkcija gali būti susilpnėjusi.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Prieš pradėdant gydymą vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra metformino, ir po to mažiausiai kasmet reikia vertinti GFG. Pacientams, kuriems yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo tolesnio progresavimo rizika, ir senyviems žmonėms inkstų funkciją reikia vertinti dažniau, pvz., kas 3-6 mėnesius.

Pageidautina didžiausią metformino paros dozę reikia dalyti į 2-3 paros dozes. Prieš svarstant galimybę pradėti gydymą metforminu pacientams, kurių GFG < 60 ml/min., reikia peržiūrėti veiksnius, kurie gali didinti pieno rūgšties acidozės riziką (žr. 4.4 skyrių).

Jei nėra tinkamo Vipdomet stiprumo, vietoj fiksuotų dozių derinio reikia vartoti atskirus vieną veikliąją medžiagą turinčius komponentus

GFG ml/min.	Metforminas	Alogliptino*
60-89	Didžiausia paros dozė yra 3 000 mg. Dėl silpnėjančios inkstų funkcijos galima apsvarstyti galimybę mažinti dozę.	Dozės koreguoti nereikia Maksimali paros dozė siekia 25 mg
45-59	Didžiausia paros dozė yra 2 000 mg. Pradinė dozė yra ne daugiau kaip pusė didžiausios dozės.	Maksimali paros dozė siekia 12,5 mg
30-44	Didžiausia paros dozė yra 1 000 mg. Pradinė dozė yra ne daugiau kaip pusė didžiausios dozės.	Maksimali paros dozė siekia 12,5 mg
< 30	Metformino vartoti negalima	Maksimali paros dozė siekia 6,25 mg

*Alogliptino dozės koregavimo nuorodos remiasi farmakokinetikos tyrimu, kuriame inkstų funkcija vertinta pagal kreatinino klirenso koncentraciją (KrKl), apskaičiuotą pagal Cockcroft-Gault lygtį.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, Vipdomet vartoti negalima (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Vipdomet saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Vipdomet reikia vartoti du kartus per parą dėl jo sudėtyje esančio metformino farmakokinetikos ypatumų. Jį taip pat reikia vartoti valgio metu, kad sumažėtų su metformino vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų virškinimo traktui. Tabletes reikia praryti visą užgeriant vandeniu.

Prisiminęs užmirštą dozę, pacientas turi ją išgerti iš karto, tačiau negalima gerti dviejų dozių tuo pačiu metu. Tokiu atveju pamirštąją dozę reikia praleisti.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba anksčiau buvusi sunki padidėjusio jautrumo reakcija į bet kurį dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitorių, įskaitant anafilaksinę reakciją, anafilaksinį šoką ir angioneurozinę edemą (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)
- Bet kokio tipo ūminė metabolinė acidozė (pvz., pieno rūgšties acidozė, diabetinė ketoacidozė)
- Diabetinė prekoma
- Sunkus inkstų nepakankamumas (GFG < 30 ml/min.)
- Ūminė būklė, kai gali būti sutrikdoma inkstų funkcija, pavyzdžiui:
 - dehidratacija;
 - sunki infekcija;
 - šokas.
- Ūminė arba lėtinė liga, kurios metu gali pasireikšti audinių hipoksija (žr. 4.4 skyrių), pavyzdžiui:
 - širdies arba kvėpavimo nepakankamumas;
 - neseniai patirtas miokardo infarktas;

- šokas.
- Kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių)
- Ūminė alkoholinė intoksikacija, alkoholizmas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji

Vipdomet negalima vartoti pacientams, sergantiems I tipo cukriniu diabetu. Vipdomet nėra insulino pakaitalas pacientams, kuriems reikalingas gydymas insulinu.

Pieno rūgšties acidozė

Pieno rūgšties acidozės, labai reta, bet sunki metabolinė komplikacija, dažniausiai pasireiškia esant ūminiam inkstų funkcijos susilpnėjimui, širdies ir plaučių ligai arba sepsiui. Esant ūminiam inkstų funkcijos susilpnėjimui, metforminas kaupiasi ir didina pieno rūgšties acidozės riziką.

Esant dehidratacijai (sunkiam viduriavimui ar vėmimui, karščiavimui ar sumažėjusiam skysčių vartojimui), reikia laikinai nutraukti Vipdomet vartojimą ir rekomenduojama kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą.

Vaistinius preparatus, kurie gali sukelti ūminį inkstų funkcijos sutrikimą (pvz., antihipertenzinius vaistinius preparatus, diuretikus ir nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU)), metforminu gydomiems pacientams reikia skirti atsargiai. Kiti pieno rūgšties acidozės rizikos veiksniai yra piktnaudžiavimas alkoholiu, kepenų nepakankamumas, nepakankamai kontroliuojamas diabetas, ketonemija, ilgalaikis badavimas ir su hipoksija susijusios būklės, taip pat vaistinių preparatų, kurie gali sukelti pieno rūgšties acidozę, vartojimas kartu (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Pacientus ir (arba) globėjus reikia informuoti apie pieno rūgšties acidozės riziką. Pieno rūgšties acidozei būdingas acidozinis dusulys, pilvo skausmas, raumenų mėšlungis, astenija ir hipotermija, po kurių ištinka koma. Įtarus simptomus, pacientas turi nutraukti Vipdomet vartojimą ir nedelsdamas kreiptis pagalbos į medikus. Diagnostiniai laboratorinių tyrimų duomenys yra sumažėjęs kraujo pH (< 7,35), padidėjusi laktatų koncentracija plazmoje (> 5 mmol/l) ir padidėjęs anijoninis tarpas bei laktatų / piruvatų santykis.

Pacientai, kuriems diagnozuotos arba įtariamos mitochondrinės ligos

Pacientams, kuriems diagnozuotos mitochondrinės ligos, pvz., mitochondrinės encefalopatijos su pieno rūgšties acidoze ir į insultą panašiais epizodais (angl. *Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes*, MELAS) sindromas ir iš motinos paveldėtas diabetas bei kurtumas (angl. *Maternal inherited diabetes and deafness*, MIDD), metformino vartoti nerekomenduojama dėl pieno rūgšties acidozės paūmėjimo ir neurologinių komplikacijų, dėl kurių gali pasunkėti liga, rizikos.

Jei pavartojus metformino atsiranda požymių ir simptomų, būdingų MELAS sindromui arba MIDD, reikia nedelsiant nutraukti gydymą metforminu ir greitai atlikti diagnostinį įvertinimą.

Jodo turinčių kontrastinių medžiagų skyrimas

Jodo turinčių kontrastinių medžiagų suleidus į kraujagysles, gali pasireikšti kontrastinių medžiagų sukeliama nefropatija, dėl to gali kauptis metforminas ir padidėti pieno rūgšties acidozės rizika. Prieš vizualizacijos procedūrą arba jos metu Vipdomet vartojimą reikia nutraukti. Vėl vartoti galima tik praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po procedūros ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Inkstų funkcija

Prieš pradėdant gydymą ir paskui reguliariai reikia vertinti GFG (žr. 4.2 skyrių). Metformino negalima vartoti pacientams, kurių GFG < 30 ml/min., jo vartojimą reikia laikinai nutraukti, esant būklėms, kurios sutrikdo inkstų funkciją (žr. 4.3 skyrių).

Inkstų funkcijos susilpnėjimas senyviems pacientams yra dažnas ir besimptomis reiškiny. Esant situacijoms, kai gali sutrikti inkstų veikla, pavyzdžiui, pradėjus vartoti vaistus nuo hipertenzijos, diuretikus ar nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU), reikia laikytis ypatingo atsargumo.

Operacijos

Kadangi Vipdomet sudėtyje yra metformino hidrochlorido, operacijos metu taikant bendrąją, spinalinę arba epidurinę nejautrą, metformino vartojimą reikia nutraukti. Gydymą galima atnaujinti praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po operacijos arba po maitinimo per burną atnaujinimo ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Alogliptino poveikis pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (daugiau nei 9 pagal *Child-Pugh* skalę), nebuvo tirtas, todėl šio vaistinio preparato tokiems pacientams vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Vartojimas su kitais hiperglikemiją mažinančiais vaistiniais preparatais ir hipoglikemija

Yra žinoma, kad insulinas sukelia hipoglikemiją. Todėl insulino dozę gali tekti sumažinti, kad sumažėtų hipoglikemijos rizika, kai šis vaistinis preparatas vartojamas kartu su Vipdomet (žr. 4.2 skyrių).

Dėl hipoglikemijos rizikos, padidėjusios vartojant kartu su pioglitazonu, pioglitazono dozę gali tekti sumažinti, kad sumažėtų hipoglikemijos rizika, kai šis vaistinis preparatas vartojamas kartu su Vipdomet (žr. 4.2 skyrių).

Deriniai nebuvo tirti.

Vipdomet turi būti nevartojamas kartu su sulfanilslapalu, nes šio derinio saugumas ir veiksmingumas nėra iki galo nustatytas.

Pacientams, kuriems anksčiau buvo kontroliuojamas II tipo cukrinis diabetas, klinikinės būklės pasikeitimas

Kadangi Vipdomet sudėtyje yra metformino, bet kurį pacientą, kuriam anksčiau vartojant Vipdomet II tipo cukrinis diabetas buvo kontroliuojamas gerai, tačiau kuriam atsirado laboratorinių tyrimų pokyčių ar klinikinių ligos simptomų (ypač, kai liga neiški), reikia skubiai ištirti dėl ketoacidozės arba pieno rūgšties acidozės. Tokiu tyrimu būtina nustatyti elektrolitų ir ketonų kiekius serume, gliukozės kiekį kraujyje ir, jei reikia, kraujo pH, pieno rūgšties, piruvato ir metformino koncentracijas. Jei pasireiškia bet kurios formos acidozė, Vipdomet vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir imtis kitų atitinkamų koreguojamųjų priemonių.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Pateikus vaistinį preparatą į rinką, gauta spontaninių pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas vartojant alogliptiną, įskaitant anafilaksines reakcijas, angioneurozinę edemą ir eksfoliacines odos būkles, tokias kaip *Stevens-Johnson* sindromas ir daugiaformė eritema, stebėtas pavartojus DPP-4 inhibitorius. Atliekant klinikinius alogliptino tyrimus, anafilaksinių reakcijų atvejai buvo reti.

Ūminis pankreatitas

DPP-4 inhibitorių vartojimas buvo susijęs su ūminio pankreatito išsivystymo rizika. 13-os tyrimų duomenų bendroji analizė parodė pacientų, vartojusių 25 mg alogliptino, 12,5 mg alogliptino, aktyvios kontrolės preparatą arba placebą, bendrą pankreatito atvejų dažnį, kuris atitinkamai buvo 2, 1, 1 arba 0 atvejų 1 000 pacientų metų. Poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai tyrime pacientams, gydytiems alogliptinu ar placebu, pranešimų apie pankreatitą dažnis buvo atitinkamai 3 ar 2 atvejai 1 000 pacientų per metus. Pateikus vaistinių preparatų į rinką, gauta spontaninių pranešimų apie nepageidaujamą reakciją – ūminį pankreatitą. Pacientai turi būti informuoti, kad nuolatinis ir stiprus pilvo skausmas, kuris gali plisti į nugarą, yra būdingas ūminio pankreatito simptomas. Jei yra įtariamas pankreatitas, Vipdomet vartojimas turi būti nutrauktas; jei ūminis pankreatitas yra patvirtinamas, gydymo Vipdomet atnaujinti negalima. Gydant pacientus, kurie anksčiau sirgo pankreatitu, reikia būti atsargiems.

Poveikis kepenims

Pateikus vaistinių preparatų į rinką, gauta pranešimų apie kepenų funkcijos sutrikimus, įskaitant kepenų nepakankamumą. Priežastinis ryšys nebuvo nustatytas. Pacientus reikia atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia galimi kepenų veiklos sutrikimai. Jei pasireiškia simptomai, leidžiantys įtarti kepenų pažeidimą, būtina nedelsiant atlikti tokių pacientų kepenų funkcijos tyrimą. Aptikus sutrikimą, tačiau nenustačius alternatyvios jo priežasties, reikia apsvarstyti gydymo alogliptinu nutraukimą.

Buliozinis (pūslinis) pemfigoidas

Po pateikimo į rinką, gauta pranešimų apie buliozinį (pūslinį) pemfigoidą, pasireiškusių DPP-4 inhibitorių, įskaitant alogliptiną, vartojantiems pacientams. Jeigu įtariamas buliozinis (pūslinis) pemfigoidas, alogliptino vartojimą reikia nutraukti.

Vitamino B₁₂ trūkumas

Metforminas gali sumažinti vitamino B₁₂ koncentraciją serume. Mažos vitamino B₁₂ koncentracijos rizika didėja didinant metformino dozę, gydymo trukmę ir (arba) pacientams, turintiems rizikos veiksnių, sukeliančių vitamino B₁₂ trūkumą. Įtariant vitamino B₁₂ trūkumą (pvz., dėl anemijos ar neuropatijos), būtina stebėti vitamino B₁₂ koncentraciją serume. Pacientams, turintiems vitamino B₁₂ trūkumo rizikos veiksnių, gali prireikti periodiškai tikrinti vitamino B₁₂ koncentraciją. Gydymą metforminu reikia tęsti, kol jis toleruojamas ir nekontraindikuotinas, imantis atitinkamo vitamino B₁₂ trūkumo koreguojamojo gydymo, vadovaujantis galiojančiomis klinikinėmis gairėmis.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sveikiems asmenims skiriant kartu 100 mg alogliptino vieną kartą per parą ir 1 000 mg metformino hidrochlorido du kartus per parą 6 dienų laikotarpiu, kliniškai svarbaus poveikio alogliptino arba metformino farmakokinetikai nepastebėta.

Specifinių Vipdomet ir kitų vaistinių preparatų sąveikos farmakokinetikos tyrimų neatlikta. Toliau nurodytos atskirų Vipdomet komponentų (alogliptino / metformino) sąveikos, aprašytos atitinkamose jų preparato charakteristikų santraukose.

Sąveika su metforminu

Kartu vartoti nerekomenduojama

Alkoholis

Intoksikacija alkoholiu yra susijusi su padidėjusia pieno rūgšties acidozės rizika, ypač badavimo, prastos mitybos ar kepenų funkcijos sutrikimo atvejais.

Jodo turinčios kontrastinės medžiagos

Prieš vizualizacijos procedūrą arba jos metu Vipdomet vartojimą reikia nutraukti. Vėl vartoti galima tik praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po procedūros ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Katijoniniai vaistiniai preparatai

Katijoniniai preparatai, išskiriami sekrecijos į inkstų kanalėlius būdu (pvz., cimetidinas), gali sąveikauti su metforminu, konkuruodami dėl bendros pernašos sistemos, funkcionuojančios inkstų kanalėliuose. Su septyniais sveikais savanoriais atliktas tyrimas parodė, kad cimetidinas (400 mg du kartus per parą) padidino metformino sisteminę ekspoziciją (plotas po kreive, angl. *area under the curve*, AUC) 50 %, o $C_{maks.}$ – 81 %. Todėl kartu vartojant katijoninius vaistinius preparatus, kurie šalinami sekrecijos į inkstų kanalėlius būdu, reikia atsižvelgti į nuodugnius glikemijos kontrolės tyrimus, dozės parinkimą pagal rekomenduojamą dozavimą ir cukrinio diabeto gydymo pokyčius.

Deriniai, kuriuos vartojant reikia imtis atsargumo priemonių

Kai kurie vaistiniai preparatai gali neigiamai veikti inkstų funkciją ir gali didinti pieno rūgšties acidozės riziką, pvz., NVNU, įskaitant selektyviuosius ciklooksigenazės (COX) II inhibitorius, angiotenzino konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai, angiotenzino II receptorių blokatoriai ir diuretikai, ypač kilpiniai diuretikai. Pradedant vartoti arba vartojant tokius vaistinius preparatus kartu su metforminu, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją.

Vaistiniai preparatai, kurie didina gliukozės kiekį kraujyje

Glikokortikoidai (sisteminio ir lokalaus vartojimo), beta2 adrenoreceptorių agonistai ir diuretikai (taip pat žr. 4.4 skyrių) didina gliukozės kiekį kraujyje. Apie tai reikia informuoti pacientą ir dažniau, ypač pradedant vartoti tokius vaistinius preparatus, atlikti gliukozės kiekio kraujyje tyrimus. Jei būtina, gydymo kartu su kitu vaistiniu preparatu metu bei jį baigus reikia koreguoti Vipdomet dozę.

AKF inhibitoriai

AKF inhibitoriai gali sumažinti gliukozės kiekį kraujyje. Jei būtina, gydymo kartu su kitu vaistiniu preparatu metu bei jį baigus reikia koreguoti Vipdomet dozę.

Kitų vaistinių preparatų poveikis alogliptinui

Alogliptinas visų pirma išsiskiria su šlapimu nepakitęs, o citochromo (CYP) P450 fermentinė sistema jo metabolizmui nereikšminga (žr. 5.2 skyrių). Taigi sąveika su CYP inhibitoriais nėra tikėtina ir nebuvo stebėta.

Klinikinių sąveikos tyrimų duomenys taip pat rodo, kad nėra kliniškai svarbių gemfibrozilio (CYP2C8/9 inhibitoriaus), flukonazolo (CYP2C9 inhibitoriaus), ketokonazolo (CYP3A4 inhibitoriaus), ciklosporino (P glikoproteino inhibitoriaus), voglibozės (alfa gliukozidazės inhibitoriaus), digoksino, metformino, cimetidino, pioglitazono ar atorvastatino poveikių alogliptino farmakokinetikai.

Alogliptino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

In vitro tyrimai rodo, kad alogliptinas neslopina ir neskatina CYP 450 izoformų esant koncentracijai, susidariusiai vartojant rekomenduojamą 25 mg alogliptino dozę (žr. 5.2 skyrių). Taigi sąveika su CYP 450 izoformų substratais nėra tikėtina ir nebuvo stebėta. *In vitro* tyrimai parodė, kad alogliptinas nėra su veikliosios medžiagos dispozicija inkstuose susijusių pagrindinių nešiklių – organinių anijonų nešiklio 1, organinių anijonų nešiklio 3 arba organinių katijonų nešiklio 2 (OCT2) – nei substratas, nei inhibitorius. Be to, klinikinių tyrimų duomenys nerodo sąveikos su P glikoproteino inhibitoriais arba substratais.

Klinikinių tyrimų metu alogliptinas nedarė kliniškai reikšmingo poveikio kofeino, (R)-varfarino, pioglitazono, gliburido, tolbutamino, (S)-varfarino, dekstrometorfano, atorvastatino, midazolamo, geriamųjų kontraceptikų (noretindrono ir etinilestradiolio), digoksino, feksofenadino, metformino arba

cimetidino farmakokinetikai, o tai rodo, kad *in vivo* jo polinkis sąveikauti su CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, P glikoproteino ir OCT2 substratais yra mažas.

Sveikiems asmenims skiriant alogliptiną kartu su varfarinu, alogliptinas neturėjo įtakos nei protrombino laikui, nei tarptautiniam normalizuotam santykiui (angl. *International Normalised Ratio*, INR).

Alogliptino ir kitų vaistinių preparatų, skirtų cukriniam diabetui gydyti, derinys

Tyrimai su metforminu, pioglitazonu (tiazolidinedionu), vogliboze (alfa gliukozidazės inhibitoriumi) ir gliburidu (sulfanilšlapalu) kliniškai svarbių farmakokinetinių sąveikų neparodė.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie Vipdomet vartojimą nėštumo metu nėra. Su nėščiomis žiurkėmis atlikti alogliptino ir metformino derinio vartojimo tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių), kai ekspozicija buvo apytiksliai 5–20 kartų (atitinkamai metforminui ir alogliptinui) didesnė nei susidaranti žmogaus organizme vartojant rekomenduojamą dozę.

Vipdomet nėštumo metu vartoti negalima.

Rizika, susijusi su alogliptinu

Duomenų apie alogliptino vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Rizika, susijusi su metforminu

Nedaugelio tyrimų duomenys rodo, kad metformino vartojimas nėščioms moterims nėra susijęs su padidėjusia įgimtų anomalijų rizika. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai, vartojant kliniškai svarbias dozes, neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Vipdomet veikliųjų medžiagų vartojimo kartu tyrimų su žندانčiais gyvūnais neatlikta. Tyrimų metu, kai veikliosios medžiagos skirtos atskirai, tiek alogliptinas, tiek metforminas išsiskyrė į žندانčių žiurkių pieną. Nežinoma, ar alogliptinas išsiskiria į motinos pieną. Nedidelis metformino kiekis išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomam kūdikiui negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Vipdomet.

Vaisingumas

Vipdomet poveikis žmonių vaisingumui netirtas. Su gyvūnais atlikti alogliptino arba metformino tyrimai nepageidaujamų poveikių vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vipdomet gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau pacientai turi būti įspėti apie hipoglikemijos riziką, ypač jei vartoja šį vaistą kartu su insulinu arba pioglitazonu.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Ūminis pankreatitas yra sunki, su Vipdomet veikliąja medžiaga alogliptinu, susijusi nepageidaujama reakcija (žr. 4.4 skyrių). Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant *Stevens-Johnson* sindromą, anafilaksines reakcijas ir angioneurozinę edemą, yra sunkios, su Vipdomet veikliąja medžiaga alogliptinu, susijusios nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.4 skyrių). Pieno rūgšties acidozė yra sunki, su Vipdomet veikliąja medžiaga metforminu, susijusi nepageidaujama reakcija, kuri gali pasireikšti labai retai ($< 1/10\ 000$) (žr. 4.4 skyrių). Kitos, su Vipdomet susijusios nepageidaujamos reakcijos, tokios kaip viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, nazofaringitas, galvos skausmas, gastroenteritas, pilvo skausmas, viduriavimas, vėmimas, gastritas, gastroezofaginio reflukso liga, niežulys, išbėrimas, hipoglikemija, gali pasireikšti labai dažnai (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) (žr. 4.4 skyrių).

Atlikti klinikiniai tyrimai, siekiant patvirtinti Vipdomet veiksmingumą ir saugumą, apėmė ir atskirų alogliptino bei metformino tablečių vartojimą kartu. Vis dėlto bioekvivalentiškumo tyrimų rezultatai parodė, kad Vipdomet plėvele dengtos tabletės yra bioekvivalentiškos atitinkamoms alogliptino ir metformino dozėms, skiriant jas kartu kaip atskiras tabletes.

Pateikta informacija pagrįsta iš viso 7 150 pacientų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, įskaitant 4 201 pacientus, gydytus alogliptinu ir metforminu, kurie dalyvavo 7-iuose trečios fazės dvigubai akluose, placebo arba aktyviai kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, duomenimis. Šių tyrimų metu vertintas kartu skiriamų alogliptino ir metformino poveikis glikemijos kontrolei bei jų saugumas, pradedant gydyti deriniu, kai dviem preparatais gydomi pacientai, iš pradžių vartoję vien metforminą, ir kai skiriama kaip papildomas gydymas vartojant tiazolidinedioną ar insuliną.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Jų dažnis apibūdintas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų

Organų sistemos klasė Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamų reakcijų dažnis		
	Alogliptinas	Metforminas	Vipdomet
Infekcijos ir infestacijos			
viršutinių kvėpavimo takų infekcijos	dažnas		dažnas
nazofaringitas	dažnas		dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai			
padidėjęs jautrumas*	nežinomas		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
pieno rūgšties acidozė*		labai retas	
vitamino B ₁₂ koncentracijos sumažėjimas / trūkumas*		dažni	
hipoglikemija*	dažnas		dažnas
Nervų sistemos sutrikimai			
galvos skausmas	dažnas		dažnas
metalo skonis burnoje		dažnas	
Virškinimo trakto sutrikimai			
gastroenteritas			dažnas
pilvo skausmas*	dažnas	labai dažnas	dažnas
viduriavimas*	dažnas	labai dažnas	dažnas
vėmimas*		labai dažnas	dažnas

Organų sistemos klasė Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamų reakcijų dažnis		
	Alogliptinas	Metforminas	Vipdomet
gastritas			dažnas
gastroezofaginio reflukso liga	dažnas		dažnas
apetito praradimas		labai dažnas	
pykinimas		labai dažnas	
ūminis pankreatitas*	nežinomas		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			
hepatitas		labai retas	
kepenų funkcijos tyrimų rodiklių pokyčiai*		labai retas	
kepenų funkcijos sutrikimai, įskaitant kepenų nepakankamumą*	nežinomas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
niežulys	dažnas	labai retas	dažnas
išbėrimas	dažnas		dažnas
eritema		labai retas	
eksfoliacinės odos būklės, įskaitant <i>Stevens-Johnson</i> sindromą*	nežinomas		
daugiaformė eritema*	nežinomas		
angioneurozinė edema*	nežinomas		
dilgėlinė	nežinomas	labai retas	
buliozins (pūslinis) pemfigoidas*	nežinomas		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			
intersticinis nefritas	nežinomas		
*daugiau informacijos žr. 4.4 skyriuje			

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Pieno rūgšties acidozė: 0,03 atvejo/1 000 pacientų metų (žr. 4.4 skyrių).

Virškinimo trakto simptomai dažniausiai pasireiškia gydymo pradžioje ir daugeliu atvejų išnyksta savaime. Šių simptomų galima išvengti vartojant metforminą 2 dozėmis per parą valgio metu arba pavalgį.

Buvo pranešta apie atskirus hepatito arba kepenų funkcijos tyrimų rodiklių pokyčius, kurie išnyko nutraukus metformino vartojimą.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie Vipdomet perdozavimą nėra.

Alogliptinas

Didžiausia klinikinių tyrimų metu vartota alogliptino vienkartinė dozė buvo 800 mg sveikiems tiriamiesiems ir 400 mg vieną kartą per parą 14 dienų II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams (atitinkamai 32 ir 16 kartų didesnės nei rekomenduojama bendra 25 mg alogliptino paros dozė).

Metforminas

Gausus metformino perdozavimas arba susiję rizikos veiksniai gali sukelti pieno rūgšties acidozę. Pieno rūgšties acidozė yra kritinė būklė, kurią būtina gydyti ligoninėje.

Gydymas

Perdozavus reikia taikyti atitinkamas palaikomąsias priemones atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę.

Hemodialize galima pašalinti nedidelį alogliptino kiekį (vienos 3 valandų trukmės hemodializės metu buvo pašalinta apie 7 % medžiagos). Taigi hemodializė perdozavus alogliptino pašalinimui nėra kliniškai labai naudinga. Nežinoma, ar alogliptiną galima pašalinti pilvaplėvės dialize.

Pieno rūgštis ir metforminas veiksmingiausiai pašalinami hemodializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai cukriniam diabetui gydyti, geriamųjų gliukozės kiekį kraujyje mažinančių vaistinių preparatų deriniai.

ATC kodas – A10BD13.

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Vipdomet yra dviejų gliukozės kiekį kraujyje mažinančių vaistinių preparatų, papildančių vienas kito veikimo būdą gerinant II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų glikemijos kontrolę, derinys: alogliptino, kuris yra dipeptidilpeptidazės 4 (DPP-4) inhibitorius, ir metformino, priklausančio biguanidų klasei.

Alogliptinas

Alogliptinas yra stiprus bei labai selektyvus DPP-4 inhibitorius ir yra 10 000 kartų selektyvesnis DPP-4 atžvilgiu nei kiti susiję fermentai, įskaitant DPP-8 ir DPP-9. DPP-4 yra pagrindinis fermentas, dalyvaujantis sparčiai skaidant hormonus inkretinus – į gliukagoną panašų peptidą 1 (angl. *glucagon-like peptide-1, GLP-1*) ir GIP (nuo gliukozės priklausomą insulintropinį polipeptidą), kuriuos išskiria žarnynas ir kurių kiekis didėja dėl atsako į maistą. GLP-1 ir GIP padidina insulino biosintezę ir išskyrimą iš kasos beta ląstelių, o GLP-1 taip pat slopina gliukagono sekreciją ir gliukozės gamybą kepenyse. Taip alogliptinas pagerina glikemijos kontrolę per nuo gliukozės priklausomą veikimo mechanizmą, nes esant aukštai gliukozės koncentracijai insulino išskyrimas didinamas, o gliukagono kiekis mažinamas.

Metforminas

Metforminas yra gliukozės kiekį kraujyje mažinančiu poveikiu pasižymintis biguanidas, mažinantis tiek pradinį, tiek po valgio padidėjusį gliukozės kiekį plazmoje. Jis nestimuliuoja insulino sekrecijos, todėl nesukelia hipoglikemijos.

Metforminas gali veikti 3 būdais:

- mažinti gliukozės susidarymą kepenyse, slopindamas gliukoneogenezę ir glikogenolizę;
- nedaug didindamas raumenų jautrumą insulinui, gerinti gliukozės įsisavinimą ir suvartojimą audiniuose;
- lėtinti gliukozės absorbciją virškinimo trakte.

Metforminas, veikdamas glikogeno sintezę, skatina glikogeno sintezę ląstelėse. Jis taip pat didina specifinių tipų gliukozės nešiklių (GLUT-1 ir GLUT-4) membranoje pernešimo pajėgumą.

Nepriklausomai nuo poveikio glikemijai, metforminas pasižymi palankiu poveikiu žmogaus organizmo lipidų apykaitai. Tai įrodyta kontroliuojamųjų vidutinės trukmės ir ilgalaikių klinikinių tyrimų metu, vartojant gydomasias metformino dozes – metforminas mažina bendrojo cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio ir trigliceridų kiekį kraujyje.

Klinikinis veiksmingumas

Atlikti klinikiniai tyrimai, siekiant patvirtinti Vipdomet veiksmingumą, apėmė ir atskirų alogliptino bei metformino tablečių vartojimą kartu. Vis dėlto bioekvivalentiškumo tyrimų rezultatai parodė, kad Vipdomet plėvele dengtos tabletės yra bioekvivalentiškos atitinkamoms alogliptino ir metformino dozėms, skiriant jas kartu kaip atskiras tabletes.

Tirtas kartu skiriamų dviejų vaistinių preparatų – alogliptino ir metformino – derinio poveikis pacientams, iš pradžių vartojusiems vien tik metforminą, ir kaip papildomas gydymas vartojant tiazolidinedioną ar insuliną.

Paskyrus 25 mg alogliptino II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, DPP-4 inhibicijos pikas įvyko per 1–2 valandas ir viršijo 93 % tiek po vienkartinės 25 mg dozės, tiek po 14 dienų vieną kartą per parą vartotos dozės. Po 14 dienų trukusio vienkartinės dozės per parą vartojimo DPP-4 inhibicija išliko daugiau kaip 81 % 24 valandas. Kai gliukozės koncentracijos praėjus 4 valandoms po valgio vidurkis buvo apskaičiuotas pavalius pusryčius, priešpiečius ir pietus, 14 dienų trukęs gydymas vartojant 25 mg alogliptino nulėmė -35,2 mg/dl vidutinį placebo koreguotą sumažėjimą nuo pradinio lygio.

Tiek vienas 25 mg alogliptinas, tiek jo ir 30 mg pioglitazono derinys ženkliai sumažino gliukozės bei gliukagono koncentracijas po valgio ir ženkliai padidino aktyviojo į glukagoną panašaus peptido 1 (angl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) kiekį po valgio 16-ąją savaitę, palyginti su placebo ($p < 0,05$). Be to, vienas 25 mg alogliptinas, taip pat jo ir 30 mg pioglitazono derinys 16-ąją savaitę statistiškai patikimai ($p < 0,001$) sumažino bendrą trigliceridų kiekį, išmatavus $AUC_{(0-8)}$ padidėjimą po valgio nuo pradinio lygio, palyginti su placebo.

Iš viso 7 151 II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, įskaitant 4 202 pacientus, gydytus alogliptinu ir metforminu, dalyvavo 7 trečios fazės dvigubai akluose, placebo arba aktyviai kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, atliktuose siekiant įvertinti kartu skiriamų alogliptino ir metformino poveikį glikemijos kontrolei ir jų saugumą. 696 alogliptinu / metforminu gydyti pacientai, dalyvavę šiuose tyrimuose, buvo ≥ 65 metų amžiaus.

Apskritai, gydymas vartojant rekomenduojamą 25 mg alogliptino paros dozę kartu su metforminu, pagerino glikemijos kontrolę. Tokia išvada buvo padaryta nustačius kliniškai svarbų ir statistiškai reikšmingą glikozilinto hemoglobino (HbA1c) kiekio ir gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius sumažėjimą, palyginti su kontroline grupe nuo pradinio lygio iki tyrimo pabaigos. HbA1c kiekio sumažėjimas skirtinguose pogrupiuose buvo panašus, atsižvelgiant į inkstų funkcijos sutrikimą, amžių, lytį ir kūno masės indeksą (KMI), o skirtumai tarp rasių (pvz., baltosios ir nebaltosios) buvo maži. Kliniškai svarbus HbA1c kiekio sumažėjimas, palyginti su kontroline grupe, taip pat buvo stebėtas nepaisant pradinio foninio gydymo. Didesnis pradinis HbA1c lygis buvo susijęs su didesniu HbA1c sumažėjimu. Apskritai, alogliptino poveikis kūno masei ir lipidams buvo neutralus.

Alogliptino vartojimas kaip papildomas gydymas vartojant metforminą

25 mg alogliptino skyrimas kartą per parą kaip papildomas gydymas vartojant metformino hidrochloridą (vidutinė dozė = 1 847 mg) statistiškai žymiai labiau pagerino HbA1c ir gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius nuo pradinio lygio 26-ąją savaitę, palyginti su papildomai skirtu placebo (2 lentelė). Ženkliai daugiau pacientų, kurie vartojo 25 mg alogliptino (44,4 %), 26-ąją savaitę pasiekė tikslinį $\leq 7,0$ % HbA1c lygį, palyginti su vartojusiais placebo (18,3 %) ($p < 0,001$).

aGydymo metformino hidrochloridu (vidutinė 1 835 mg doze) papildymas 25 mg alogliptino, skiriamo kartą per parą, sukėlė HbA1c pagerėjimą nuo pradinio lygio 52 –ąją savaitę ir 104 –ąją savaitę. 52 –ąją savaitę HbA1c sumažėjimas dėl 25 mg alogliptino, vartojamo kartu su metforminu (-0,76 %, 3 lentelė) buvo panašus į gautą gydant glipizidu (vidutinė 5,2 mg doze), vartojamu kartu su metformino hidrochloridu (vidutinė 1 824 mg doze, -0,73 %). 104 –ąją savaitę HbA1c sumažėjimas dėl 25 mg alogliptino, vartojamo kartu su metforminu (-0,72 %, 3 lentelė) buvo didesnis, nei dėl glipizido, vartojamo kartu su metforminu (-0,59 %). Be to, gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius vidutinis pokytis nuo pradinio lygio 52-ąją savaitę, vartojant 25 mg alogliptino kartu su metforminu, buvo reikšmingai didesnis nei pacientų, vartojusių glipizido ir metformino ($p < 0,001$). 104 –ąją savaitę vidutinis gliukozės kiekio plazmoje nevalgius pokytis nuo pradinio lygio 25 mg alogliptino, vartojamo kartu su metforminu, grupėje buvo -3,2 mg/dl, palyginus su 5,4 mg/dl glipizido, vartojamo kartu su metforminu, grupėje. Tikslinį HbA1c lygį $\leq 7,0$ % pasiekė daugiau pacientų, vartojusių 25 mg alogliptino kartu su metforminu (48,5 %), palyginus su vartojusiais glipizido kartu su metforminu (42,8 %) ($p=0,004$).

12,5 mg alogliptino ir 1 000 mg metformino hidrochlorido du kartus per parą skyrimas kartu statistiškai žymiai labiau pagerino HbA1c ir gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius 26-ąją savaitę nuo pradinio lygio, palyginti su vieno 12,5 mg alogliptino arba vieno 1 000 mg metformino hidrochlorido vartojimu du kartus per parą. Ženkliai daugiau pacientų, vartojusių 12,5 mg alogliptino ir 1 000 mg metformino hidrochlorido du kartus per parą (59,5 %), 26-ąją savaitę pasiekė tikslinį $<7,0$ % HbA1c lygį, palyginti su pacientais, du kartus per parą vartojusiais tik 12,5 mg alogliptino (20,2 %, $p < 0,001$) arba 1 000 mg metformino hidrochlorido (34,3 %, $p < 0,001$).

Alogliptino vartojimas kaip papildomas gydymas vartojant metforminą su tiazolidinonais

25 mg alogliptino skyrimas kartą per parą kaip papildomas gydymas vartojant pioglitazoną (vidutinė dozė = 35,0 mg, su metforminu ar be jo arba su sulfanilslapalo dariniu ar be jo) statistiškai žymiai labiau pagerino HbA1c ir gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius nuo pradinio lygio 26-ąją savaitę, palyginti su papildomai skirtu placebo (2 lentelė). Vartojant 25 mg alogliptino dozę, kliniškai svarbus HbA1c kiekio sumažėjimas, palyginti su placebo, taip pat buvo stebėtas nepaisant to, ar pacientai kartu vartojo metforminą arba sulfanilslapalo darinius, ar nevartojo. Ženkliai daugiau pacientų, vartojusių 25 mg alogliptino (49,2 %), 26-ąją savaitę pasiekė tikslinį $\leq 7,0$ % HbA1c lygį, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo (34,0 %) ($p = 0,004$).

25 mg alogliptino skyrimas kartą per parą kaip papildomas gydymas vartojant 30 mg pioglitazono kartu su metformino hidrochloridu (vidutinė dozė = 1 867,9 mg) 52-ąją savaitę pagerino HbA1c lygį nuo pradinio lygio, o pagerėjimas buvo ne mažesnis ir statistiškai didesnis nei gautas gydant 45 mg pioglitazono ir metformino hidrochlorido (vidutinė dozė = 1 847,6 mg, 3 lentelė) deriniu. Vartojant 25 mg alogliptino kartu su 30 mg pioglitazono ir metformino deriniu, visų 52 savaitžių gydymo laikotarpiu buvo stebėtas ženklus HbA1c sumažėjimas, palyginti su pacientais, vartojusiais 45 mg pioglitazono ir metformino derinį ($p < 0,001$ visu laikotarpiu). Be to, gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius vidutinis pokytis nuo pradinio lygio 52-ąją savaitę, vartojant 25 mg alogliptino su 30 mg pioglitazono ir metformino deriniu, buvo ženkliai didesnis nei pacientų, vartojusių 45 mg pioglitazono ir metformino derinį ($p < 0,001$). Ženkliai daugiau pacientų, vartojusių 25 mg alogliptino su 30 mg pioglitazono ir metformino deriniu (33,2 %), 52-ąją savaitę pasiekė tikslinį $\leq 7,0$ % HbA1c lygį, palyginti su pacientais, vartojusiais 45 mg pioglitazono su metformino derinį (21,3 %) ($p < 0,001$).

Alogliptino vartojimas kaip papildomas gydymas vartojant metforminą su insulinu

25 mg alogliptino skyrimas kartą per parą kaip papildomas gydymas vartojant insuliną (vidutinė dozė = 56,5 TV, su metforminu ar be jo) statistiškai žymiai labiau pagerino HbA1c ir gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius nuo pradinio lygio 26-ąją savaitę, palyginti su papildomai skirtu placebo (2 lentelė). Kliniškai svarbus HbA1c kiekio sumažėjimas, palyginti su placebo, taip pat buvo stebėtas vartojant 25 mg alogliptino dozę, nepaisant to, ar pacientai kartu vartojo metforminą, ar

nevartojo. Ženkliai daugiau pacientų, vartojusių 25 mg alogliptino (7,8 %), 26-ąją savaitę pasiekė tikslinį $\leq 7,0$ % HbA1c lygį, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo (0,8 %).

2 lentelė. HbA1c pokytis (%) 26-ąją savaitę nuo pradinio lygio, vartojant 25 mg alogliptino, placebo kontroliuojamo tyrimo duomenimis (FAS, LOCF)			
Tyrimas	Vidutinis pradinis HbA1c lygis (%) (SD)	Vidutinis HbA1c pokytis nuo pradinio lygio (%)[†] (SE)	Placebu koreguotas HbA1c pokytis nuo pradinio lygio (%)[†] (dvipusis 95 % PI)
<i>Papildomo gydymo placebo kontroliuojami tyrimai</i>			
25 mg alogliptino kartą per parą su metforminu (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
25 mg alogliptino kartą per parą su sulfanilšlapalo dariniais (n = 197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
25 mg alogliptino kartą per parą su tiazolidinedionu ± metforminu arba sulfanilšlapalo dariniais (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
25 mg alogliptino kartą per parą su insulinu ± metforminu (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = visas analizės rinkinys (angl. <i>Full Analysis Set</i>) LOCF = paskutinio stebėto atvejo duomenų perkėlimas į priekį (angl. <i>Last Observation Carried Forward</i>) [†] Mažiausiųjų kvadratų vidurkiai koreguoti pagal ankstesnio gydymo gliukozės kiekį kraujyje mažinančiais vaistais būseną ir pradinio lygio vertes *p < 0,001, palyginti su placebo arba placebo+kombinuotuoju gydymu			

3 lentelė. HbA1c pokytis (proc.) nuo pradinio lygio, vartojant 25 mg alogliptino, aktyviai kontroliuojamo tyrimo duomenimis (PPS, LOCF)			
Tyrimas	Vidutinis pradinis HbA1c lygis (%) (SD)	Vidutinis HbA1c pokytis nuo pradinio lygio (%) [†] (SE)	Gydymu koreguotas HbA1c pokytis nuo pradinio lygio (%) [†] (vienpusis PI)
<i>Papildomo gydymo tyrimai</i>			
25 mg alogliptino kartą per parą su metforminu, palyginti su sulfanilšlapalo dariniais + metforminu			
Pokytis 52-ąją savaitę (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-begalybė, 0,059)
Pokytis 104-ąją savaitę (n = 382)	7,61 0,526	-0,72 (0,037)	-0,13* (-begalybė, -0,006)
25 mg alogliptino kartą per parą su tiazolidinedionu + metforminu, palyginti su titruotu tiazolidinedionu + metforminu			
Pokytis 26-ąją savaitę (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-begalybė, -0,35)
Pokytis 52-ąją savaitę (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-begalybė, -0,28)
PPS = protokolą atitinkančių duomenų rinkinys (angl. <i>Per Protocol Set</i>) LOCF = paskutinio stebėto atvejo duomenų perkėlimas į priekį (angl. <i>Last Observation Carried Forward</i>) *Ne mažesnis efektyvumas ir didesnis efektyvumas patvirtinti statistiškai [†] Mažiausių kvadratų vidurkiai koreguoti pagal ankstesnio gydymo gliukozės kiekį kraujyje mažinančiais vaistais būseną ir pradinio lygio vertes			

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Alogliptino ir metformino rekomenduojamų dozių veiksmingumas ir saugumas buvo tikrinamas ≥ 65 metų amžiaus pacientų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, pogrupyje ir nustatyta, kad jis atitinka < 65 metų amžiaus pacientų duomenis.

Klinikinis saugumas

Širdies ir kraujagyslių sistemos saugumas

Jugtinėje 13 tyrimų duomenų analizėje bendras mirties dėl širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių, nemirtino miokardo infarkto ir nemirtino insulto atvejų dažnis pacientams, gydytiems 25 mg alogliptino, aktyviu kontroliniu preparatu ar placebo, buvo panašus.

Be to, buvo atliktas prospektyvinis, atsitiktinių imčių, širdies ir kraujagyslių išeičių saugumo tyrimas, kuriame dalyvavusiems 5 380 pacientams buvo didelė širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių rizika, skirtas ištirti alogliptino poveikį, palyginus su placebo (minėtais vaistiniais preparatais papildant įprastinį gydymą), pagrindiniams nepageidaujamiems širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniams (MACE), įskaitant laiką iki bet kurio sudėtinės vertinamosios dalies komponento (mirties dėl širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių, nemirtino miokardo infarkto ir nemirtino insulto) pirmojo

pasireiškimo pacientams, kuriems neseniai (nuo 15 iki 90 parų) yra buvęs ūminis koronarinis reiškiny. Tyrimo pradžioje vidutinis pacientų amžius buvo 61 metai, vidutinė diabeto trukmė – 9,2 metų, o vidutinis HbA1c – 8,0 %.

Tyrimas parodė, kad alogliptinas nedidina MACE rizikos, palyginti su placebo [santykinė rizika: 0,96; vienaspusis 99 % patikimumo intervalas: 0-1,16]. Alogliptino grupėje 11,3 % pacientų patyrė MACE, palyginti su 11,8 % pacientų placebo grupėje.

4 lentelė. Širdies ir kraujagyslių išeičių tyrime stebėti MACE		
	Pacientų skaičius (%)	
	Alogliptinas, 25 mg	Placebas
	N = 2 701	N = 2 679
Pagrindinė sudėtinė vertinamoji baigtis [pirmasis mirties dėl ŠK reiškinų, nemirtino MI ir nemirtino insulto atvejais]	305 (11,3)	316 (11,8)
Mirtis dėl širdies ir kraujagyslių sutrikimo*	89 (3,3)	111 (4,1)
Mirtis dėl širdies ir kraujagyslių reiškinų*		
Nemirtinas miokardo infarktas	187 (6,9)	173 (6,5)
Nemirtinas miokardo infarktas		
Nemirtinas smegenų insultas	29 (1,1)	32 (1,2)
Nemirtinas insultas		
*Iš viso buvo 153 tiriamieji (5,7 %) alogliptino grupėje ir 173 tiriamieji (6,5 %) placebo grupėje, kurie mirė (visų priežasčių mirtingumas)		

703 pacientai patyrė antrinės MACE sudėtinės vertinamosios baigties atvejį (pirmąjį mirties dėl širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinų, nemirtino miokardo infarkto, nemirtino insulto ir skubios revaskuliarizacijos dėl nestabilios krūtinės anginos atvejį). Alogliptino grupėje 12,7 % pacientų (344 tiriamieji) patyrė antrinės MACE sudėtinės vertinamosios baigties atvejį, palyginus su 13,4 % pacientų (359 tiriamaisiais) placebo grupėje [santykinė rizika = 0,95; vienaspusis 99 % patikimumo intervalas: 0-1,14].

Hipoglikemija

12-os tyrimų duomenų bendroji analizė parodė, kad bendras bet kokių hipoglikemijos epizodų dažnis buvo mažesnis tarp pacientų, vartojusių 25 mg alogliptino, palyginti su pacientais, vartojusiais 12,5 mg alogliptino, aktyvios kontrolės preparatą arba placebo (atitinkamai 3,6 %, 4,6 %, 12,9 % ir 6,2 %). Pagal intensyvumą didžioji dalis šių epizodų buvo nuo lengvų iki vidutinio intensyvumo. Bendras sunkios hipoglikemijos epizodų dažnis atitiko 25 mg arba 12,5 mg alogliptino vartojusių pacientų, ir buvo mažesnis nei pacientų, vartojusių aktyvios kontrolės preparatą arba placebo (atitinkamai 0,1 %, 0,1 %, 0,4 % ir 0,4 %). Prospektyviniame atsitiktinių imčių kontroliuojamame širdies ir kraujagyslių sistemos išeičių tyrime tyrėjo užprotokuluotų hipoglikemijos atvejų kiekis pacientams, kuriems įprastinis gydymas buvo papildytas placebo arba alogliptinu, buvo panašus (atitinkamai 6,5 % ir 6,7 %).

Klinikinių monoterapijos alogliptinu tyrimų metu stebėtas hipoglikemijos dažnis buvo panašus kaip ir vartojant placebo, bei mažesnis nei stebėtas kitame tyrime, kur placebo buvo skirtas papildomai jau gydant sulfanilšlapalo dariniais.

Didesnis hipoglikemijos dažnis stebėtas, kai alogliptinas buvo vartojamas gydant trijų preparatų deriniu kartu su tiazolidinedionu ir metforminu, taip pat vartojamas kartu su insulinu, tačiau tai pastebėta ir gydant kitais DPP-4 inhibitoriais.

Manoma, kad pacientai (≥ 65 metų amžiaus), sergantys II tipo cukriniu diabetu, turi didesnę polinkį hipoglikemijai išsivystyti nei < 65 metų amžiaus pacientai. 12-os tyrimų duomenų bendroji analizė parodė bendrą bet kokių hipoglikemijos epizodų dažnį, kuris buvo panašus tarp 25 mg alogliptino vartojusių ≥ 65 metų amžiaus pacientų (3,8 %) ir < 65 metų amžiaus pacientų (3,6 %).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Vipdomet tyrimų su visais vaikų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikta 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Sveikų žmonių bioekvivalentiškumo tyrimų rezultatai parodė, kad Vipdomet plėvele dengtos tabletės yra bioekvivalentiškos atitinkamoms alogliptino ir metformino dozėms, skiriant jas kartu kaip atskiras tabletes.

Sveikiems asmenims skiriant kartu 100 mg alogliptino vieną kartą per parą ir 1 000 mg metformino hidrochlorido du kartus per parą 6-ių dienų laikotarpiu, kliniškai svarbaus poveikio alogliptino arba metformino farmakokinetikai nepastebėta.

Vipdomet skyrimas valgio metu nepakeitė bendros alogliptino ar metformino ekspozicijos (AUC). Tačiau vartojant Vipdomet valgio metu, alogliptino ir metformino vidutinė pikinė koncentracija plazmoje sumažėjo atitinkamai 13 proc. ir 28 proc. Laikas iki alogliptino pikinės koncentracijos susidarymo plazmoje ($T_{maks.}$) nepakito, tačiau metformino $T_{maks.}$ pailgėjo 1,5 val. Nėra tikėtina, kad šie pokyčiai yra kliniškai reikšmingi (žr. žemiau).

Vipdomet reikia vartoti du kartus per parą dėl jo sudėtyje esančio metformino farmakokinetikos ypatumų. Jį taip pat reikia vartoti valgio metu, kad sumažėtų su metformino vartojimu susijęs nepageidaujamas poveikis virškinimo traktui (žr. 4.2 skyrių).

Vipdomet farmakokinetika jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams neiširta. Duomenų nėra (žr. 4.2 skyrių).

Toliau nurodytos atskirų Vipdomet komponentų (alogliptino / metformino) farmakokinetinės savybės, aprašytos atitinkamose jų preparato charakteristikų santraukose.

Alogliptinas

Sveikų asmenų ir pacientų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, alogliptino farmakokinetika yra panaši.

Absorbcija

Absoliutus biologinis alogliptino prieinamumas yra maždaug 100 proc.

Skyrimas su riebiu maistu nepakeitė bendros ir pikinės alogliptino ekspozicijos. Todėl alogliptiną galima vartoti valgant arba kitu metu.

Sveikų tiriamųjų, išgėrusių vieną iki 800 mg dozę, organizme alogliptinas buvo greitai absorbuotas, o didžiausia koncentracija plazmoje stebėta praėjus 1–2 val. ($T_{maks.}$ mediana) po dozės suvartojimo.

Po kelių dozių suvartojimo nei sveikų asmenų, nei pacientų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, organizme nestebėtas joks kliniškai svarbus kaupimasis.

Bendra ir pikinė alogliptino ekspozicija padidėjo proporcingai vienkartinei nuo 6,25 mg iki 100 mg alogliptino dozei (atitinka terapinės dozės intervalą). Atskirų pacientų organizmuose alogliptino ploto po kreive (angl. *Area Under the Curve*, AUC) variacijos koeficientas buvo mažas (17 proc.).

Pasiskirstymas

Po 12,5 mg alogliptino injekcijos į veną, sveikų asmenų organizme jo pasiskirstymo tūris galutinės fazės metu buvo 417 l, o tai rodo, kad veiklioji medžiaga gerai pasiskirsto audiniuose.

20–30 % alogliptino yra susijungę su plazmos baltymais.

Biotransformacija

Alogliptinas mažai metabolizuojamas, 60–70 % dozės išskiriama kaip nepakitusi veiklioji medžiaga su šlapimu.

Asmenų, išgėrusių [¹⁴C] alogliptino dozę, organizme buvo rasti du nežymūs metabolitai – N-demetilintas alogliptinas M-I (< 1 % pirminio junginio) ir N-acetilintas alogliptinas M-II (< 6 % pirminio junginio). M-I yra aktyvus metabolitas ir labai selektyvus DPP-4 inhibitorius, panašiai kaip alogliptinas; M-II nepasižymi jokių inhibuojamuoju poveikiu DPP-4 arba kitiems su DPP susijusiems fermentams. *In vitro* tyrimai rodo, kad CYP2D6 ir CYP3A4 dalyvauja ribotame alogliptino metabolizme.

In vitro tyrimai rodo, kad alogliptinas neskatina CYP1A2, CYP2B6 bei CYP2C9 ir neslopina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 arba CYP3A4 esant koncentracijoms, pasiektoms vartojant rekomenduojamą 25 mg alogliptino dozę. *In vitro* tyrimai rodo, kad alogliptinas yra lengvo poveikio CYP3A4 induktorius, tačiau *in vivo* tyrimai rodo, kad alogliptinas neindukuoja CYP3A4.

In vitro tyrimai rodo, kad alogliptinas nėra šių nešiklių inkstuose inhibitorius: OAT1, OAT3 ir OCT2.

Alogliptinas daugiausia egzistuoja kaip (R)-enantiomeras (> 99%) ir *in vivo* mažai arba visai nevirsta veidrodiniu (S)-enantiomeru. Vartojant terapines dozes (S)-enantiomeras neaptinkamas.

Eliminacija

Alogliptinas pasišalino per apytiksliai 21 valandos vidutinį galutinį pusinį eliminacijos laiką ($T_{1/2}$).

Iš asmenų, išgėrusių [¹⁴C] alogliptino dozę, organizmo 76 % bendrojo radioaktyvumo pasišalino su šlapimu ir 13 % – su išmatomis.

Vidutinis alogliptino inkstų klirensas (170 ml/min) buvo didesnis nei vidutinis apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (apie 120 ml/min), todėl manoma, kad dalis alogliptino per inkstus išskiriama aktyviai.

Priklausomybė nuo laiko

Bendra alogliptino ekspozicija ($AUC_{(0-\infty)}$) po vienkartinės dozės buvo panaši į gautą gydant vienos dozės intervalu ($AUC_{(0-24)}$) po 6 dienų vartojimo vieną kartą per parą. Tai rodo, kad po kelių dozių vartojimo alogliptino kinetika nepriklauso nuo laiko.

Specialios pacientų grupės

Inkstų funkcijos sutrikimas

50 mg alogliptino vienkartinė dozė buvo skirta 4 grupių pacientams, kurie sirgo įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu (KrKl naudojant *Cockcroft-Gault* formulę) – lengvu (KrKl nuo >50 iki ≤ 80 ml/min), vidutinio sunkumo (KrKl nuo ≥ 30 iki ≤ 50 ml/min), sunkiu (KrKl < 30 ml/min) ir galutinės stadijos inkstų liga, kai reikalinga hemodializė.

Pacientams, sergantiems lengvu inkstų funkcijos sutrikimu, stebėtas apytiksliai 1,7 kartų alogliptino AUC padidėjimas. Tačiau atsižvelgiant į tai, kad šių pacientų alogliptino AUC verčių pasiskirstymas buvo toks pats kaip ir kontrolės grupės asmenų, alogliptino dozės pacientams su lengvu inkstų funkcijos sutrikimu koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kurie serga galutinės stadijos inkstų liga, kai reikalinga hemodializė, stebėtas alogliptino sisteminės ekspozicijos padidėjimas, lygus apytiksliai atitinkamai 2 ir 4 kartams. (Pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, po alogliptino vartojimo buvo nedelsiant atlikta hemodializė. Remiantis vidutine dializato koncentracija, per 3 valandas trukusį hemodializės seansą buvo pašalinta apytiksliai 7 % veikliosios medžiagos). Taigi, siekiant palaikyti alogliptino sisteminę ekspoziciją, panašią į pacientų su įprasta inkstų funkcija, pacientai su vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu arba sergantys galutinės stadijos inkstų liga, kai reikalinga hemodializė, turi vartoti mažesnes alogliptino dozes (žr. aukščiau ir 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, alogliptino bendra ekspozicija buvo apytiksliai 10 % mažesnė, o pikinė ekspozicija – apytiksliai 8 % mažesnė, palyginti su kontrolės grupės asmenimis. Šių sumažėjimų dydis nebuvo laikomas kliniškai svarbiu. Taigi pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (nuo 5 iki 9 pagal *Child-Pugh* skalę), dozės koreguoti nereikia. Alogliptino poveikis pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (> 9 pagal *Child-Pugh* skalę), netirtas.

Amžius, lytis, rasė, kūno masė

Amžius (65–81 metai), lytis, rasė (baltieji, juodaodžiai ir azijiečiai) ir kūno masė neturi jokio kliniškai svarbaus poveikio alogliptino farmakokinetikai. Dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Alogliptino farmakokinetika jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams neištirta. Duomenų nėra (žr. 4.2 skyrių ir aukščiau).

Metforminas

Absorbcija

Išgėrus metformino dozę, didžiausia koncentracija plazmoje ($C_{maks.}$) pasiekama per maždaug 2,5 val. ($T_{maks.}$). Sveikų tiriamųjų organizme absoliutus 500 mg arba 850 mg metformino hidrochlorido tabletės biologinis prieinamumas yra apie 50-60 %. Su išmatomis išsiskiria 20–30 % neabsorbuoto išgerto metformino.

Išgerto metformino absorbcija yra įsotinamojo pobūdžio ir nevysiška. Manoma, kad metformino absorbcijos farmakokinetika yra nelinijinė.

Jei vartojama dozė ir dozavimo intervalas yra įprastiniai, pusiausvyrinė metformino koncentracija plazmoje susidaro per 24–48 valandas ir paprastai būna mažesnė nei 1 mikrogramas/ml. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu, net vartojant didžiausią dozę, didžiausia metformino koncentracija kraujo plazmoje ($C_{maks.}$) neviršijo 4 mikrogramų/ml.

Maistas šiek tiek lėtina ir mažina metformino absorbciją. Nustatyta, kad išgėrus 850 mg metformino hidrochlorido tabletę, jo pikinė koncentracija plazmoje buvo 40 % mažesnė, plotas po kreive (angl. *area under the curve*, AUC) sumažėjo 25 %, o laikas iki pikinės koncentracijos plazmoje ($T_{maks.}$) pailgėjo 35 min. Šių reiškinų klinikinė svarba yra nežinoma.

Pasiskirstymas

Metforminas prie plazmos baltymų beveik nesijungia. Jis prasiskverbia į eritrocitus. Didžiausia koncentracija kraujyje yra mažesnė už didžiausią koncentraciją plazmoje; jos susidaro beveik tuo pačiu metu. Eritrocitai greičiausiai rodo antrinį pasiskirstymo tūrį. Vidutinis pasiskirstymo tūris (V_d) yra nuo 63 iki 276 litrų.

Biotransformacija

Metforminas išsiskiria su šlapimu nepakitęs. Jokių metabolitų žmogaus organizme nenustatyta.

Eliminacija

Metformino inkstų klirensas yra > 400 ml/min, o tai rodo, kad metforminas šalinamas glomerulų filtracijos ir kanalėlių sekrecijos būdais. Išgertos dozės tariamasis galinės pusinės eliminacijos laikas yra apie 6,5 val.

Sutrikus inkstų funkcijai, inkstų klirensas mažėja proporcingai kreatinino klirensui, todėl pusinės eliminacijos laikas pailgėja ir taip lemia metformino koncentracijos kraujo plazmoje padidėjimą.

Vipdomet

Specialios pacientų grupės

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kadangi vienas iš Vipdomet komponentų yra metforminas, jo negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, kai reikalinga dializė (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams su kepenų funkcijos sutrikimu Vipdomet vartoti negalima (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Gydymas alogliptinu kartu su metforminu nesukėlė naujo toksiškumo, taip pat nei vienos sudedamosios medžiagos poveikis toksikokinetikai nestebėtas.

Žiurkėms nepasireiškė jokių su gydymu susijusių vaisiaus anomalijų po maždaug 28–29 kartus didesnės alogliptino ir 2–2,5 karto didesnės metformino ekspozicijos ribų žiurkėms taikymo, kai didžiausios rekomenduojamos dozės žmogui yra atitinkamai 25 mg per parą ir 2 000 mg per parą. Šis derinys atskleidė mažą vaisiaus teratogeniškumo atvejų (mikroftalmijos, mažo akies obuolio ir gomurio defektų) skaičių, kai buvo vartojamos didesnės metformino dozės (alogliptino ir metformino ekspozicijos ribos yra atitinkamai apie 20 kartų didesnės ir 5–6 kartus didesnės už didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui).

Toliau pateikiami duomenys gauti iš tyrimų, atliktų atskirai su alogliptinu ir metforminu.

Alogliptinas

Ikiklinikinių įprastų farmakologinio saugumo ir toksiškumo tyrimų duomenys nerodo specifinio pavojaus žmonėms.

Atlikus kartotinių dozių nepastebimo nepageidaujamo poveikio lygmens (NNPL) toksiškumo žiurkėms ir šunims tyrimus, trukusius iki 26 ir iki 39 savačių, buvo nustatytos ekspozicijos ribos, kurios atitinkamai buvo apytiksliai 147 ir 227 kartus didesnės nei ekspozicija žmogaus organizme, vartojant rekomenduojamą bendrą 25 mg alogliptino paros dozę.

Standartinių genotoksinio poveikio tyrimų rinkinys *in vitro* ir *in vivo* alogliptino genotoksinio poveikio neparodė.

2-jų metų trukmės kancerogeniškumo žiurkėms ir pelėms tyrimų metu alogliptinas kancerogeninio poveikio nesukėlė. Žiurkių patinams duodant mažiausią dozę (27 kartus didesnę nei žmonėms), pasireiškė minimali arba lengva šlapimo pūslės pereinamųjų ląstelių hiperplazija, o nepastebimo poveikio lygmuo (NPL) nebuvo aiškiai nustatytas.

Žiurkėms, kurioms alogliptino sisteminė koncentracija buvo daug didesnė nei susidaranti žmogaus organizme vartojant rekomenduojamą dozę, alogliptino nepageidaujamų poveikių vaisingumui, reprodukciniams savybėms ar ankstyvam embriono vystymuisi nestebėta. Nors poveikis vaisingumui nestebėtas, pastebėtas nedidelis, statistinis žiurkių patinų nenormalios spermos atvejų skaičiaus padidėjimas, kai alogliptino ekspozicija buvo daug didesnė nei susidaranti žmogaus organizme vartojant rekomenduojamą dozę.

Žiurkėms alogliptinas perduodamas per placenta.

Alogliptinas nebuvo teratogeniškas žiurkėms ir triušiams, kai alogliptino sisteminė ekspozicija nepastebimo nepageidaujamo poveikio lygmenyse (NNPL) buvo daug didesnė nei susidaranti žmogaus organizme vartojant rekomenduojamą dozę. Didesnės alogliptino dozės nebuvo teratogeniškos, tačiau lėmė toksiškumą motinai, taip pat buvo susijusios su vėluojančiu ir (arba) nepakankamu kaulų kaulėjimu ir sumažėjusia vaisiaus kūno mase.

Prenatalinio ir postnatalinio žiurkių vystymosi tyrimo metu alogliptino ekspozicija, kuri buvo daug didesnė nei susidaranti žmogaus organizme vartojant rekomenduojamą dozę, nedarė kenksmingo poveikio besivystančiam embrionui arba jauniklio augimui bei vystymuisi. Didesnės alogliptino dozės sumažino jauniklio kūno masę ir darė tam tikrą poveikį vystymuisi, tačiau šis poveikis buvo laikomas antriniu dėl mažos kūno masės.

Tyrimai su žindančiomis žiurkėmis parodė, kad alogliptinas yra išskiriamas su pienu.

Nesubrendusioms žiurkėms, vartojusioms kartotines alogliptino dozes 4 ir 8 savaites, jokio su alogliptinu susijusio nepageidaujamo poveikio nestebėta.

Metforminas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Manitolis
Mikrokristalinė celiuliozė
Povidonas K30
Krospovidonas A Tipo
Magnio stearatas

Plėvelė

Hipromeliozė

Talkas

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Polichlorotrifluoroetileno (PCTFE) / polivinilchlorido (PVC) lizdinės plokštelės su išspaudžiama dengiamąja aliuminio folija. Pakuočių dydžiai – 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 arba grupinės pakuotės, kuriose yra 196 (2 pakuotės po 98) plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danija

medinfoEMA@takeda.com

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/843/001-026

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. rugsėjo 19 d.

Paskutinio perregistravimo data 2018 m. gegužės 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Airija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ (SU *BLUE BOX*) (NE GRUPINĖ PAKUOTĖ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vipdomet 12,5 mg / 850 mg plėvele dengtos tabletės

alogliptinas / metformino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 12,5 mg alogliptino (benzoato pavidalu) ir 850 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių
14 plėvele dengtų tablečių
20 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės
112 plėvele dengtų tablečių
120 plėvele dengtų tablečių
180 plėvele dengtų tablečių
196 plėvele dengtos tabletės
200 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Vipdomet 12,5 mg / 850 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**VIDINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ (BE *BLUE BOX*)
GRUPINĖ PAKUOTĖ (2x98 TABLETĖS)**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vipdomet 12,5 mg / 850 mg plėvele dengtos tabletės

alogliptinas / metformino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 12,5 mg alogliptino (benzoato pavidalu) ir 850 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

98 plėvele dengtos tabletės

Pakuotės viduje esančios pakuotės negali būti parduodamos atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRUOTOJO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/843/025 2x98 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vipdomet 12,5 mg / 850 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ ETIKETĖ (SU *BLUE BOX*) GRUPINĖ PAKUOTĖ (2x98 TABLETĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vipdomet 12,5 mg / 850 mg plėvele dengtos tabletės

alogliptinas / metformino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 12,5 mg alogliptino (benzoato pavidalu) ir 850 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Grupinė pakuotė: 196 (2 pakuotės po 98) plėvele dengtos tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/843/025 196 (2x98) plėvele dengtos tabletės (grupinė pakuotė)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Vipdomet 12,5 mg / 850 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vipdomet 12,5 mg / 850 mg tabletės

alogliptinas / metformino hidrochloridas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Takeda

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**KARTONINĖ DĖŽUTĖ (SU *BLUE BOX*)
(NE GRUPINĖ PAKUOTĖ)**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vipdomet 12,5 mg / 1 000 mg plėvele dengtos tabletės

alogliptinas / metformino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 12,5 mg alogliptino (benzoato pavidalu) ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių
14 plėvele dengtos tabletės
20 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės
112 plėvele dengtų tablečių
120 plėvele dengtų tablečių
180 plėvele dengtų tablečių
196 plėvele dengtos tabletės
200 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Vipdomet 12,5 mg / 1 000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIDINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ (BE *BLUE BOX*)
GRUPINĖ PAKUOTĖ (2x98 TABLETĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vipdomet 12,5 mg / 1 000 mg plėvele dengtos tabletės

alogliptinas / metformino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 12,5 mg alogliptino (benzoato pavidalu) ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

98 plėvele dengtos tabletės

Pakuotės viduje esančios pakuotės negali būti parduodamos atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/13/843/026 2x98 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vipdomet 12,5 mg / 1 000 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ ETIKETĖ (SU *BLUE BOX*) GRUPINĖ PAKUOTĖ (2x98 TABLETĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vipdomet 12,5 mg / 1 000 mg plėvele dengtos tabletės

alogliptinas / metformino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 12,5 mg alogliptino (benzoato pavidalu) ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Grupinė pakuotė: 196 (2 pakuotės po 98) plėvele dengtos tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/13/843/026 196 (2x98) plėvele dengtos tabletės (grupinė pakuotė)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vipdomet 12,5 mg / 1 000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vipdomet 12,5 mg / 1 000 mg tabletės

alogliptinas / metformino hidrochloridas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Takeda

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Vipdomet 12,5 mg / 850 mg plėvele dengtos tabletės
Vipdomet 12,5 mg / 1 000 mg plėvele dengtos tabletės
alogliptinas / metformino hidrochloridas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Vipdomet ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Vipdomet
3. Kaip vartoti Vipdomet
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Vipdomet
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Vipdomet ir kam jis vartojamas

Kas yra Vipdomet

Vienos Vipdomet tabletės sudėtyje yra du skirtingi vaistai, vadinami alogliptinu and metforminu:

- alogliptinas priklauso vaistų, vadinamų DPP-4 inhibitoriais (dipeptidilpeptidazės 4 inhibitoriais), grupei. Alogliptinas veikia didindamas insulino kiekį organizme po valgio ir mažindamas gliukozės kiekį kraujyje.
- metforminas priklauso vaistinių preparatų grupei, vadinamai biguanidais, kurie taip pat padeda sumažinti gliukozės kiekį kraujyje mažindami gliukozės gamybą kepenyse ir skatindami efektyvesnį insulino veikimą.

Abi šios vaistų grupės vadinamos „geriamaisiais vaistais, skirtais cukriniam diabetui gydyti“.

Kam vartojamas Vipdomet

Vipdomet naudojamas cukraus kiekiui suaugusiųjų, sergančių 2 tipo diabetu, kraujyje mažinti. II tipo cukrinis diabetas dar vadinamas nuo insulino nepriklausomu cukriniu diabetu arba NINCD.

Vipdomet vartojamas, kai gliukozės kiekis kraujyje nėra pakankamai gerai kontroliuojamas laikantis dietos, rekomendacijų dėl fizinio krūvio bei vartojant kitus geriamuosius vaistinius preparatus cukriniam diabetui gydyti, tokius kaip vien tik metforminas, vien tik insulinas arba kartu vartojami metforminas ir pioglitazonas.

Jei jau vartojate ir alogliptiną, ir metforminą, kaip atskiras tabletes, Vipdomet tabletė gali pakeisti Jūsų atskirai vartojamas tabletes.

Svarbu toliau laikytis Jūsų slaugytojos ar gydytojo pateiktų patarimų dėl dietos ir fizinio krūvio.

2. Kas žinotina prieš vartojant Vipdomet

Vipdomet vartoti draudžiama:

- jeigu esate alergiški alogliptinui, metforminui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums buvo pasireiškusi sunki alerginė reakcija bet kokiems kitiems panašioms vaistams, kuriuos vartojote gliukozės kiekiui kraujyje reguliuoti. Sunkios alerginės reakcijos simptomai gali būti šie: išbėrimas, iškilos raudonos dėmės odoje (dilgėlinė); veido, lūpų, liežuvio ir gerklės patinimas, dėl kurio gali pasunkėti kvėpavimas ar rijimas. Gali pasireikšti šie papildomi simptomai: viso kūno niežulys ir karščio pojūtis, ypač galvos odos, burnos, gerklės, delnų arba padų srityse (*Stevens-Johnson* sindromas).
- jeigu yra labai susilpnėjusi inkstų funkcija.
- jeigu sergate nekontroliuojamu diabetu ir yra, pvz., sunki hiperglikemija (didelis gliukozės kiekis kraujyje), pasireiškia pykinimas, vėmimas, viduriavimas, greitas svorio kritimas, pieno rūgšties acidozė (žr. „Pieno rūgšties acidozės rizika“ toliau) arba ketoacidozė. Ketoacidozė yra būklė, kai kraujyje kaupiasi medžiagos, vadinamos „ketoniniais kūnais“, ji gali sukelti diabetinę prekomą. Simptomai gali būti pilvo skausmas, greitas ir gilus kvėpavimas, mieguistumas arba neįprastas vaisių kvapas iš burnos.
- jeigu sergate sunkia infekcija arba esate smarkiai dehidratuoti (netekote daug organizmo skysčių).
- jeigu neseniai patyrėte miokardo infarktą arba turėjote sunkių kraujotakos sutrikimų, tokių kaip šokas;
- jeigu turite rimtų kvėpavimo sutrikimų;
- jeigu sergate kepenų liga;
- jeigu nesaikingai vartojate alkoholį (arba kiekvieną dieną arba retkarčiais, bet didelius kiekius).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Vipdomet:

- jeigu sergate I tipo cukriniu diabetu (t. y. Jūsų organizmas negamina insulino);
- jeigu vartojate Vipdomet su insulinu arba tiazolidinedionu. Jūsų gydytojas gali nuspręsti sumažinti Jūsų insulino arba tiazolidinediono dozę, jeigu vartosite ją kartu su Vipdomet, kad cukraus kiekis kraujyje netaptų per mažas (hipoglikemija);
- jeigu cukriniam diabetui gydyti vartojate kitą vaistą, kurio sudėtyje yra „sulfanilšlapalo“, – tokiu atveju nepradėkite vartoti Vipdomet;
- jeigu Jūs sergate ar sirgote kasos liga;
- jeigu Vipdomet gydymo metu pasireiškia kepenų pažeidimą rodantys simptomai.

Jeigu ant odos atsiranda pūslių, kreipkitės į gydytoją, kadangi tai gali būti būklės, kuri vadinama bulioziniu (pūsliu) pemfigoidu, požymis. Gydytojas gali nurodyti nutraukti alogliptino vartojimą.

Pieno rūgšties acidozės rizika

Vipdomet gali sukelti labai retą, bet labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze, ypač jei Jūsų inkstai neveikia tinkamai. Pieno rūgšties acidozės pasireiškimo rizika padidėja ir esant nekontroliuojamam diabetui, sunkioms infekcijoms, ilgalaikiam badavimui arba piktnaudžiavimui alkoholiu, dehidratacijai (žr. kitą informaciją toliau), kepenų funkcijos sutrikimams ir bet kurioms sveikatos būklėms, kai sumažėja organizmo dalies aprūpinimas deguonimi (pvz., ūminei sunkiai širdies ligai). Jeigu Jums tinka bent vienas iš pirmiau nurodytų punktų, kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

Trumpam nustokite vartoti Vipdomet, jeigu Jums yra būklė, kuri gali būti susijusi su dehidratacija (reikšmingu organizmo skysčių netekimu), pvz., sunkus vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, karščio poveikis arba mažesnis nei įprastai skysčių suvartojimas. Kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

Nustokite vartoti Vipdomet ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę, jeigu Jums pasireiškė pieno rūgšties acidozės simptomų, nes ši būklė gali sukelti komą.

Pieno rūgšties acidozės yra rimtas sutrikimas, kuris turi būti gydomas ligoninėje. Jei įtariate pieno rūgšties acidozę, kreipkitės į gydytoją arba ligoninę.

Pieno rūgšties acidozės simptomai gali būti:

- vėmimas,
- pilvo skausmas,
- raumenų mėšlungis,
- bendras prastos savijautos pojūtis su dideliu nuovargiu,
- pasunkėjęs kvėpavimas,
- sumažėjusi kūno temperatūra ir retas širdies plakimas.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų, jeigu:

- Jums diagnozuota genetiškai paveldima liga, pažeidžianti mitochondrijas (energią gaminančius ląstelių komponentus), pvz., MELAS sindromas (mitochondrinė encefalopatija, miopatija, pieno rūgšties acidozė ir į insultą panašūs epizodai) arba iš motinos paveldimas diabetas ir kurtumas (MIDD).
- Pradėjus vartoti metforminą, Jums pasireiškė bet kuris iš šių simptomų: traukulių priepuolis, pablogėję pažintiniai gebėjimai, sutriko kūno judesiai, atsirado simptomų, rodančių nervų pažeidimą (pvz., skausmas arba tirpimas), migrena ir kurtumas.

Jeigu esate senyvo amžiaus ir (arba) Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi, gydymo Vipdomet metu gydytojas tikrins Jūsų inkstų funkciją mažiausiai kartą per metus arba dažniau.

Jeigu Jums reikia atlikti didelę operaciją, turite nustoti vartoti Vipdomet procedūros metu ir kurį laiką po procedūros. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti Vipdomet.

Vaikams ir paaugliams

Vipdomet nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nes trūksta duomenų apie šio vaisto vartojimą tokiems pacientams.

Kiti vaistai ir Vipdomet

Jeigu Jums reikia į kraują suleisti kontrastinės medžiagos, kurios sudėtyje yra jodo, pvz., atliekant rentgeno arba skenavimo tyrimą, prieš leidžiant arba leidimo metu turite nustoti vartoti Vipdomet. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti Vipdomet.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jums gali reikėti dažniau tirti gliukozės kiekį kraujyje ir inkstų funkciją arba gydytojui gali reikėti koreguoti Vipdomet dozę. Ypač svarbu paminėti:

- hidrokortizoną ir prednizoloną (kortikosteroidus), kurie vartojami uždegiminėms ligoms, tokioms kaip astma ir artritas, gydyti;
- cimetidiną, vartojamą skrandžio sutrikimams gydyti;
- bronchus plečiančius vaistus (beta2 adrenoreceptoriai), vartojamus astmai gydyti;
- vaistus, kurie skatina šlapimo gamybą (diuretikai);
- vaistus, vartojamus skausmui ir uždegimui gydyti (NVNU ir COX-2 inhibitoriai, pvz., ibuprofenas ir celecoksibas);
- tam tikrus vaistus padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti (AKF inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai);
- vaistus, kurių sudėtyje yra alkoholio.

Vipdomet vartojimas su alkoholiu

Vartodami Vipdomet, venkite piktnaudžiauti alkoholiu, nes tai gali padidinti pieno rūgšties acidozės riziką (žr. skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Nenaudokite Vipdomet, jei esate nėščia.

Nerekomenduojama vartoti Vipdomet žindymo laikotarpiu, nes metforminas išsiskiria į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nežinoma, ar Vipdomet daro poveikį Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vartojant Vipdomet kartu su kitais vaistais, tokiais kaip pioglitazonas arba insulinas, gliukozės kiekis kraujyje gali sumažėti (hipoglikemija), o tai gali daryti poveikį Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

3. Kaip vartoti Vipdomet

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jūsų gydytojas nurodys, kiek tiksliai Vipdomet Jums reikia vartoti. Vipdomet dozė bus parinkta atsižvelgiant į Jūsų būklę, į jau vartojamo vieno metformino, metformino kartu su pioglitazonu, insulino ir (arba) alogliptino ir metformino atskirų tablečių dozes.

Rekomenduojama dozė yra viena tabletė du kartus per parą. Jeigu Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi, gydytojas gali skirti mažesnę dozę, kurią gali reikėti vartoti geriant atskiras alogliptino ir metformino tabletes.

Tabletę (-es) reikia nuryti nepažeistą (-as), užgeriant vandeniu. Šį vaistą reikia gerti valgio metu, kad būtų mažesnė skrandžio sutrikimų tikimybė.

Ką daryti pavartojus per didelę Vipdomet dozę?

Jeigu išgėrėte daugiau tablečių nei turėjote, arba jeigu kas nors kitas arba vaikas vartojo Jūsų vaistų, nedelsdami susisieki su artimiausia gydymo įstaiga arba nuvykite ten. Pasiimkite šį lapelį arba kelias tabletes su savim, kad Jūsų gydytojas žinotų, ką tiksliai vartojote.

Pamiršus pavartoti Vipdomet

Jeigu pamiršote išgerti dozę, išgerkite ją iškart, kai tik prisiminsite. Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų dozių tuo pačiu metu) norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Vipdomet

Nepasitarę su savo gydytoju, Vipdomet vartojimo nenutraukite. Nutraukus Vipdomet vartojimą, gali padidėti cukraus kiekis Jūsų kraujyje.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami NUTRAUKITE Vipdomet vartojimą ir kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę, jeigu pasireiškia kuris nors iš šių **rimtų šalutinių poveikių simptomų**:

Labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- **pieno rūgšties acidozė** (didelis pieno rūgšties kiekis kraujyje) – tai labai sunkus šalutinis poveikis, galintis sukelti komą. Simptomus žiūrėkite skyriuje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- **alerginė reakcija.** Gali pasireikšti šie simptomai: bėrimas, dilgėlinė, rijimo arba kvėpavimo problemos, lūpų, veido, gerklės arba liežuvio tinimas ir alpuls;
- **sunki alerginė reakcija:** odos pažeidimai ar dėmės, galinčios progresuoti iki blyškiais ar raudonais žiedais apjuostų odos opų, pūslių ir (arba) odos lupimosi, kartu gali pasireikšti tokie

simptomai kaip niežėjimas, karščiavimas, bloga bendroji savijauta, sąnarių maudimas, regos sutrikimas, akių deginimas, skausmas ar niežėjimas ir burnos opos (Stevens-Johnson sindromas ir daugiaformė eritema);

- **stiprus ir nuolatinis juosiantis skausmas** pilve (skrandžio plote), kuris gali plisti į nugarą, taip pat pykinimas ir vėmimas, nes gali būti kasos uždegimo (pankreatito) požymis.

Taip pat turėtumėte **pasitarti su savo gydytoju**, jeigu pasireiškia kuris nors iš šių šalutinių poveikių:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- pilvo skausmas;
- viduriavimas;
- apetito praradimas;
- šleikštulio pojūtis;
- noras vemti.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- **mažo gliukozės kiekio kraujyje simptomai** (hipoglikemija) gali pasireikšti tada, kai Vipdomet vartojamas kartu su insulinu arba sulfanilšlapalo dariniais (pvz., glipizidu, tolbutamidu, glibenklamidu). **Gali pasireikšti šie simptomai:** drebulys, prakaitavimas, nerimas, daiktų matymas lyg per miglą, lūpų dilgčiojimas, išblyškimas, nuotaikos pokytis ar sumišimas. Cukraus kiekis Jūsų kraujyje gali nukristi žemiau įprasto lygio, tačiau jį galite padidinti pavartoję cukraus. Rekomenduojama nešiotis su savimi cukraus gabalėlių, saldinių, sausainių ar saldžių vaisių sulčių;
- peršalimo simptomai, įskaitant gerklės skausmą, nosies užgulimą arba užsikimšimą, nuovargio jausmą, karščiavimą, drebulį, sausą kosulį;
- išbėrimas;
- odos niežulys su dilgeline arba be jos;
- galvos skausmas;
- blogas virškinimas, rūmuo;
- vėmimas ir (arba) viduriavimas;
- metalo skonis burnoje;
- sumažėjęs arba mažas vitamino B₁₂ kiekis kraujyje (simptomai gali būti didelis nuovargis, skausmingas ir raudonas liežuvis (glositas), dilgčiojimas (parestezija) arba blyški ar geltona oda). Gydytojas gali paskirti tyrimų simptomų priežasčiai nustatyti, kadangi kai kurie iš jų gali būti sukelti cukrinio diabeto ar kitų nesusijusių sveikatos problemų.

Labai retas:

- kepenų sutrikimai (hepatitas arba nenormalūs kepenų tyrimų rezultatai);
- eritema (odos paraudimas).

Dažnis nežinomas:

- kepenų sutrikimai, tokie kaip pykinimas ar vėmimas, pilvo skausmas, neįprastas ar nepaaiškinamas nuovargis, apetito netekimas, šlapimo patamsėjimas arba odos ar akių odenos pageltimas;
- inkstų jungiamojo audinio uždegimas (intersticinis nefritas);
- pūslės ant odos (buliozinis (pūslinis) pemfigoidas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Vipdomet

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ (EXP) nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Vipdomet sudėtis

- **Veikliosios medžiagos** yra alogliptinas ir metformino hidrochloridas.
Kiekvienoje 12,5 mg / 850 mg plėvele dengtoje tabletėje yra alogliptino benzoato, atitinkančio 12,5 mg alogliptino, ir 850 mg metformino hidrochlorido.
Kiekvienoje 12,5 mg / 1 000 mg plėvele dengtoje tabletėje yra alogliptino benzoato, atitinkančio 12,5 mg alogliptino, ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.
- **Pagalbinės medžiagos** yra manitolis, mikrokristalinė celiuliozė, povidonas K30, krosopovidonas A Tipo, magnio stearatas, hipromeliozė, talkas, titano dioksidas (E171) ir geltonasis geležies oksidas (E172).

Vipdomet išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Vipdomet 12,5 mg / 850 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra šviesiai geltonos, pailgos (apytiksliai 21,0 mm ilgio ir 10,1 mm pločio), abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas užrašas „12.5/850“, o kitoje – „322M“.
- Vipdomet 12,5 mg / 1 000 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra blyškiai geltonos, pailgos (apytiksliai 22,3 mm ilgio ir 10,7 mm pločio), abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas užrašas „12.5/1 000“, o kitoje – „322M“.

Vipdomet tiekiamas lizdinių plokštelių pakuotėse po 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 tablečių ir grupinėse pakuotėse, kuriose yra 2 pakuotės po 98 plėvele dengtas tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Takeda 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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.