

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vipdomet 12,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vipdomet 12,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vipdomet 12,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur alogliptīna benzoātu, kas atbilst 12,5 mg alogliptīna (*alogliptin*) un 850 mg metformīna hidrohlorīda (*metformin hydrochloride*).

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur alogliptīna benzoātu, kas atbilst 12,5 mg alogliptīna (*alogliptin*) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (*metformin hydrochloride*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Vipdomet 12,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

Gaiši dzeltenas, iegarenas (aptuveni 21,0 mm garas un 10,1 mm platas), abpusēji izliektas, apvalkotas tabletes ar iespaidumu “12.5/850” vienā pusē un “322M” otrā pusē.

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

Bāli dzeltenas, iegarenas (aptuveni 22,3 mm garas un 10,7 mm platas), abpusēji izliektas, apvalkotas tabletes ar iespaidumu “12.5/1000” vienā pusē un “322M” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vipdomet ir indicēts 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem no 18 gadu vecuma:

- kā papildinājums diētai un fiziskām aktivitātēm, lai uzlabotu glikēmijas kontroli pieaugušiem pacientiem, kam netiek nodrošināta atbilstoša kontrole, lietojot tikai maksimālo panesamo metformīna devu, vai tiem, kuri jau tiek ārstēti ar alogliptīna un metformīna kombināciju.
- kombinācijā ar pioglitazonu (t.i., trīskāršā kombinētā terapija) kā diētu un fiziskās aktivitātes papildinošs līdzeklis pieaugušiem pacientiem, kam netiek nodrošināta atbilstoša kontrole ar maksimālo panesamo metformīna un pioglitazona devu.
- kombinācijā ar insulīnu (t.i., trīskāršā kombinētā terapija) kā diētu un fiziskās aktivitātes papildinošs līdzeklis pacientiem, kam netiek nodrošināta atbilstoša kontrole ar stabilu insulīna devu un, lietojot tikai metformīnu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Dažādu devu shēmu īstenošanai Vipdomet ir pieejamas ar šādiem stiprumiem: 12,5 mg/850 mg un 12,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes.

Pieaugušie (≥ 18 gadus veci) ar normālu nieru darbību (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) ≥ 90 ml/min)

Deva jānosaka individuāli, pamatojoties uz pacienta pašreizējo ārstēšanas shēmu.

Pacientiem, kuriem netiek nodrošināta atbilstoša kontrole, lietojot tikai maksimālo panesamo metformīna hidrohlorīda devu, ieteicamā deva ir viena 12,5 mg/850 mg vai 12,5 mg/1000 mg tablete divreiz dienā, kas atbilst 25 mg alogliptīna un 1700 mg vai 2000 mg metformīna hidrohlorīda dienā, atkarībā no jau lietotās metformīna hidrohlorīda devas.

Pacientiem, kuriem netiek nodrošināta atbilstoša kontrole ar divkāršu terapiju, lietojot maksimālo panesamo metformīna un pioglitazona devu, pioglitazona deva ir jāsadala un vienlaikus jālieto Vipdomet; alogliptīns jālieto pa 12,5 mg divreiz dienā (kopējā dienas deva 25 mg) un metformīna hidrohlorīds jālieto līdzīgā devai jau lietotajai devai (vai nu 850 mg, vai 1000 mg divreiz dienā).

Lietojo alogliptīnu kombinācijā ar metformīnu un tiazolidīndionu, jāievēro piesardzība, jo šīs trīskāršās terapijas gadījumā ir novērots palielināts hipoglikēmijas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Hipoglikēmijas gadījumā var apsvērt mazākas tiazolidīndiona vai metformīna devas lietošanu.

Pacientiem, kam tiek veikta pāreja no atsevišķi lietotām alogliptīna un metformīna tabletēm (kas tiek lietotas divkāršās terapijas veidā vai kā daļa no trīskāršās terapijas kopā ar insulīnu), gan alogliptīna, gan metformīna devai jāatbilst jau lietotajai kopējai dienas devai; atsevišķi lietotā alogliptīna deva jādala uz pusi, jo tas tiks lietots divreiz dienā, savukārt metformīna devām jāpaliek nemainīgām.

Pacientiem, kam nav panākta pienācīga kontrole, lietojot divkāršo kombinēto terapiju ar insulīnu un maksimālo panesamo metformīna devu, Vipdomet devai jābūt tādai, lai tiktu nodrošināta alogliptīna lietošana devā 12,5 mg divreiz dienā (kopējā dienas deva 25 mg), bet metformīna devai jābūt identiskai jau lietotajai devai.

Lai mazinātu hipoglikēmijas risku, var apsvērt mazākas insulīna devas lietošanu.

Maksimālā dienas deva

Nedrīkst pārsniegt maksimālo ieteicamo alogliptīna devu, kas ir 25 mg dienā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

Devas pielāgošana, pamatojoties uz vecumu, nav nepieciešama. Tomēr gados vecākiem pacientiem alogliptīna deva jānosaka piesardzīgi, jo šajā populācijā ir iespējama pavājināta nieru darbība.

Nieru darbības traucējumi

GFĀ jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas ar metformīnu saturošām zālēm un vismaz reizi gadā ārstēšanas periodā. Pacientiem ar paaugstinātu nieru darbības traucējumu progresēšanas risku un gados vecākiem cilvēkiem nieru darbība jānovērtē biežāk, piemēram, reizi 3–6 mēnešos.

Kopējo maksimālo metformīna dienas devu vajadzētu sadalīt 2–3 dienas devās. Pacientiem ar GFĀ < 60 ml/min pirms metformīna lietošanas sākšanas jāpārskata faktori, kas var palielināt laktacidozes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja nav pieejamas atbilstoša stipruma Vipdomet, jāizmanto atsevišķi monokomponenti, nevis fiksētas devas kombinācija.

GFĀ ml/min	Metformīns	Alogliptīns*
60–89	Maksimālā dienas deva ir 3000 mg Ja nieru darbība pavājinās, jāapsver devas samazināšana.	Devas pielāgošana nav nepieciešama Maksimālā diennakts deva ir 25 mg
45–59	Maksimālā dienas deva ir 2000 mg Sākuma deva ir ne vairāk kā puse no maksimālās devas.	Maksimālā diennakts deva ir 12,5 mg
30–44	Maksimālā dienas deva ir 1000 mg. Sākuma deva ir ne vairāk kā puse no maksimālās devas.	Maksimālā diennakts deva ir 12,5 mg
<30	Metformīns ir kontraindicēts	Maksimālā diennakts deva ir 6,25 mg

*Alogliptīna devas pielāgošana balstās uz farmakokinētisku pētījumu, kurā novērtēja nieru darbību, izmantojot kreatinīna klīrensa (CrCl) līmeni, kas aprēķināts pēc Kokrofta-Golta formulas

Aknu darbības traucējumi

Vīpdomet nedrīkst lietot pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Vīpdomet drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā < 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Perorālai lietošanai.

Metformīna farmakokinētikas dēļ Vīpdomet jālieto divreiz dienā. Turklāt tas jālieto ēdienreīzu laikā, lai mazinātu ar metformīnu saistītās blakusparādības kuņģa-zarnu traktā. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni.

Ja aizmirsts lietot devu, pacientam tā jālieto, tiklīdz viņš par to atceras. Vienā reizē nedrīkst lietot divkārt devu. Šādā gadījumā izlaistā deva nav jālieto.

4.3. Kontraindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai smaga paaugstinātas jutības reakcija, tostarp arī anafilaktiska reakcija, anafilaktisks šoks vai angioneirotiska tūska, pret jebkuru dipeptidilpeptidāzes-4 (DPP-4) inhibitoru anamnēzē (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)
- Jebkurš no akūtas metaboliskās acidozes veidiem (piemēram, laktacidoze, diabētiskā ketoacidoze)
- Diabētiskā precoma
- Smaga nieru mazspēja (GFĀ <30 ml/min)
- Akūti stāvokļi, kuriem piemīt potenciāls izmainīt nieru funkciju, piemēram:
 - dehidratācija;
 - smaga infekcija;
 - šoks
- Akūta vai hroniska slimība, kas var izraisīt audu hipoksiju (skatīt 4.4. apakšpunktu), piemēram,
 - sirds vai elpošanas mazspēja,
 - nesen bijis miokarda infarkts;
 - šoks
- Aknu darbības traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu)
- Akūta alkohola intoksikācija, alkoholisms (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi

Vipdomet nedrīkst lietot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu. Vipdomet neaizvieto insulīnu pacientiem, kam tas nepieciešams.

Laktacidoze

Laktacidoze ir ļoti reta, bet nopietna metaboliska komplikācija, ko visbiežāk novēro akūtas nieru darbības pavājināšanās, kardiorespiratoras slimības vai sepses gadījumā. Akūtas nieru darbības pavājināšanās gadījumā notiek metformīna uzkrāšanās, kas paaugstina laktacidozes risku.

Dehidratācijas (smagas caurejas vai vemšanas, drudža vai samazinātas šķidruma uzņemšanas) gadījumā Vipdomet lietošana īslaicīgi jāpārtrauc un ieteicams sazināties ar veselības aprūpes speciālistu.

Pacientiem, kuri lieto metformīnu, jāievēro piesardzība, sākot terapiju ar zālēm, kas var ietekmēt nieru darbību (piemēram, antihipertensīviem līdzekļiem, diurētiskiem līdzekļiem un nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL)). Citi laktacidozes riska faktori ir pārmērīga alkohola lietošana, aknu mazspēja, nepietiekami kontrolēts cukura diabēts, ketoze, ilgstoša badošanās, visi stāvokļi, kas saistīti ar hipoksiju, kā arī vienlaikus lietotas zāles, kas varētu izraisīt laktacidozi (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Pacienti un/vai aprūpētāji jāinformē par laktacidozes risku. Laktacidozei raksturīga acidotiska aizdusa, sāpes vēderā, muskuļu krampji, astēnija un hipotermija, kam seko koma. Ja ir aizdomas par laktacidozes simptomiem, pacientam jāpārtrauc Vipdomet lietošana un nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. Diagnostificējošos laboratorijas testos vēro pazeminātu pH līmeni asinīs ($<7,35$), paaugstinātu laktātu līmeni plazmā (>5 mmol/l) un palielinātu anjonu starpību un laktāta/piruvāta attiecību.

Pacienti ar zināmām vai iespējamām mitohondriālām slimībām

Pacientiem ar zināmām mitohondriālām slimībām, piemēram, mitohondriālās encefalopātijas ar laktacidozi un insultam līdzīgu epizožu (*Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, Stroke-like episodes, MELAS*) sindromu un no mātes iedzimtu cukura diabētu un kurlumu (*maternal inherited diabetes and deafness, MIDD*), metformīna lietošana nav ieteicama, jo pastāv laktacidozes paasināšanās un neiroloģisku komplikāciju risks, kas var izraisīt slimības paasināšanos.

Ja pēc metformīna lietošanas parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par *MELAS* sindromu vai *MIDD*, ārstēšana ar metformīnu ir nekavējoties jāpārtrauc un nekavējoties jāveic diagnostiskie izmeklējumi.

Jodu saturošas kontrastvielas ievadīšana

Intravaskulāra jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana var izraisīt kontrastvielas inducētu nefropātiju, kas veicina metformīna uzkrāšanos un paaugstinātu laktacidozes risku. Vipdomet lietošana jāpārtrauc pirms radioloģiskā izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Nieru darbība

GFĀ jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas un regulāri ārstēšanas periodā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Metformīna lietošana ir kontraindicēta pacientiem ar GFĀ <30 ml/min, un tā ir īslaicīgi jāpārtrauc, ja konstatēti stāvokļi, kas var ietekmēt nieru darbību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Gados vecākiem pacientiem pavājinātu nieru darbību novēro bieži, un tā ir asimptomātiska. Īpaša piesardzība jāievēro gadījumos, kad iespējama nieru darbības pasliktināšanās, piemēram, uzsākot antihipertensīvo vai diurētisko terapiju vai uzsākot ārstēšanu ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Kirurģiskās operācijas

Tā kā Vipdomet satur metformīnu, tā lietošana jāpārtrauc, kad tiek veikta operācija ar vispārējo, spinālo vai epidurālo anestēziju. Ārstēšanu var atsākt ne agrāk kā 48 stundas pēc operācijas vai perorālās barošanas atsākšanas, ja nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu.

Aknu darbības traucējumi

Alogliptīns nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* vērtība >9), tādēļ to neiesaka lietot šādiem pacientiem (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar citām hipoglikemizējošām zālēm un hipoglikēmija

Ir zināms, ka insulīns var izraisīt hipoglikēmiju. Tādēļ, lai mazinātu hipoglikēmijas risku, lietojot šīs zāles kombinācijā ar Vipdomet, var būt nepieciešama mazāka insulīna deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nemot vērā palielināto hipoglikēmijas risku, ja tiek lietota kombinācija ar pioglitazonu, hipoglikēmijas riska mazināšanai var apsvērt iespēju lietot mazāku pioglitazona devu, ja šīs zāles lieto kombinācijā ar Vipdomet (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietošana kombinācijā nav pētīta

Vipdomet nedrīkst lietot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, jo nav pilnībā pierādīts šādas kombinācijas drošums un efektivitāte.

Klīniskā stāvokļa pārmaiņas pacientiem ar iepriekš kontrolētu 2. tipa cukura diabētu

Tā kā Vipdomet satur metformīnu, pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuriem iepriekš, lietojot Vipdomet, stāvoklis tika labi kontrolēts un kuriem rodas laboratorisko vērtību novirzes vai klīniska sasilšana (jo īpaši neskaidra un nepietiekami definēta slimība), steidzami jāizvērtē, vai nav radusies ketoacidoze vai laktacidoze. Novērtējumā jābūt ietvertai elektrolītu un ketonvielu līmeņa noteikšanai serumā, glikozes līmeņa noteikšanai asinīs un, ja nepieciešams, asins pH vērtības noteikšanai, kā arī laktātjonu, piruvātjonu un metformīna līmeņa noteikšanai asinīs. Ja rodas acidoze jebkādā formā, Vipdomet lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoši korigējošie pasākumi.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Saistībā ar DPP-4 inhibitoriem ir novērotas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilaktiskas reakcijas, angioedēma un eksfoliatīvi ādas stāvokļi, to skaitā Stīvensa –Džonsona sindroms un daudzformu eritēma, un par tām ir saņemti arī spontāni ziņojumi pēc alogliptīna reģistrācijas. Alogliptīna klīniskajos pētījumos par anafilaktiskām reakcijām ziņots kā par reti sastopamām.

Akūts pankreatīts

DPP-4 inhibitoru lietošanu saista ar akūta pankreatīta rašanās risku. Apvienotā analizē, izmantojot datus no 13 pētījumiem, kopējais pankreatīta biežums starp pacientiem, kas ārstēti ar alogliptīnu 25 mg devā, alogliptīnu 12,5 mg devā, aktīvajām salīdzinājuma zālēm vai placebo, bija attiecīgi 2, 1, 1 vai 0 gadījumi uz 1000 pacientgadiem. Kardiovaskulāro iznākumu pētījumā pankreatīta biežums pacientiem, kurus ārstēja ar alogliptīnu vai placebo, bija attiecīgi 3 vai 2 gadījumi uz 1000 pacientgadiem. Pēc reģistrācijas fāzē ir saņemti spontāni ziņojumi par blakusparādību — akūtu pankreatītu. Pacienti jāinformē par akūta pankreatīta raksturīgajiem simptomiem: nepārejošām,

stiprām vēdersāpēm, kas var izstarot uz muguru. Ja ir aizdomas par pankreatītu, Vipdomet lietošana jāpārtrauc; ja tiek apstiprināta akūta pankreatīta diagnoze, Vipdomet lietošanu nedrīkst atsākt. Pacientiem, kam anamnēzē ir pankreatīts, jāievēro piesardzība.

Ietekme uz aknām

Pēc zāļu reģistrācijas ir saņemti ziņojumi par aknu disfunkciju, tostarp arī par aknu mazspēju. Cēloņsakarība nav pierādīta. Pacienti rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas iespējami aknu darbības traucējumi. Pacientiem, kam ir simptomi, kuri liecina par aknu bojājumu, steidzami jāveic aknu funkcionālās pārbaudes. Ja tiek konstatētas vērtību novirzes un netiek apstiprināta cita etioloģija, jāapsver alogliptīna terapijas pārtraukšana.

Bullozs pemfigoīds

Pēc reģistrācijas periodā ir ziņojumi par bullozo pemfigoīdu pacientiem, kuri lieto DPP-4 inhibitorus, ieskaitot alogliptīnu. Ja ir aizdomas par bullozu pemfigoīdu, alogliptīna lietošana jāpārtrauc.

B₁₂ vitamīna deficīts

Metformīns var samazināt B₁₂ vitamīna līmeni serumā. Zema B₁₂ vitamīna līmeņa risks pieaug, palielinot metformīna devu, ārstēšanas ilgumu un/vai pacientiem ar riska faktoriem, kas izraisa B₁₂ vitamīna deficītu. Ja ir aizdomas par B₁₂ vitamīna deficītu (piemēram, anēmija vai neiropātija), jākontrolē B₁₂ vitamīna līmenis serumā. Pacientiem ar B₁₂ vitamīna deficīta riska faktoriem var būt nepieciešama periodiska B₁₂ vitamīna uzraudzība. Metformīna terapija jāturpina tik ilgi, cik tā ir panesama un nav kontrindicēta, nodrošinot atbilstošu B₁₂ vitamīna deficīta koriģējošu ārstēšanu saskaņā ar pašreizējām klīniskajām vadlīnijām.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga alogliptīna lietošana 100 mg devā vienreiz dienā un metformīna hidrohlorīda lietošana 1000 mg devā divreiz dienā 6 dienu garumā veseliem indivīdiem neatstāja klīniski nozīmīgu ietekmi uz alogliptīna vai metformīna farmakokinētiku.

Specifiski zāļu farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumi ar Vipdomet nav veikti. Turpmākajā sadaļā ir sniegta informācija par Vipdomet sastāvdaļām (alogliptīnam/metformīnam) novēroto mijiedarbību, par ko ziņots attiecīgajos zāļu aprakstos.

Mijiedarbība ar metformīnu

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Alkohols

Alkohola intoksikācija ir saistīta ar paaugstinātu laktacidozes risku, jo īpaši badošanās, nepietiekama uztura vai aknu darbības traucējumu gadījumos.

Jodu saturošas kontrastvielas

Vipdomet lietošana jāpārtrauc pirms radioloģiskā izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Katjonu saturošas zāles

Katjonu vielas, kas tiek izvadītas sekrēcijas veidā nieru kanāliņos (piemēram, cimetidīns), var izraisīt mijiedarbību ar metformīnu, konkurējot par kopējām nieru kanāliņu transportsistēmām. Pētījumā ar septiņiem veseliem brīvprātīgajiem konstatēja, ka cimetidīns (400 mg divreiz dienā) palielina metformīna sistēmisko iedarbību (laukumu zem līknes, AUC) par 50 % un C_{max} par 81 %. Tādēļ, lietojot vienlaikus ar katjonu saturošām zālēm, kas tiek eliminētas sekrēcijas veidā nieru kanāliņos, jāveic rūpīga glikēmijas kontrole un jāapsver devas pielāgošana ieteikto devu diapazonā un cukura diabēta terapijas pārmaiņas.

Kombinācija, kuras gadījumā jāievēro piesardzība lietošanā

Dažas zāles var nelabvēlīgi ietekmēt nieru darbību un paaugstināt laktacidozes risku, piemēram, NSPL, ieskaitot selektīvos ciklooksigenāzes (COX) II inhibitorus, angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori, angiotenzīna II receptoru antagonisti un diurētiskie līdzekļi, it sevišķi cilpas diurētiskie līdzekļi. Sākot terapiju vai lietojot šīs zāles kombinācijā ar metformīnu, nepieciešams rūpīgi monitorēt nieru darbību.

Zāles ar iekšēju hiperglikemizējošu aktivitāti

Glikokortikoidiem (sistēmiski un vietēji lietotiem), bēta-2 agonistiem un diurētiskajiem līdzekļiem (skatīt arī 4.4. apakšpunktu) ir iekšēja hiperglikemizējoša aktivitāte. Jāinformē pacients un biežāk jānosaka glikozes līmenis asinīs, jo īpaši, uzsākot ārstēšanu ar šāda veida zālēm. Ja nepieciešams, terapijas laikā ar citām zālēm un pārtraucot to lietošanu jāpielāgo Vipdomet deva.

AKE inhibitori

AKE inhibitori var pazemināt glikozes līmeni asinīs. Ja nepieciešams, terapijas laikā ar citām zālēm un pārtraucot to lietošanu jāpielāgo Vipdomet deva.

Citu zāļu ietekme uz alogliptīnu

Alogliptīns pamatā izdalās neizmainītā veidā ar urīnu, un metabolisms, ko nodrošina citohroma (CYP) P450 enzīmu sistēma, ir minimāls (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ mijiedarbība ar CYP inhibitoriem nav paredzama un arī nav konstatēta.

Klīnisko mijiedarbības pētījumu rezultāti liecina arī par to, ka alogliptīna farmakokinētiku klīniski nozīmīgā apmērā neietekmē gemfibrozils (CYP2C8/9 inhibitors), flukonazols (CYP2C9 inhibitors), ketokonazols (CYP3A4 inhibitors), ciklosporīns (p-glikoproteīna inhibitors), vogliboze (alfa glikozidāzes inhibitors), digoksīns, metformīns, cimetidīns, pioglitazons vai atorvastatīns.

Alogliptīna ietekme uz citām zālēm

In vitro pētījumi liecina, ka koncentrācijā, kāda tiek sasniegta, lietojot ieteikto devu, proti, 25 mg alogliptīna, tas neinhibē un neinducē CYP 450 izoformas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ mijiedarbība ar CYP 450 izoformu substrātiem nav paredzama un arī nav konstatēta. *In vitro* pētījumos konstatēts, ka alogliptīns nav ne substrāts, ne inhibitors svarīgākajiem transportētājiem, kas saistīti ar aktīvās vielas darbību nierēs: organiskajam anjonu transportētājam-1, organiskajam anjonu transportētājam-3 vai organiskajam katjonu transportētājam-2 (OKT2). Turklāt klīniskie dati neliecina par mijiedarbību ar p-glikoproteīna inhibitoriem vai substrātiem.

Klīniskajos pētījumos alogliptīnam nekonstatēja klīniski nozīmīgu ietekmi uz kofeīna, (R)-varfarīna, pioglitazona, gliburīda, tolbutamīda, (S)-varfarīna, dekstrometorfāna, atorvastatīna, midazolāma, perorālo kontracepcijas līdzekļu (noretindrona un etinilestradiola), digoksīna, feksofenadīna, metformīna vai cimetidīna farmakokinētiku, tādējādi *in vivo* pierādot šīs vielas nelielo tendenci izraisīt mijiedarbību ar CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glikoproteīnu un OKT2.

Veseliem indivīdiem alogliptīns neietekmēja protrombīna laiku vai starptautisko standartizēto koeficientu (INR), lietojot vienlaikus ar varfarīnu.

Alogliptīna kombinēšana ar citiem pret diabēta līdzekļiem

Rezultāti no pētījumiem ar metformīnu, pioglitazonu (tiazolidīnions), voglibozi (alfa glikozidāzes inhibitors) un gliburīdu (sulfonilurīnvielas atvasinājums) neliecina par klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Vipdomet lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Grūsnām žurkām ar alogliptīna un metformīna kombināciju veiktos pētījumos konstatēja reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu), kas aptuveni 5-20 reizes (attiecīgi metformīnam un alogliptīnam) pārsniedza iedarbības līmeni cilvēkam, kāds tiek sasniegts, lietojot ieteikto devu.

Vipdomet grūtniecības laikā nevajadzētu lietot.

Ar alogliptīna lietošanu saistītais risks

Dati par alogliptīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ar metformīna lietošanu saistītais risks

Ierobežots datu apjoms par metformīna lietošanu grūtniecēm neliecina par paaugstinātu iedzimtu anomāliju risku. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti klīniski nozīmīgās devās (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Pētījumi ar dzīvniekiem laktācijas periodā, izmantojot Vipdomet aktīvo vielu kombināciju, nav veikti. Atsevišķos aktīvo vielu pētījumos gan alogliptīns, gan metformīns izdalījās žurku mātišu pienā. Nav zināms, vai alogliptīns izdalās cilvēka pienā. Metformīns cilvēkam nelielā daudzumā izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku zīdaiņim.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Vipdomet, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Vipdomet ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta. Alogliptīna vai metformīna pētījumos ar dzīvniekiem negatīva ietekme uz fertilitāti nav novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vipdomet neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacienti jābrīdina par hipoglikēmijas risku, īpaši, ja zāles tiek lietotas kombinācijā ar insulīnu vai pioglitazonu.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Akūts pankreatīts ir būtiska nevēlama blakusparādība un ir saistīta ar Vipdome aktīvo vielu alogliptīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Paaugstinātas jutības reakcijas, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu, anafilaktiskas reakcijas un angioneirotiskā tūska ir būtiskas un ir saistītas ar Vipdome aktīvo vielu alogliptīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Laktacidoze ir būtiska nevēlama blakusparādība, ko var novērot ļoti reti ($<1/10\ 000$) un ir saistīta ar Vipdome aktīvo vielu metformīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Citas reakcijas, kas saistītas ar Vipdomet lietošanu, tādas kā augšējo elpceļu infekcijas, nazofaringīts, galvassāpes, gastroenterīts, vēdersāpes, caureju, vemšanu, gastrītu, gastroezofageālā atvēršanas slimību, niezi, izsitumus, hipoglikēmiju var novērot retāk ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos, kas veikti ar mērķi pamatot Vipdomet efektivitāti un drošumu, bija ietverta alogliptīna un metformīna vienlaicīga lietošana atsevišķu tablešu veidā. Tomēr bioekvivalences pētījumu rezultāti liecina, ka Vipdomet apvalkotās tabletes ir bioekvivalentas attiecīgās devās atsevišķu tablešu veidā vienlaicīgi lietotam alogliptīnam un metformīnam.

Sniegtās informācijas pamatā ir dati par kopumā 7150 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, tostarp par 4201 ar alogliptīnu un pioglitazonu ārstētu pacientu, kas piedalījušies septiņos dubultmaskētos, ar placebo vai aktīvu līdzekli kontrolētos III fāzes klīniskajos pētījumos. Šajos pētījumos vērtēta vienlaicīgi lietota alogliptīna un metformīna ietekme uz glikēmisko kontroli, kā arī to drošums, lietojot sākotnējās kombinētās terapijas veidā, divkāršās terapijas veidā pacientiem, kas sākotnēji ārstēti tikai ar metformīnu, kā arī tiazolidīdionu vai insulīnu papildinošās terapijas veidā.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc orgānu sistēmām un biežuma. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $<1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $<1/1\ 000$); ļoti reti ($<1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase Nevēlamā blakusparādība	Nevēlamo blakusparādību biežums		
	Alogliptīns	Metformīns	Vipdomet
Infekcijas un infestācijas			
augšējo elpceļu infekcijas	bieži		bieži
nazofaringīts	bieži		bieži
Imūnās sistēmas traucējumi			
paaugstināta jutība*	nav zināmi		
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
laktacidoze*		ļoti reti	
B ₁₂ vitamīna pazemināšanās/deficīts*		bieži	
hipoglikēmija*	bieži		bieži
Nervu sistēmas traucējumi			
galvassāpes	bieži		bieži
metāliska garša		bieži	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
gastroenterīts			bieži
sāpe vēderā*	bieži	ļoti bieži	bieži
caureja*	bieži	ļoti bieži	bieži
vemšana*		ļoti bieži	bieži
gastrīts			bieži
gastroezofageālā atvēršanas slimība	bieži		bieži
ēstgribas zudums		ļoti bieži	
slikta dūša		ļoti bieži	
akūts pankreatīts*	nav zināmi		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			
hepatīts		ļoti reti	
aknu funkcionālo testu rezultātu patoloģiskas novirzes*		ļoti reti	
aknu disfunkcija, tostarp arī aknu mazspēja*	nav zināmi		
Ādas un zemādas audu bojājumi			
nieze	bieži	ļoti reti	bieži
izsitumi	bieži		bieži
eritēma		ļoti reti	
eksfoliatīvi ādas stāvokļi, tostarp Stīvensa-Džonsona sindroms*	nav zināmi		
daudzformu eritēma*	nav zināmi		
angioedēma*	nav zināmi		
nātrene	nav zināmi	ļoti reti	
bullozs pemfigoīds*	nav zināmi		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
intersticiāls nefrīts	nav zināmi		
* papildinformācijai skatīt 4.4.apakšpunktu			

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Laktacidoze: 0,03 gadījumi uz 1000 pacientgadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakta simptomi biežāk rodas ārstēšanas sākumā un vairumā gadījumu izzūd paši no sevis. Tos var novērst, lietojot metformīnu 2 devu veidā katru dienu ēdienreīzu laikā vai pēc ēšanas.

Ziņots par atsevišķiem hepatīta vai aknu darbības testu patoloģisku noviržu gadījumiem, kas izzuda, pārtraucot metformīna lietošanu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#). minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dati par Vipdomet pārdozēšanu nav pieejami.

Alogliptīns

Klīniskajos pētījumos lielākās lietotās alogliptīna devas bija vienreizēja 800 mg deva veseliem indivīdiem un 400 mg deva vienreiz dienā 14 dienu garumā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (atbilst attiecīgi 32 reizes un 16 reizes pārsniegtai ieteiktajai kopējai dienas devai, kas ir 25 mg alogliptīna).

Metformīns

Lielas metformīna devas pārdozēšanas vai papildu riska gadījumā var rasties laktacidoze. Laktacidoze ir ārkārtējs medicīniskais stāvoklis, ko nepieciešams ārstēt slimnīcā.

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā atbilstoši pacienta klīniskajam stāvoklim jāsāk piemērota uzturošā ārstēšana.

Hemodialīzes ceļā var izvadīt minimālu alogliptīna daudzumu (3 stundu hemodialīzes sesijas laikā tika izvadīti aptuveni 7 % vielas). Tādēļ hemodialīzes klīniskā lietderība alogliptīna izvadīšanai pārdozēšanas gadījumā ir minimāla. Nav zināms, vai alogliptīnu var izvadīt peritoneālās dialīzes ceļā.

Visefektīvākā metode laktāta un metformīna izvadīšanai ir hemodialīze.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai; asins glikozes līmeni pazeminošo zāļu kombinācijas

ATĶ kods: A10BD13.

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Vipdomet ir apvienotas divas hipoglikemizējošas zāles ar savstarpēji papildinošu un atšķirīgu darbības mehānismu, lai uzlabotu glikēmisko kontroli pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu: dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP-4) inhibitors alogliptīns un biguanīdu grupas pārstāvis metformīns.

Alogliptīns

Alogliptīns ir spēcīgs un ļoti selektīvs DPP-4 inhibitors, proti, >10000 reižu selektīvāks pret DPP-4 nekā pret citiem radniecīgajiem enzīmiem, tostarp DPP-8 un DPP-9. DPP-4 ir galvenais enzīms, kas iesaistīts inkretīna hormonu, proti, glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) un GIP (no glikozes atkarīgais insulīnotropais polipeptīds), kuri izdalās zarnās un kuru koncentrācija paaugstinās pēc ēšanas, ātrā noārdīšanās. GLP-1 un GIP pastiprina insulīna biosintēzi un izdalīšanos no aizkuņģa dziedzera βēta šūnām, turklāt GLP-1 inhibē arī glikagona sekrēciju un glikozes ražošanu aknās.

Tādējādi alogliptīns uzlabo glikēmijas kontroli ar no glikozes atkarīga mehānisma starpniecību, veicinot insulīna izdalīšanos un pazeminot glikagona koncentrāciju, kad ir augsts glikozes līmenis.

Metformīns

Metformīns ir biguanīdu grupas zāles ar hipoglikemizējošu iedarbību, kas pazemina gan bazālo, gan postprandiālo glikozes līmeni plazmā. Tas nestimulē insulīna sekrēciju un tādēļ neizraisa hipoglikēmiju.

Metformīnam var būt 3 darbības mehānismi:

- tas samazina glikozes veidošanos aknās, inhibējot glikoneoģenēzi un glikogenolīzi;
- muskuļos tas nedaudz pastiprina jutīgumu pret insulīnu, uzlabojot perifēro glikozes uzņemšanu un izmantošanu;
- tas kavē glikozes uzsūkšanos zarnās.

Metformīns stimulē intracelulāro glikogēna sintēzi, iedarbojoties uz glikogēna sintāzi. Tas arī palielina noteikta veida membrānās esošo glikozes transportētāju (GLUT-1 un GLUT-4) transporta kapacitāti.

Cilvēkiem metformīns labvēlīgi iespaido lipīdu metabolismu neatkarīgi no tā ietekmes uz glikēmiju. Tas pierādīts, lietojot terapeitiskas devas kontrolētos, vidēji ilgos vai ilgos klīniskos pētījumos; metformīns pazemina kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un triglicerīdu līmeni.

Klīniskā efektivitāte

Klīniskajos pētījumos, kas veikti ar mērķi pamatot Vipdomet efektivitāti, bija ietverta alogliptīna un metformīna vienlaicīga lietošana atsevišķu tablešu veidā. Tomēr bioekvivalences pētījumu rezultāti liecina, ka Vipdomet apvalkotās tabletes ir bioekvivalentas attiecīgās devās atsevišķu tablešu veidā vienlaicīgi lietotam alogliptīnam un metformīnam.

Alogliptīna un metformīna vienlaicīga lietošana divkārsās terapijas veidā pētīta pacientiem, kas sākotnēji ārstēti tikai ar metformīnu un tiazolidīndionu vai insulīnu papildinošas terapijas veidā.

Lietojo alogliptīnu 25 mg devā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, maksimālā DPP-4 inhibīcija tika panākta 1 - 2 stundu laikā un pārsniedza 93 % gan pēc vienreizējas 25 mg devas, gan pēc zāļu lietošanas vienreiz dienā 14 dienu garumā. Pēc zāļu lietošanas 14 dienu garumā DPP-4 inhibīcija pēc 24 stundām saglabājās virs 81 %. Kad tika aprēķinātas vidējās glikozes koncentrācijas vērtības četras stundas pēc ēšanas (pēc brokastīm, pusdienām un vakariņām), 14 dienas ilga ārstēšana ar alogliptīnu 25 mg devā bija devusi vidējo pēc placebo koriģēto samazinājumu salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem par -35,2 mg/dl.

Lietojo alogliptīnu 25 mg devā vienu pašu un kombinācijā ar pioglitazonu 30 mg devā, tika pierādīts būtisks postprandiālās glikozes un postprandiālā glikagona vērtības samazinājums, kā arī būtiski paaugstināts postprandiālā aktīvā GLP-1 līmenis 16. nedēļā salīdzinājumā ar placebo ($p < 0,05$). Turklāt alogliptīna monoterapija, lietojot 25 mg devu, un kombinācija ar pioglitazonu 30 mg devā nodrošināja statistiski nozīmīgu ($p < 0,001$) kopējā triglicerīdu daudzuma samazinājumu 16. nedēļā, mērot postprandiālās pakāpeniskās AUC₍₀₋₈₎ izmaiņas no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo.

Kopumā septiņos dubultmaskētos, ar placebo vai aktīvu līdzekli kontrolētos III fāzes klīniskajos pētījumos, kas veikti, lai novērtētu vienlaicīgi lietota alogliptīna un metformīna ietekmi uz glikēmisko kontroli un šo zāļu drošumu, piedalījušies 7151 pacients ar 2. tipa cukura diabētu, tostarp 4202 pacienti, kas ārstēti ar alogliptīnu un metformīnu. Šajos pētījumos 696 ar alogliptīnu/metformīnu ārstēti pacienti bija ≥ 65 gadus veci.

Kopumā ārstēšana ar alogliptīnu ieteiktajā kopējā dienas devā, proti, 25 mg, kombinācijā ar metformīnu uzlaboja glikēmisko kontroli. To noteica pēc klīniski būtiska un statistiski nozīmīga glikolizētā hemoglobīna (HbA1c) un glikozes līmeņa tukšā dūšā vērtības samazinājuma no pētījuma sākuma līdz beigām salīdzinājumā ar kontroles līdzekli. HbA1c vērtības samazinājums bija līdzīgs

dažādās apakšgrupās, tostarp dalot pacientus pēc nieru darbības traucējumiem, vecuma, dzimuma un ķermeņa masas indeksa, savukārt atšķirības starp rasēm (piem., starp baltās un ne-baltās rases pārstāvjiem) bija nelielas. Neatkarīgi no sākotnējās fona terapijas novēroja arī klīniski būtisku HbA1c vērtības samazinājumu salīdzinājumā ar kontroles līdzekli. Augstāka sākotnējā HbA1c vērtība bija saistīta ar izteiktāku HbA1c vērtības samazinājumu. Alogliptīna ietekme uz ķermeņa masu un lipīdiem kopumā bija neitrāla.

Alogliptīns kā metformīnu papildinoša terapija

Alogliptīna, lietota vienreiz dienā 25 mg devā, pievienošana metformīna hidrohlorīda terapijai (vidējā deva = 1847 mg) nodrošināja statistiski nozīmīgu HbA1c un glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā rādītāju uzlabojumu 26. nedēļā pret sākotnējiem rādītājiem, salīdzinot ar placebo pievienošanu (2. tabula). 26. nedēļā ievērojami lielākam skaitam pacientu, kuri saņēma alogliptīnu 25 mg devā (44,4 %), bija sasniegta HbA1c mērķa koncentrācija $\leq 7,0$ %, salīdzinot par pacientiem, kuri saņēma placebo (18,3 %) ($p < 0,001$).

Alogliptīna, lietota vienreiz dienā 25 mg devā, pievienošana metformīna hidrohlorīda terapijai (vidējā deva = 1835 mg) nodrošināja HbA1c rādītāju uzlabojumu 52. nedēļā un 104. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem. 52. nedēļā HbA1c vērtības samazināšanās, lietojot alogliptīnu 25 mg devā plus metformīnu (-0,76 %, 3. tabula) bija līdzīga tai, kādu nodrošināja glipizīda (vidējā deva = 5,2 mg) plus metformīna hidrohlorīda terapija (vidēji deva = 1824 mg, -0,73 %). 104. nedēļā HbA1c vērtības samazināšanās, lietojot alogliptīnu 25 mg devā plus metformīnu (-0,72 %, 3. tabula) bija lielāka par to, kādu nodrošināja glipizīda plus metformīna terapija (-0,59 %). 52. nedēļā 25 mg alogliptīna un metformīna grupā vidējās glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā vērtības izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem bija ievērojami lielāka nekā uz glipizīds un metformīnu ($p < 0,001$). 104. nedēļā 25 mg alogliptīna un metformīna grupā vidējās glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā vērtības izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, bija -3,2 mg/dl, salīdzinot ar 5,4 mg/dl glipizīda un metformīna grupā. Lielākam skaitam pacientu, kuri saņēma alogliptīnu 25 mg devā un metformīnu (48,5 %) bija sasniegta HbA1c mērķa koncentrācija $\leq 7,0$ %, salīdzinot par pacientiem, kuri saņēma glipizīdu un metformīnu (42,8 %) ($p = 0,004$).

12,5 mg alogliptīna un 1000 mg metformīna hidrohlorīda vienlaicīga lietošana divreiz dienā nodrošināja statistiski nozīmīgu sākotnējās HbA1c un glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā vērtības uzlabojumu 26. nedēļā, salīdzinot ar 12,5 mg alogliptīna divreiz dienā vai 1000 mg metformīna hidrohlorīda divreiz dienā atsevišķi. Ievērojami lielākam skaitam pacientu, kuri saņēma 12,5 mg alogliptīna un 1000 mg metformīna hidrohlorīda divreiz dienā (59,5 %), 26. nedēļā bija sasniegts HbA1c mērķa līmenis $< 7,0$ %, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma vai nu tikai 12,5 mg alogliptīna divreiz dienā (20,2 %, $p < 0,001$), vai tikai 1000 mg metformīna hidrohlorīda divreiz dienā (34,3 %, $p < 0,001$).

Alogliptīns kā metformīnu un tiazolidīndionu papildinoša terapija

Alogliptīna, lietota vienreiz dienā 25 mg devā, pievienošana pioglitazona terapijai (vidējā deva = 35,0 mg, ar metformīnu vai sulfonilurīnvielas grupas līdzekli vai bez tiem) nodrošināja statistiski nozīmīgu HbA1c un glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā rādītāju uzlabojumu 26. nedēļā pret sākotnējiem rādītājiem, salīdzinot ar placebo pievienošanu (2. tabula). Klīniski nozīmīgu HbA1c vērtības samazinājumu salīdzinājumā ar placebo novēroja arī ar 25 mg devā lietotu alogliptīnu, neatkarīgi no tā, vai pacienti vienlaikus saņēma arī terapiju ar metformīnu vai sulfonilurīnvielas grupas zālēm. 26. nedēļā ievērojami lielākam skaitam pacientu, kuri saņēma alogliptīnu 25 mg devā (49,2 %), bija sasniegta HbA1c mērķa koncentrācija $\leq 7,0$ %, salīdzinot par pacientiem, kuri saņēma placebo (34,0 %) ($p = 0,004$).

Alogliptīna, lietota 25 mg devā vienreiz dienā, pievienošana pioglitazona (30 mg) terapijai kombinācijā metformīna hidrohlorīdu (vidējā deva = 1867,9 mg) 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem nodrošināja HbA1c vērtības uzlabojumu, kas bija statistiski nozīmīgs un ne sliktāks par to, kādu deva 45 mg pioglitazona kombinācijā ar metformīna hidrohlorīda terapiju (vidējā deva = 1847,6 mg, 3. tabula). Būtiskais HbA1c vērtības samazinājums, kāds tika novērots, lietojot alogliptīnu 25 mg devā plus pioglitazonu 30 mg devā un metformīnu, saglabājās visā 52 nedēļas ilgajā ārstēšanas periodā, salīdzinot ar pioglitazonu 45 mg devā un metformīnu (visos laika punktos

p<0,001). Turklāt 52. nedēļā 25 mg alogliptīna plus 30 mg pioglitazona un metformīna grupā bija būtiski lielākas vidējās FPG vērtības izmaiņas nekā 45 mg pioglitazona un metformīna grupā (p<0,001). 52. nedēļā ievērojami lielākam skaitam pacientu, kuri saņēma alogliptīnu 25 mg devā plus 30 mg pioglitazona un metformīnu (33,2 %), bija sasniegta HbA1c mērķa koncentrācija ≤7,0 %, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma 45 mg pioglitazona un metformīnu (21,3 %, p<0,001).

Alogliptīns kā metformīnu un insulīnu papildinoša terapija

Alogliptīna, lietota vienreiz dienā 25 mg devā, pievienošana insulīna terapijai (vidējā deva = 56,5 SV, kopā ar metformīnu vai bez tā), nodrošināja statistiski nozīmīgu HbA1c un FPG rādītāju uzlabojumu 26. nedēļā pret sākotnējiem rādītājiem, salīdzinot ar placebo pievienošanu (2. tabula). Klīniski nozīmīgs HbA1c vērtības samazinājums salīdzinājumā ar placebo tika novērots arī ar 25 mg devā lietotu alogliptīnu, neatkarīgi no tā, vai pacienti vienlaikus saņēma arī terapiju ar metformīnu. 26. nedēļā lielākam skaitam pacientu, kuri saņēma alogliptīnu 25 mg devā (7,8 %), bija sasniegta HbA1c mērķa koncentrācija ≤7,0 %, salīdzinot par pacientiem, kuri saņēma placebo (0,8 %).

2. tabula. HbA1c vērtības izmaiņas (%) 26. nedēļā salīdzinājumā ar pētījuma sākumu, lietojot alogliptīnu 25 mg devā ar placebo kontrolētajā pētījumā (FAS, LOCF)			
Pētījums	Vidējā sākotnējā HbA1c vērtība (%) (SN)	Vidējās HbA1c vērtības izmaiņas no pētījuma sākuma (%)[†] (SK)	Atbilstoši placebo koriģētās vidējās HbA1c vērtības izmaiņas no pētījuma sākuma (%)[†] (divpusējs 95 % TI)
<i>Papildu kombinētās terapijas placebo kontrolētie pētījumi</i>			
Alogliptīns 25 mg vienreiz dienā ar metformīnu (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
Alogliptīns 25 mg vienreiz dienā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Alogliptīns 25 mg vienreiz dienā ar tiazolidīndionu ± metformīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājums (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
Alogliptīns 25 mg vienreiz dienā ar insulīnu + metformīnu (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = <i>full analysis set</i> (pilns analīžu kopums) LOCF = <i>last observation carried forward</i> (pēdējā novērošana pārcelta uz priekšu) [†] Vidējie rādītāji pēc mazāko kvadrātu metodes koriģēti atbilstoši iepriekš veiktai antihiperglikēmiskai terapijai un sākotnējām vērtībām * p<0,001, salīdzinot ar placebo vai placebo+kombinētu terapiju			

3. tabula. HbA1c vērtības izmaiņas (%) no pētījuma sākumā, lietojot alogliptīnu 25 mg devā, ar aktīvu līdzekli kontrolētā pētījumā (PPS, LOCF)			
Pētījums	Vidējā sākotnējā HbA1c vērtība (%) (SN)	Vidējās HbA1c vērtības izmaiņas no pētījuma sākuma (%)[†] (SK)	Atbilstoši ārstēšanai koriģētās HbA1c vērtības izmaiņas no pētījuma sākuma (%)[†] (vienpusējs TI)
<i>Papildu kombinētās terapijas pētījumi</i>			
Alogliptīns 25 mg vienreiz dienā ar metformīnu, salīdzinot ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu + metformīnu Izmaiņas 52. nedēļā (n=382)	7,61 (0,527)	-0,71 (0,027)	-0,03 (-bezgalība, 0,059)
Izmaiņas 104. nedēļā (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-bezgalība, -0,006)
Alogliptīns 25 mg vienreiz dienā ar tiazolidīndionu + metformīnu, salīdzinot ar tiazolidīndiona devas titrēšanu + metformīnu Izmaiņas 26. nedēļā (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-bezgalība, -0,35)
Izmaiņas 52. nedēļā (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-bezgalība, -0,28)
PPS = <i>per protocol set</i> (protokolam atbilstošā kopa) LOCF = <i>last observation carried forward</i> (pēdējā novērošana pārcelta uz priekšu) * Līdzvērtīgums un pārākums ir statistiski pierādīts [†] Vidējie rādītāji pēc mazāko kvadrātu metodes koriģēti atbilstoši iepriekš veiktai antihiperglikēmiskai terapijai un sākotnējām vērtībām			

Gados vecāki cilvēki (≥65 gadus veci)

Ieteiktās alogliptīna un metformīna devas efektivitāti un drošumu tādu pacientu apakšgrupā, kam bija 2. tipa cukura diabēts un kas bija ≥65 gadus veci, pārskatīja un atzina par atbilstošu profilam, kāds noteikts pacientiem līdz 65 gadu vecumam.

Klīniskais drošums

Kardiovaskulārais drošums

Apvienotā analīzē, izmantojot datus no 13 pētījumiem, kopējā kardiovaskulāras nāves, neletāla miokarda infarkta un neletāla insulta sastopamība starp pacientiem, kurus ārstēja ar 25 mg alogliptīna, aktīvu kontroles līdzekli vai placebo, bija līdzīga.

Turklāt ar 5380 pacientiem, kuriem bija augsts kardiovaskulārais risks, veica prospektīvu, randomizētu, kardiovaskulāro iznākumu drošuma pētījumu, lai izvērtētu alogliptīna ietekmi, salīdzinot ar placebo (kad tas iekļauts aprūpes standartā), attiecībā uz nozīmīgiem nevēlamiem kardiovaskulāriem notikumiem (*major adverse cardiovascular events, MACE*), ieskaitot laiku līdz pirmajam jebkāda veida notikumam no saliktā kritērija, kuru veidoja kardiovaskulārā nāve, neletāls miokarda infarkts un neletāls insults pacientiem ar nesenu (15 līdz 90 dienas) akūtu koronāru notikumu. Pēc sākotnējiem rādītājiem pacientu vidējais vecums bija 61 gads, vidējais ilgums ar cukura diabētu 9,2 gadi, un vidējā HbA1c vērtība 8,0 %.

Pētījums pierādīja, ka alogliptīns nepalielināja MACE risku, salīdzinot ar placebo [riska attiecība: 0.96; vienpusējs 99 % ticamības intervāls: 0-1,16]. Alogliptīna grupā 11,3 % pacientu novēroja MACE, salīdzinot ar 11,8 % pacientu placebo grupā.

4. tabula. MACE, par kuriem ziņots kardiovaskulāro iznākumu pētījumā		
	Pacientu skaits (%)	
	Alogliptīns 25 mg	Placebo
	N=2701	N=2679
Primārais saliktais mērķa kritērijs [pirmais notikums - KV nāve, neletāls MI un neletāls insults]	305 (11,3)	316 (11,8)
Kardiovaskulāra nāve*	89 (3,3)	111 (4,1)
Neletāls miokarda infarkts	187 (6,9)	173 (6,5)
Neletāls insults	29 (1,1)	32 (1,2)
*Kopumā letāls iznākums (visu cēloņu mirstība) bija 153 pacientiem (5,7 %) alogliptīna grupā un 173 pacientiem (6,5 %) placebo grupā.		

703 pacientiem novēroja notikumu sekundāra MACE saliktā mērķa kritērija ietvaros (pirmais notikums bija kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts, neletāls insults un steidzama revaskularizācijas nepieciešamība nestabilas stenokardijas dēļ). Alogliptīna grupā 12,7 % (344 pacientiem) novēroja notikumu sekundārā MACE saliktā mērķa kritērija ietvaros, salīdzinot ar 13,4 % (359 pacientiem) placebo grupā [riska attiecība = 0,95; vienpusējs 99 % ticamības intervāls: 0-1,14].

Hipoglikēmija

Apvienotajā analīzē, kurā izmantoja datus no 12 pētījumiem, jebkādu hipoglikēmijas epizožu kopējā sastopamība pacientiem, kurus ārstēja ar 25 mg alogliptīna, bija mazāka nekā pacientiem, kurus ārstēja ar 12,5 mg alogliptīna, aktīvu kontroles līdzekli vai placebo (attiecīgi 3,6 %, 4,6 %, 12,9 % un 6,2 %). Vairumā šādu epizožu intensitāte bija no vieglas līdz vidēji smagai. Kopējā smagas hipoglikēmijas epizožu sastopamība starp pacientiem, kurus ārstēja ar 25 mg alogliptīna, un starp pacientiem, kurus ārstēja ar 12,5 mg alogliptīna, bija līdzīga, un mazāka nekā sastopamība pacientiem, kurus ārstēja ar aktīvu kontroles līdzekli vai placebo (attiecīgi 0,1 %, 0,1 %, 0,4 % un 0,4 %). Prospektīvā, randomizētā, kontrolētā kardiovaskulāro iznākumu pētījumā pētnieks ziņoja, ka hipoglikēmijas notikumi pacientiem, kuri saņēma placebo (6,5 %) un pacientiem, kuri saņēma alogliptīnu (6,7 %) papildus standarta aprūpei, bija līdzīgi.

Klīniskajā pētījumā, lietojot alogliptīnu monoterapijas veidā, hipoglikēmijas sastopamība bija līdzīga tai, kāda novērota, lietojot placebo, un mazāka nekā placebo, lietojot citā pētījumā papildus sulfonilurīnvielas atvasinājumam.

Lielāku hipoglikēmijas biežumu konstatēja trīskāršas terapijas gadījumā kopā ar tiazolidīndionu un metformīnu un kombinācijā ar insulīnu, kā novērots arī citiem DPP-4 inhibitoriem.

Uzskata, ka pacienti (vecums ≥ 65 gadi) ar 2. tipa cukura diabētu ir pakļauti lielākam hipoglikēmijas epizožu riskam nekā pacienti, kuru vecums ir < 65 gadi. Apvienotajā analīzē, izmantojot datus no 12 pētījumiem, kopējā jebkādu hipoglikēmijas epizožu sastopamība starp pacientiem, kuru vecums bija ≥ 65 gadi un kurus ārstēja ar 25 mg alogliptīna (3,8 %), bija līdzīgs kā pacientiem, kuru vecums bija < 65 gadi (3,6 %).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Vipdomet 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai visās pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ar veseliem indivīdiem veikto bioekvivalences pētījumu rezultāti liecina, ka Vipdomet apvalkotās tabletes ir bioekivalentas attiecīgās devās atsevišķu tablešu veidā vienlaicīgi lietotam alogliptīnam un metformīnam.

Vienlaicīga alogliptīna lietošana 100 mg devā vienreiz dienā un metformīna hidrohlorīda lietošana 1 000 mg devā divreiz dienā 6 dienu garumā veseliem indivīdiem neatstāja klīniski nozīmīgu ietekmi uz alogliptīna vai metformīna farmakokinētiku.

Vipdomet lietošana ēdienreīzu laikā nemainīja alogliptīna vai metformīna kopējo iedarbības līmeni (AUC). Tomēr, lietojot Vipdomet kopā ar uzturu, maksimālā alogliptīna un metformīna koncentrācija plazmā pazeminājās vidēji attiecīgi par 13 % un 28 %. Laiks līdz alogliptīna maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā (T_{max}) nemainījās, bet metformīna T_{max} bija aizkavēts, proti, 1,5 stundas. Šīs pārmaiņas, šķiet, nav klīniski nozīmīgas (skatīt tālāk).

Metformīna farmakokinētikas dēļ Vipdomet jālieto divreiz dienā. Turklāt tas jālieto ēdienreīzu laikā, lai mazinātu ar metformīnu saistītās nevēlamās kuņģa-zarnu trakta blakusparādības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vipdomet farmakokinētika bērniem un pusaudžiem, kuru vecums ir <18 gadi, līdz šim nav noteikta. Dati nav pieejami (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Turpmākajā sadaļā ir sniegta informācija par atsevišķo Vipdomet sastāvdaļu (alogliptīna/metformīna) farmakokinētiskajām īpašībām, par ko ziņots attiecīgajos zāļu aprakstos.

Alogliptīns

Ir pierādīts, ka alogliptīna farmakokinētika veseliem indivīdiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ir līdzīga.

Uzsūkšanās

Alogliptīna absolūtā biopieejamība ir aptuveni 100 %.

Lietošana ēdienreizes ar augstu tauku saturu laikā nemainīja kopējo un maksimālo alogliptīna iedarbības līmeni. Tādēļ alogliptīnu var lietot ēdienreīzu laikā vai neatkarīgi no tām.

Pēc vienreizējas perorālas līdz 800 mg lielas devas lietošanas veseliem indivīdiem alogliptīns strauji uzsūcās, un maksimālā koncentrācija plazmā tika konstatēta 1 līdz 2 stundu laikā (vidējais T_{max}) pēc zāļu lietošanas.

Ne veseliem indivīdiem, ne pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu nenovēroja klīniski nozīmīgu uzkrāšanos pēc vairākkārtējas lietošanas.

Kopējais un maksimālais alogliptīna iedarbības līmenis paaugstinājās proporcionāli vienreizējo devu amplitūdā no 6,25 mg līdz 100 mg (aptverot visu terapeitisko devu amplitūdu). Alogliptīna AUC individuālo variāciju koeficients bija neliels (17 %).

Izkliede

Pēc vienreizējas 12,5 mg lielas alogliptīna devas lietošanas veseliem indivīdiem sadalījuma tilpums terminālās fāzes laikā bija 417 l, kas liecina par labu aktīvās vielas sadalījumu audos.

Ar plazmas olbaltumvielām alogliptīns saistās 20–30 % apmērā.

Biotransformācija

Alogliptīns nav pakļauts plašam metabolismam, 60–70 % no devas izdalās kā neizmainīta aktīvā viela ar urīnu.

Pēc perorālas [¹⁴C] alogliptīna devas lietošanas nelielā daudzumā konstatēja divus metabolītus, proti, N-demetilētu alogliptīnu, M-I (<1 % no pamatsavienojuma), un N-acetilētu alogliptīnu, M-II (<6 % no pamatsavienojuma). M-I ir aktīvs metabolīts, un tas, līdzīgi alogliptīnam, ir ļoti selektīvs DPP-4 inhibitors; M-II nepiemīt nekāda inhibējoša aktivitāte pret DPP-4 vai citiem ar DPP saistītiem enzīmiem. *In vitro* dati liecina, ka ierobežotajā alogliptīna metabolismā iesaistīti CYP2D6 un CYP3A4.

In vitro pētījumi liecina, ka alogliptīns neinducē CYP1A2, CYP2B6 vai CYP2C9 un neinhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A4 tādā koncentrācijā, kāda tiek sasniegta, lietojot ieteikto alogliptīna devu, proti, 25 mg. *In vitro* pētījumi liecina, ka alogliptīns ir vājš CYP3A4 inducētājs, taču *in vivo* pētījums nav pierādīts, ka alogliptīns inducētu CYP3A4.

In vitro pētījumos alogliptīns neinhibēja šādus renālos transportētājus: OAT1, OAT3 un OCT2.

Alogliptīns galvenokārt pastāv (R)-enantiomēra formā (>99 %), un tam nepiemīt vai minimāli piemīt spēja hirāli pārveidoties par (S)-enantiomēru *in vivo*. Lietojot terapeitiskās devas, (S)-enantiomērs nav konstatējams.

Eliminācija

Alogliptīns tika eliminēts ar vidējo terminālo pusperiodu ($T_{1/2}$) aptuveni 21 stunda.

Pēc perorālas [¹⁴C] alogliptīna devas lietošanas 76 % no kopējās radioaktivitātes tika izvadīti ar urīnu, bet 13 % — ar fecēm.

Alogliptīna vidējais renālais klīrenss (170 ml/min) bija lielāks nekā vidējais aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aptuveni 120 ml/min), kas liecina par zināmu aktīvu izdalīšanos caur nierēm.

Atkarība no laika

Alogliptīna kopējā sistēmiskā iedarbība ($AUC_{(0-inf)}$) pēc vienreizējas devas lietošanas bija līdzīga kā sistēmiskā iedarbība vienā devas intervālā ($AUC_{(0-24)}$) pēc 6 dienām, kad zāles tika lietotas vienreiz dienā. Tas liecina, ka pēc vairākkārtējas lietošanas alogliptīna kinētika nav atkarīga no laika.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Vienreizēju 50 mg lielu alogliptīna devu lietoja 4 pacientu grupām ar atšķirīgu nieru darbības traucējumu pakāpi CrCl, izmantojot *Cockcroft-Gault* formulu): viegliem (CrCl = >50 līdz ≤80 ml/min), vidēji smagiem (CrCl = ≥30 līdz ≤50 ml/min) un smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl = <30 ml/min) un ar nieru slimību galējā stadijā, kad tiek veikta hemodialīze.

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem novēroja aptuveni 1,7 reizes lielu AUC pieaugumu. Tomēr, tā kā alogliptīna AUC vērtību sadalījums šiem pacientiem iekļāvās tajās pašās robežās kā kontroles indivīdiem, alogliptīna deva pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību galējā stadijā, kad tiek veikta hemodialīze, novērots alogliptīna sistēmiskās iedarbības pieaugums attiecīgi par 2 un 4 reizēm. (Pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā tika veikta hemodialīze uzreiz pēc alogliptīna lietošanas. Pamatojoties uz vidējo koncentrāciju dializātā, 3 stundas ilgā hemodialīzes

sesijā tika izvadīti aptuveni 7 % aktīvās vielas.) Tādēļ, lai saglabātu tādu pašu alogliptīna sistēmisko iedarbību, kādu novēro pacientiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem, pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem vai pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā, kad nepieciešama dialīze, jālieto mazākas alogliptīna devas (skatīt iepriekš un 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem alogliptīna kopējā sistēmiskā iedarbība bija aptuveni par 10 % mazāka, un maksimālā iedarbība bija aptuveni par 8 % mazāka nekā indivīdiem kontroles grupā. Šādas pakāpes samazinājumu neuzskatīja par klīniski nozīmīgu. Tādēļ pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (vērtējums pēc *Child-Pugh* skalas no 5 līdz 9) alogliptīna devas pielāgošana nav nepieciešama. Nav veikti pētījumi par alogliptīna lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (vērtējums pēc *Child-Pugh* skalas > 9).

Vecums, dzimums, rase, ķermeņa masa

Vecums (vecums no 65 līdz 81 gadam), dzimums, rase (baltā, melnā un aziātu) un ķermeņa masa neradīja nekādu klīniski nozīmīgu ietekmi uz alogliptīna farmakokinētiku. Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Alogliptīna farmakokinētika bērniem un pusaudžiem, kuru vecums ir <18 gadi, līdz šim nav noteikta. Dati nav pieejami (skatīt 4.2. apakšpunktu un iepriekš).

Metformīns

Uzsūkšanās

Pēc perorālas metformīna lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā ($C_{\max}$) tiek sasniegta aptuveni 2,5 stundu laikā ($T_{\max}$). 500 mg vai 850 mg metformīna hidrohlorīda tablešu absolūtā biopieejamība veseliem indivīdiem ir 50–60 %. Pēc perorālas lietošanas fēcēs konstatētā neabsorbētā daļa bija 20–30 %.

Pēc perorālas lietošanas metformīna uzsūkšanās ir piesātināma un nepilnīga. Uzskata, ka metformīna uzsūkšanās farmakokinētika ir nelineāra.

Lietojot metformīnu ieteiktajās devās un ievērojot parasto lietošanas shēmu, līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 24–48 stundu laikā, un parasti tā ir zemāka par 1 mikrogramu/ml. Kontrolētos klīniskajos pētījumos metformīna maksimālā koncentrācija plazmā ($C_{\max}$) nepārsniedza 4 mikrogramus/ml, arī lietojot maksimālās devas.

Pārtika nedaudz kavē metformīna uzsūkšanos un samazina tās apjomu. Pēc 850 mg metformīna hidrohlorīda tabletes lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā bija par 40 % zemāka, AUC bija par 25 % mazāks, bet laiks līdz maksimālajai koncentrācijai plazmā ($T_{\max}$) bija par 35 minūtēm ilgāks. Šo atšķirību klīniskā nozīme nav zināma.

Izkliede

Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir niecīga. Metformīns nodalās eritrocītos. Maksimālā koncentrācija asinīs ir zemāka par maksimālo koncentrāciju plazmā, un tās tiek sasniegtas aptuveni vienādā laikā. Domājams, ka eritrocīti ir sekundārais izklijes nodaļums. Vidējais sadalījuma tilpums (V_d) variēja no 63 līdz 276 l.

Biotransformācija

Metformīns izdalās neizmainītā veidā ar urīnu. Metabolīti cilvēka organismā nav konstatēti.

Eliminācija

Metformīna renālais klīrenss ir >400 ml/min, kas liecina par to, ka metformīns tiek izvadīts glomerulārās filtrācijas un tubulārās sekrēcijas ceļā. Pēc perorālas devas lietošanas šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 6,5 stundas.

Ja ir traucēta nieru darbība, renālais klīrenss ir samazināts proporcionāli kreatinīna vērtībai, tādēļ eliminācijas pusperiods ir ilgāks, kā rezultātā ir paaugstināta metformīna koncentrācija plazmā.

Vipdomet

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Tā kā Vipdomet satur metformīnu, to nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību galējā stadijā, kad nepieciešama dialīze (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Vipdomet nedrīkst lietot pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vienlaicīga ārstēšana ar alogliptīnu un metformīnu neizraisīja jaunus toksicitātes gadījumus, un ietekmi uz kādas vielas toksikokinētiku nekonstatēja.

Žurkām netika novērotas ar ārstēšanu saistītas augļa patoloģijas pēc vienlaicīgas alogliptīna un metformīna lietošanas, alogliptīna sistēmiskajai iedarbībai aptuveni 28 līdz 29 reizes un metformīna sistēmiskajai iedarbībai 2 līdz 2,5 reizes pārsniedzot iedarbību, kādu novēro, lietojot maksimālo cilvēkiem ieteikto devu, kas ir attiecīgi 25 mg dienā un 2000 mg dienā. Lietojot lielākas metformīna devas (alogliptīna sistēmiskajai iedarbībai aptuveni 20 reizes pārsniedzot to, kādu rada maksimālā cilvēkiem ieteiktā deva, un metformīna sistēmiskajai iedarbībai 5–6 reizes pārsniedzot to, kādu rada maksimālā cilvēkiem ieteiktā deva), šai kombinācijai novērots teratogenitātes potenciāls nelielam skaitam augļu (mikroftalmija, nedaudz uz āru izspiedušās acis un aukslēju šķeltne).

Turpmāk sniegtie dati ir iegūti pētījumos, kas veikti atsevišķi ar alogliptīnu vai metformīnu.

Alogliptīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un toksisku ietekmi neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Līmenis, kādā nenovēroja nevēlamu ietekmi (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem, kuru ilgums bija attiecīgi līdz 26 un 39 nedēļām, ļāva noteikt sistēmiskās iedarbības robežvērtības, kas bija aptuveni attiecīgi 147 un 227 reizes augstākas par sistēmisko iedarbību cilvēkiem, lietojot ieteikto kopējo dienas devu, proti, 25 mg alogliptīna.

Standarta genotoksicitātes pētījumos *in vitro* un *in vivo* alogliptīns nebija genotoksisks.

Alogliptīns nebija kancerogēns 2 gadus ilgos kancerogenitātes pētījumos, ko veica ar žurkām un pelēm. Lietojot mazāko devu (kas 27 reizes pārsniedz iedarbības līmeni cilvēkam), žurku tēviņu urīnpūslī novēroja minimālu vai nelielu vienkāršā pārējas epitēlija šūnu hiperplāziju; līmenis bez novērotas ietekmes (*no observed effect level*; NOEL) nav skaidri noteikts.

Sistēmiskajai iedarbībai ievērojami pārsniedzot sistēmisko iedarbību cilvēkiem ieteiktās devas lietošanas gadījumā, nenovēroja alogliptīna nevēlamu ietekmi uz žurku auglību, reprodukciju vai agrīno embrionālo attīstību. Lai gan fertilitāte netika ietekmēta, tēviņiem novēroja nelielu, statistisku

patoloģisku spermas rādītāju gadījumu skaita pieaugumu, taču ar tādu sistēmiskās iedarbības līmeni, kas ievērojami pārsniedza sistēmiskās iedarbības līmeni cilvēkiem ieteiktās devas lietošanas gadījumā.

Žurkām alogliptīns šķērso placentāro barjeru.

Alogliptīns nebija teratogēns žurkām vai trušiem, sistēmiskās iedarbības līmenim NOAEL ievērojami pārsniedzot sistēmiskās iedarbības līmeni cilvēkiem ieteiktās devas lietošanas gadījumā. Lielākas alogliptīna devas nebija teratogēnas, taču bija toksiskas mātītei un bija saistītas ar kavētu un/vai iztrūkstošu kaulu pārkaulošanos un samazinātu augļa svaru.

Pre- un postnatālās attīstības pētījumā ar žurkām, sistēmiskajai iedarbībai ievērojami pārsniedzot to, kāda vērojama cilvēkiem pēc ieteiktās devas lietošanas, kaitīgu ietekmi uz embrija attīstību vai uz mazuļu augšanu un attīstību nenovēroja. Lielākas alogliptīna devas samazināja mazuļu svaru un izraisīja noteiktu ietekmi uz attīstību, ko uzskatīja par sekundāru un saistītu ar nelielo svaru.

Pētījumi ar žurkām laktācijas periodā liecina, ka alogliptīns izdalās pienā.

Jaunām žurkām pēc atkārtotu devu lietošanas 4 un 8 nedēļu garumā ar alogliptīnu saistīta ietekme nav novērota.

Metformīns

Neklīniskajos metformīna standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts
Mikrokristāliskā celuloze
Povidons K30
Krospovidons A tipa
Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze
Talks
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Polihlortrifluoretilēna (PHTFE)/polivinilhlorīda (PVH) blisteri ar caurspiežamu pārsedzošu alumīnija foliju. Iepakojumu lielums pa 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 apvalkotajām tabletēm vai vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 196 (2 kastītes pa 98) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/843/001-026

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 19. septembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 24. maijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Īrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE (AR *BLUE BOX*) (IZŅEMOT VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMUS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vipdomet 12,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

alogliptin/metformin hydrochloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 12,5 mg alogliptīna (benzoāta veidā) un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
20 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes
112 apvalkotās tabletes
120 apvalkotās tabletes
180 apvalkotās tabletes
196 apvalkotās tabletes
200 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Perorālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**VIDĒJA KARTONA KASTĪTE (BEZ *BLUE BOX*)
TIKAI VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS (2X98 TABLETES)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vipdomet 12,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

alogliptin/metformin hydrochloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 12,5 mg alogliptīna (benzoāta veidā) un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

98 apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļas nedrīkst tirgot katru atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Perorālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/13/843/025 2x98 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (AR *BLUE BOX*)****TIKAI VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS (2X98 TABLETES)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes

alogliptin/metformin hydrochloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 12,5 mg alogliptīna (benzoāta veidā) un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Vairāku kastīšu iepakojums: 196 (2 iepakojumi pa 98) apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Perorālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/843/025 196 (2x98) apvalkotās tabletes (vairāku kastīšu iepakojums)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vipdomet 12,5 mg/850 mg tabletes

alogliptin/metformin hydrochloride

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Takeda

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE(AR *BLUE BOX*) (IZŅEMOT VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMUS)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

alogliptin/metformin hydrochloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 12,5 mg alogliptīna (benzoāta veidā) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
20 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes
112 apvalkotās tabletes
120 apvalkotās tabletes
180 apvalkotās tabletes
196 apvalkotās tabletes
200 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Perorālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**VIDĒJA KARTONA KASTĪTE (BEZ *BLUE BOX*)
TIKAI VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS (2X98 TABLETES)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

alogliptin/metformin hydrochloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 12,5 mg alogliptīna (benzoāta veidā) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

98 apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļas nedrīkst tirgot katru atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Perorālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/843/026 2x98 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (AR *BLUE BOX*)****TIKAI VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS (2X98 TABLETES)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

alogliptin/metformin hydrochloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 12,5 mg alogliptīna (benzoāta veidā) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Vairāku kastīšu iepakojums: 196 (2 iepakojumi pa 98) apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Perorālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/843/026 196 (2x98) apvalkotās tabletes (vairāku kastīšu iepakojums)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg tabletes

alogliptin/metformin hydrochloride

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Takeda

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Vipdomet 12,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes Vipdomet 12,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes alogliptin/metformin hydrochloride

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāji ar ārstu vai farmaceitu.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vipdomet un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vipdomet lietošanas
3. Kā lietot Vipdomet
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vipdomet
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Vipdomet un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Vipdomet

Vipdomet vienā tabletē satur divas dažādas zāles, kuru nosaukumi ir alogliptīns un metformīns:

- alogliptīns pieder pie zāļu grupas, ko sauc par DPP-4 inhibitoriem (dipeptidilpeptidāzes-4 inhibitoriem). Alogliptīns darbojas, lai palielinātu insulīna daudzumu organismā pēc ēdienreizes un lai samazinātu cukura daudzumu organismā.
- metformīns pieder pie zāļu grupas, ko dēvē par biguanīdiem un kas arī palīdz pazemināt cukura līmeni asinīs, samazinot aknās sintezētā cukura daudzumu un palīdzot insulīnam iedarboties daudz efektīvāk.

Abas šīs zāļu grupas pieder pie "perorālajiem pretdiabēta līdzekļiem".

Kādam nolūkam lieto Vipdomet

Vipdomet lieto cukura līmeņa asinīs pazemināšanai pieaugušiem cilvēkiem ar 2. tipa cukura diabētu. 2. tipa cukura diabētu sauc arī par insulīnneatkarīgo cukura diabētu jeb INCD.

Vipdomet lieto tad, ja cukura līmeni asinīs nav iespējams pienācīgi kontrolēt ar diētu, fiziskajām aktivitātēm un citiem pretdiabēta līdzekļiem, piemēram, tikai metformīnu; tikai insulīnu vai ar metformīnu un pioglitazonu kopā.

Ja Jūs jau lietojat alogliptīnu un metformīnu atsevišķu tablešu veidā, tās var aizstāt ar Vipdomet, lietojot tikai vienu tableti.

Svarīgi, lai Jūs turpinātu ievērot Jūsu medicīnas māsas vai ārsta sniegtos ieteikumus par diētu un fiziskajām aktivitātēm.

2. Kas Jums jāzina pirms Vipdomet lietošanas

Nelietojiet Vipdomet šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret alogliptīnu, metformīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir bijusi smaga alerģiska reakcija pret jebkurām citām līdzīgām zālēm, kuras Jūs lietojat, lai kontrolētu cukura līmeni asinīs. Smagas alerģiskas reakcijas simptomi var būt, piemēram, šādi: izsitumi, virs ādas virsmas pacelti sarkani plankumi uz ādas (nātrene), sejas, lūpu, mēles un rīkles tūska, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu. Papildus simptomi var būt, piemēram, vispārēja nieze un karstuma sajūta, īpaši galvas matainās daļas, mutes, rīkles, delnu un pēdu apakšas rajonā (Stīvensa-Džonsona sindroms);
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir nekontrolēts cukura diabēts, kas izpaužas, piemēram, ar smagu hiperglikēmiju (augstu glikozes līmeni asinīs), sliktu dūšu, vemšanu, caureju, strauju ķermeņa masas zudumu, laktacidozi (skatīt “Laktacidozes risks” tālāk) vai ketoacidozi. Ketoacidoze ir stāvoklis, kad asinīs uzkrājas vielas, kuras sauc par “ketonvielām”, un var sākties diabētiskā prekoma. Ketoacidozes simptomi ir sāpes vēderā, ātra un dziļa elpošana, miegainība vai neparasta augļu smarža elpā.
- ja Jums ir smaga infekcija vai smaga dehidratācija (zaudēts daudz organisma šķidruma).
- ja Jums nesen ir bijusi sirdslēkme vai smagi asinsrites traucējumi, to vidū arī šoks;
- ja Jums ir smagi elpošanas traucējumi;
- ja Jums ir aknu slimība;
- ja Jūs pārmērīgi lietojat alkoholu (vai nu katru dienu vai lielā daudzumā reizi pa reizei);

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Vipdomet lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts (Jūsu organismā vispār neveidojas insulīns);
- ja Jūs lietojat Vipdomet kopā ar insulīnu vai tiazolidīndionu. Lai izvairītos no pārāk zema cukura līmeņa asinīs (hipoglikēmijas), Jūsu ārsts var vēlēties samazināt Jūsu lietoto insulīna vai tiazolidīndiona devu, ja Jūs to lietojat kopā ar Vipdomet;
- ja Jūs lietojat citas zāles cukura diabēta ārstēšanai, kuras satur “sulfonilurīnvielas preparātu”, Jūs nedrīkstat sākt lietot Vipdomet;
- ja Jums pašlaik ir vai agrāk ir bijusi aizkuņģa dziedzera slimība;
- ja Vipdomet terapijas laikā novērojat simptomus, kas var liecināt par aknu bojājumu.

Sazinieties ar ārstu, ja novērojat pūšļus uz ādas, jo tās var būt pazīmes stāvoklim, ko sauc par bullozo pemfigoīdu. Ārsts var lūgt Jūs pārtraukt alogliptīna lietošanu.

Laktacidozes risks

Vipdomet var izraisīt ļoti reti sastopamu, bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par laktacidozi, jo īpaši, ja Jūsu nieres nedarbojas pareizi. Laktacidozes risks paaugstinās arī nekontrolēta cukura diabēta, smagu infekciju, ilgstošas badošanās vai alkohola lietošanas, dehidratācijas (skatīt sīkāku informāciju tālāk) un aknu problēmu gadījumā, kā arī jebkuros medicīniskos stāvokļos, kuru gadījumā ir traucēta skābekļa piegāde kādai ķermeņa daļai (piemēram, smaga akūta sirds slimība). Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

Īslaicīgi pārtrauciet Vipdomet lietošanu, ja Jums ir stāvoklis, kas varētu būt saistīts ar dehidratāciju (nozīmīgu organisma atūdeņošanos), piemēram, smaga vemšana, caureja, drudzis, pārkarsana vai samazināta šķidruma uzņemšana. Konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

Pārtrauciet Vipdomet lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu, ja Jums rodas kāds no laktacidozes simptomiem, jo šis stāvoklis var izraisīt komu.

Laktacidoze ir neatliekami ārstējams medicīniskais stāvoklis un jāārstē slimnīcā. Ja ir aizdomas par laktacidozi, meklējiet medicīnisku palīdzību pie ārsta vai slimnīcā.

Laktacidozes simptomi ietver:

- vemšanu,

- sāpes vēderā,
- muskuļu krampjus,
- vispārēju sliktu pašsajūtu ar izteiktu nogurumu,
- elpošanas grūtības,
- pazeminātu ķermeņa temperatūru un sirdsklauves.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus, ja:

- ir zināms, ka Jums ir ģenētiski iedzimta slimība, kas ietekmē mitohondriju (enerģiju ražojošos komponentus šūnās), piemēram, *MELAS* sindroms (mitohondriālās encefalopātijas, miopātijas, laktacidozes un insultam līdzīgas epizodes) vai no mātes iedzimts cukura diabēts un kurlums (*maternal inherited diabetes and deafness, MIDD*);
- pēc metformīna lietošanas uzsākšanas Jums ir kāds no šiem simptomiem: krampju lēkmes, kognitīvo spēju samazināšanās, ķermeņa kustību traucējumi, simptomi, kas norāda uz nervu bojājumiem (piemēram, sāpes vai nejutīgums), migrēna un kurlums.

Ja Jums ir nepieciešama liela apjoma ķirurģiska operācija, Jums ir jāpārtrauc lietot Vipdomet procedūras laikā un kādu laiku pēc tās. Jūsu ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar Vipdomet.

Ārstēšanas ar Vipdomet laikā, ārsts pārbaudīs Jūsu nieru darbību vismaz reizi gadā vai biežāk, ja esat gados vecāks cilvēks un/vai, ja Jums ir pavājināta nieru darbība.

Bērni un pusaudži

Vipdomet nav ieteicama bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo trūkst datu par šādiem pacientiem.

Citas zāles un Vipdomet

Ja Jums asinīs ir nepieciešams injicēt kontrastvielu, kas satur jodu, piemēram, saistībā ar rentģenu vai skenēšanu, Jums ir jāpārtrauc lietot Vipdomet pirms injekcijas vai injekcijas laikā. Jūsu ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar Vipdomet.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Jums varētu būt nepieciešams veikt biežākus glikozes līmeņa noteikšanas un nieru darbības testus, vai arī Jūsu ārstam var rasties nepieciešamība pielāgot Vipdomet devu. It īpaši svarīgi ir pastāstīt par šādām zālēm:

- hidrokortizons un prednizolons (kortikosteroīdi), ko lieto iekaisumu ietverošu slimību, piemēram, astmas un artrīta, ārstēšanai;
- cimetidīns, ko lieto kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai;
- bronhodilatatori (bēta-2 agonisti), lieto astmas ārstēšanai;
- zālēm, kas palielina urīna izdalīšanos (diurētiskajiem līdzekļiem),
- zālēm, ko lieto sāpju un iekaisuma ārstēšanai (NSPL un COX-2 inhibitoriem, piemēram, ibuprofēnu un celekoksibu),
- noteiktām zālēm augsta asinsspiediena ārstēšanai (AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru antagonistiem).
- etilspirtu saturošas zāles.

Vipdomet kopā ar alkoholu

Vipdomet terapijas laikā izvairieties no pārmērīgas alkohola lietošanas, jo tas var palielināt laktacidozes risku (skatīt sadaļu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jums nevajadzētu lietot Vipdomet grūtniecības laikā.

Vipdomet nav ieteicams lietot zīdīšanas periodā, jo metformīns izdalās mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav zināms, ka Vipdomet ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Vipdomet lietošana kombinācijā ar zālēm, ko sauc par pioglitazonu vai insulīnu, var izraisīt pārāk zemu cukura līmeni asinīs (hipoglikēmiju), kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Vipdomet

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Jūsu ārsts Jums pateiks precīzi, cik daudz Vipdomet Jums jālieto. Vipdomet daudzums būs atkarīgs no Jūsu stāvokļa un devām, kādās Jūs pašlaik lietojat tikai metformīnu, metformīnu kombinācijā ar pioglitazonu, insulīnu un/vai alogliptīnu un metformīnu atsevišķu tablešu veidā.

Ieteicamā deva ir viena tablete divreiz dienā. Ja jums ir pavājināta nieru funkcija, ārsts var jums izrakstīt samazinātu devu, ko var būt nepieciešams lietot atsevišķu alogliptīna un metformīna tablešu veidā.

Norijiet tableti(-es) veselu(-as), uzdzerot ūdeni. Šīs zāles Jums jālieto kopā ar uzturu, lai mazinātu gremošanas traucējumu iespējamību.

Ja esat lietojis Vipdomet vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu nekā nepieciešams, vai ja šīs zāles lietojis kāds cits cilvēks vai bērns, nekavējoties sazinieties ar vai dodieties uz tuvāko neatliekamās palīdzības centru. Paņemiet līdzi šo instrukciju vai dažas tabletes, lai Jūsu ārsts zinātu, tieši ko esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Vipdomet

Ja esat aizmirsis lietot devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Vipdomet

Nepārtrauciet lietot Vipdomet bez iepriekšējas konsultēšanās ar ārstu. Pārtraucot lietot Vipdomet, Jums var paaugstināties cukura līmenis asinīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāriet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

PĀRTRAUCIET lietot Vipdomet un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu, ja pamanāt jebkuru no šādām būtiskām blakusparādībām:

Ļoti reti (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- **Pienskābes acidoze** (pienskābes uzkrāšanās asinīs) ir ļoti nopietna blakusparādība, kas var izraisīt komu. Skatīt simptomus punktā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- **Alerģiska reakcija.** Simptomi var būt šādi: izsitumi, nātrene, apgrūtināta rīšana vai elpošana, lūpu, sejas, rīkles vai mēles pietūkums un ģibonis.
- **Smaga alerģiska reakcija:** ādas bojājumi vai plankumi uz ādas, kas var progresēt līdz jēlumam, kam apkārt veidojas bāli vai sarkani gredzeni, pūšļi un vai/ādas lobīšanās ar tādiem iespējamiem simptomiem kā nieze, drudzis, vispārēja vājuma sajūta, sāpes locītavās, redzes

problēmas, dedzināšana, sāpes vai nieze acīs un mutes čūlas (Stīvensa-Džonsona sindroms un daudzformu eritēma).

- **Smagas un nepārejošas sāpes** vēderā (kuņģa apvidū), kas var izstarot uz muguru, kā arī slikta dūša un vemšana, jo tā var būt aizkuņģa dziedzera iekaisuma (pankreatīta) pazīme.

Jums **jākonsultējas ar ārstu** arī tad, ja Jums rodas šādas blakusparādības:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- Vēdersāpes;
- Caureja;
- Ēstgribas zudums;
- Slikta dūša;
- Vemšana.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- Lietojot Vipdomet kombinācijā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas grupas zālēm (piem., ar glibizīdu, tolbutamīdu, glibenklamīdu), var rasties **zema cukura līmeņa asinīs** (hipoglikēmijas) **simptomi. Simptomi var būt šādi:** trīce, svīšana, trauksme, redzes miglošanās, lūpu tirpšana, bālums, garastāvokļa pārmaiņas vai apjukums. Jums zem normas robežas var pazemināties cukura līmenis asinīs, bet to var atkal paaugstināt, lietojot cukuru. Ieteicams nēsāt līdzī dažu cukurgraudus, saldumus, cepumus vai saldu augļu sulu;
- Simptomi, kas līdzinās saaukstēšanās simptomiem, piemēram, rīkles iekaisums, aizlikts vai nosprostots deguns, noguruma sajūta, drudzis, drebuļi, sauss klepus;
- Izsitumi;
- Niezoša āda ar nātrenes veida izsitumiem vai bez tiem;
- Galvassāpes;
- Gremošanas traucējumi, grēmas;
- Vemšana un/vai caureja;
- Metāliska garša;
- Pazemināts vai zems B₁₂ vitamīna līmenis asinīs (simptomi var būt izteikts nogurums, sāpīga un sarkana mēle (glosīts), tirpšana (parestēzija) vai bāla vai dzeltena āda). Jūsu ārsts var nozīmēt dažas pārbaudes, lai noskaidrotu jūsu simptomu cēloni, jo dažus no tiem var izraisīt arī diabēts vai citas nesaistītas veselības problēmas.

Ļoti reti:

- Aknu darbības traucējumi (hepatīts vai izmainīti aknu funkciju testi);
- Eritēma (ādas apsārtums).

Nav zināmi:

- Aknu darbības traucējumi, piemēram, slikta dūša vai vemšana, sāpes vēderā, neparasts vai neizskaidrojams nogurums, ēstgribas zudums, tumšas krāsas urīns vai iedzeltena ādas vai acu baltumu krāsa;
- Saistaudu iekaisums nierēs (intersticiāls nefrīts);
- Pūšļi uz ādas (bullozs pemfigoīds).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vipdomet

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „Derīgs līdz” un uz blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vipdomet satur

- **Aktīvās vielas** ir alogliptīns un metformīna hidrohlorīds.
Katra 12,5 mg/850 mg apvalkotā tablete satur alogliptīna benzoātu, kas atbilst 12,5 mg alogliptīna (*alogliptin*) un 850 mg metformīna hidrohlorīda (*metformin hydrochloride*).
Katra 12,5 mg/1000 mg apvalkotā tablete satur alogliptīna benzoātu, kas atbilst 12,5 mg alogliptīna (*alogliptin*) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (*metformin hydrochloride*).
- **Citas sastāvdaļas** ir mannīts, mikrokristāliskā celuloze, povidons K30, krosopovidons A tipa, magnija stearāts, hipromeloze, talks, titāna dioksīds (E171) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Vipdomet ārējais izskats un iepakojums

- Vipdomet 12,5 mg/850 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir gaiši dzeltenas, iegarenas (aptuveni 21,0 mm garas un 10,1 mm platas), abpusēji izliektas, apvalkotas tabletes ar iespaidumu “12.5/850” vienā pusē un “322M” otrā pusē.
- Vipdomet 12,5 mg/1000 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir bāli dzeltenas, iegarenas (aptuveni 22,3 mm garas un 10,7 mm platas), abpusēji izliektas, apvalkotas tabletes ar iespaidumu “12.5/1000” vienā pusē un “322M” otrā pusē.

Vipdomet ir pieejamas blistera iepakojumos, kuros ir 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 tabletes un vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 2 kastītes, katra pa 98 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beigi/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tēl/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 Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

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

France

Takeda France SAS
Tel: + 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.