

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vipdomet 12,5 mg/850 mg tabletki powlekane
Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Vipdomet 12,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 12,5 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesu) i 850 mg metforminy (w postaci metforminy chlorowodoru).

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 12,5 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesu) i 1 000 mg metforminy (w postaci metforminy chlorowodoru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Vipdomet 12,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Jasnożółte, podłużne (o długości około 21,0 mm i szerokości około 10,1 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „12.5/850” po jednej stronie i „322M” po drugiej stronie.

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane

Jasnożółte, podłużne (o długości około 22,3 mm i szerokości około 10,7 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „12.5/1000” po jednej stronie i „322M” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Vipdomet jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat, z cukrzycą typu 2.:

- jako lek wspomagający, oprócz diety i wysiłku fizycznego, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów dorosłych z niedostateczną kontrolą glikemii leczonych maksymalną tolerowaną dawką metforminy w monoterapii lub już stosujących alogliptynę w skojarzeniu z metforminą.
- w terapii skojarzonej z pioglitazonem (tj. w trójkowej terapii skojarzonej) jako lek wspomagający, oprócz diety i wysiłku fizycznego, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów dorosłych z niedostateczną kontrolą glikemii przy stosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pioglitazonu.
- w terapii skojarzonej z insuliną (tj. w trójkowej terapii skojarzonej) jako lek wspomagający, oprócz diety i wysiłku fizycznego, w celu kontroli glikemii u pacjentów dorosłych, jeśli metformina i insulina w ustalonej dawce nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Vipdomet jest dostępny w mocach 12,5 mg/850 mg i 12,5 mg/1 000 mg, co umożliwia stosowanie różnych schematów leczenia.

Dorośli (> 18 lat) z prawidłową czynnością nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate) (GFR) $\geq$ 90 ml/min)

Dawkę należy dobierać indywidualnie, na podstawie dotychczasowego schematu leczenia pacjenta.

W przypadku pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii przyjmujących maksymalną tolerowaną dawkę chlorowodorku metforminy w monoterapii zalecana dawka produktu leczniczego Vipdomet to jedna tabletka 12,5 mg/850 mg lub 12,5 mg/1 000 mg podawana dwa razy na dobę, odpowiadająca łącznej dawce dobowej 25 mg alogliptyny i 1 700 mg lub 2 000 mg chlorowodorku metforminy, zależnie od stosowanej dotychczas dawki chlorowodorku metforminy.

W przypadku pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii stosujących terapię dwulekową obejmującą maksymalną tolerowaną dawkę metforminy i pioglitazon, należy utrzymać dotychczas stosowaną dawkę pioglitazonu i równocześnie stosować produkt leczniczy Vipdomet. Alogliptynę należy podawać w dawce 12,5 mg dwa razy na dobę (łączna dawka dobową 25 mg), a chlorowodorek metforminy w dawce podobnej (850 mg lub 1 000 mg dwa razy na dobę), jak stosowana dotychczas.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania alogliptyny w skojarzeniu z metforminą i tiazolidynodionem, ponieważ obserwowano zwiększone ryzyko hipoglikemii podczas stosowania takiej terapii trójkowej (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia hipoglikemii, można rozważyć stosowanie mniejszej dawki tiazolidynodionu lub metforminy.

W przypadku pacjentów stosujących wcześniej oddzielne tabletki alogliptyny i metforminy (w ramach terapii dwulekowej lub trójkowej z insuliną) zarówno alogliptynę, jak i metforminę należy dawkować w stosowanej dotychczas łącznej dawce dobowej. Indywidualną dawkę alogliptyny należy podzielić, ponieważ będzie ona podawana dwa razy na dobę, natomiast dawkowanie metforminy powinno pozostać bez zmian.

W przypadku pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii stosujących terapię skojarzoną z insuliną i maksymalną tolerowaną dawką metforminy zalecana dawka produktu leczniczego Vipdomet powinna dostarczać alogliptynę w dawce 12,5 mg dwa razy na dobę (łączna dawka dobową 25 mg) i metforminę w dawce podobnej, jak dotąd stosowana.

W celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii można brać pod uwagę stosowanie mniejszej dawki insuliny.

Maksymalna dawka dobową

Nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 25 mg alogliptyny.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku ($\geq$ 65 lat)

Dostosowanie dawki ze względu na wiek pacjentów nie jest konieczne. Niemniej jednak należy zachować ostrożność podczas dawkowania alogliptyny u pacjentów w podeszłym wieku, z uwagi na pogorszenie czynności nerek w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktami leczniczymi zawierającymi metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego

pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy.

Maksymalna dawka dobową metforminy powinna być optymalnie podzielona na 2–3 dawki na dobę. Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą u pacjentów z wartością GFR < 60 ml/min należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4). Jeśli nie ma postaci produktu Vipdomet o odpowiedniej mocy, należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

GFR ml/min	Metformina	Alogliptina*
60–89	Maksymalna dawka dobową wynosi 3 000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.	Brak konieczności zmiany dawkowania Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg
45–59	Maksymalna dawka dobową wynosi 2 000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Maksymalna dawka dobową wynosi 12,5 mg
30–44	Maksymalna dawka dobową wynosi 1 000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Maksymalna dawka dobową wynosi 12,5 mg
< 30	Metformina jest przeciwwskazana.	Maksymalna dawka dobową wynosi 6,25 mg

* Dostosowanie dawki alogliptyny opiera się na badaniach farmakokinetycznych, gdzie czynność nerek oceniano na podstawie wartości klirensu kreatyniny (CrCl) według wzoru Cockcrofta-Gaulta

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego Vipdomet nie wolno stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Vipdomet u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Vipdomet należy przyjmować dwa razy na dobę w związku z farmakokinetyką składnika produktu, jakim jest metformina. Ponadto, produkt leczniczy należy przyjmować z posiłkiem w celu ograniczenia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego związanych z metforminą. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

Jeśli dawka leku została pominięta, pacjent powinien przyjąć ją jak najszybciej. Nie wolno stosować jednocześnie podwójnej dawki. W takim przypadku nie stosować już pominiętej dawki.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub ciężkie reakcje nadwrażliwości w wywiadzie, w tym reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczynioruchowy po podaniu inhibitora dipeptydylopeptydazy-4 (ang. DPP-4) (patrz punkt 4.4 i 4.8).

- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa).
- Stan przedśpiączkowy w przebiegu cukrzycy.
- Ciężka niewydolność nerek (GFR < 30 ml/min).
- Ostre stany mogące wpływać na czynności nerek, takie jak:
 - odwodnienie;
 - ciężkie zakażenie;
 - wstrząs.
- Ostra lub przewlekła choroba, która może powodować niedotlenienie tkanek (patrz punkt 4.4), taka jak:
 - niewydolność serca lub niewydolność oddechowa;
 - niedawno przebyty zawał serca;
 - wstrząs.
- Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.4).
- Ostre zatrucie alkoholowe, alkoholizm (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Vipdomet nie powinien być stosowany u pacjentów z cukrzycą typu 1. Vipdomet nie zastępuje insuliny u pacjentów, u których jej podawanie jest konieczne.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, choroby układu krążenia lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie produktu Vipdomet i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić produkt Vipdomet i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Pacjenci ze stwierdzonymi lub podejrzanymi chorobami mitochondrialnymi

U pacjentów ze stwierdzonymi chorobami mitochondrialnymi, takimi jak zespół encefalopatii mitochondrialnej z kwasicą mleczanową i incydentami podobnymi do udarów (MELAS, ang. mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes) oraz cukrzyca z głuchotą dziedziczna w sposób matczyzny (MIDD, ang. maternal inherited diabetes and deafness), stosowanie metforminy nie jest zalecane z powodu ryzyka nasilenia kwasicy mleczanowej i powikłań neurologicznych, co może prowadzić do nasilenia choroby.

Jeśli u pacjenta po przyjęciu metforminy wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o zespole MELAS lub MIDD, należy natychmiast przerwać leczenie metforminą i przeprowadzić szybką ocenę diagnostyczną.

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie produktu Vipdomet przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować jej przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Czynność nerek

Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu, patrz punkt 4.2. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR <30 ml/min i należy ją tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek, patrz punkt 4.3.

Pogorszenie czynności nerek u osób w podeszłym wieku występuje często i jest bezobjawowe. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, w których może dojść do upośledzenia czynności nerek, na przykład przy rozpoczynaniu leczenia lekami przeciwnadciśnieniowymi lub moczopędnymi lub na początku leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Zabieg chirurgiczny

Vipdomet zawiera metforminę dlatego jego podawanie musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano działania alogliptyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (> 9 punktów w skali Child-Pugh) i dlatego nie zaleca się u nich jej stosowania (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Stosowanie z innymi produktami hipoglikemizującymi a hipoglikemia

Wiadomo, że insulina powoduje hipoglikemię, dlatego należy rozważyć konieczność zmniejszenia dawki insuliny, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii podczas stosowania jej w skojarzeniu z produktem leczniczym Vipdomet (patrz punkt 4.2).

W związku z większym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii w trakcie leczenia skojarzonego z pioglitazonem można rozważyć zmniejszenie dawki pioglitazonu, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii podczas stosowania tego produktu leczniczego w skojarzeniu z produktem leczniczym Vipdomet (patrz punkt 4.2).

Niebadane terapie skojarzone

Produktu leczniczego Vipdomet nie należy stosować w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność takiego leczenia nie zostały w pełni ustalone.

Zmiana stanu klinicznego pacjentów z wcześniej kontrolowaną cukrzycą typu 2.

Vipdomet zawiera metforminę, dlatego każdego pacjenta z cukrzycą typu 2 z wcześniejszą skuteczną kontrolą glikemii za pomocą produktu leczniczego Vipdomet, u którego pojawiły się nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych lub nieprawidłowy stan kliniczny (szczególnie niewyjaśniony lub sprawiający trudności diagnostyczne), należy niezwłocznie ocenić w kierunku obecności kwasicy ketonowej lub kwasicy mleczanowej. Ocena powinna obejmować pomiar stężenia elektrolitów i ciał ketonowych w surowicy, stężenie glukozy we krwi i, jeśli wskazane pH krwi oraz stężenia we krwi mleczanu, pirogronianu i metforminy. Jeśli wystąpi którakolwiek postać kwasicy, należy niezwłocznie przerwać podawanie produktu leczniczego Vipdomet i wprowadzić odpowiednie działania korygujące.

Reakcje nadwrażliwości

W przypadku stosowania inhibitorów DPP-4 obserwowano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy i złuszczone choroby skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy, a w przypadku stosowania alogliptyny zgłaszano je spontanicznie po wprowadzeniu jej do obrotu. Częstość reakcji anafilaktycznych zgłaszanych podczas badań klinicznych alogliptyny była mała.

Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie inhibitorów DPP-4 wiąże się z ryzykiem ostrego zapalenia trzustki. W zbiorczej analizie danych z 13 badań ogólny odsetek zgłoszeń zapalenia trzustki u pacjentów leczonych alogliptyną w dawce 25 mg, 12,5 mg, kontrolną substancją czynną lub placebo wynosił odpowiednio 2, 1, 1 lub 0 zdarzeń na 1 000 pacjentolat. W badaniu oceniającym wpływ na układ sercowo-naczyniowy odsetek zgłoszeń zapalenia trzustki u pacjentów leczonych alogliptyną lub placebo wynosił odpowiednio 3 lub 2 zdarzenia na 1 000 pacjentolat. Reakcje niepożądane - ostre zapalenie trzustki, zgłaszano spontanicznie po wprowadzeniu leku do obrotu. Pacjentów należy poinformować o typowych objawach ostrego zapalenia trzustki, takich jak uporczywy, silny ból brzucha, który może promieniować do pleców. Jeśli u pacjenta podejrzewa się zapalenie trzustki, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Vipdomet. W przypadku potwierdzenia zapalenia trzustki nie wolno wznowiać leczenia produktem Vipdomet. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Wpływ na czynność wątroby

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano zaburzenia czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. Pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją w zakresie ewentualnych nieprawidłowych oznak czynności wątroby. U pacjentów z objawami wskazującymi na uszkodzenie wątroby należy niezwłocznie wykonać próby wątrobowe. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowych wyników i braku ich alternatywnej etiologii należy rozważyć zaprzestanie leczenia alogliptyną.

Pemfigoid pęcherzowy skórny

U pacjentów przyjmujących inhibitory DPP-4, w tym alogliptynę, po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia pemfigoidu pęcherzowego. Jeśli podejrzewa się pemfigoid pęcherzowy, należy przerwać stosowanie alogliptyny.

Niedobór witaminy B₁₂

Metformina może zmniejszać stężenie witaminy B₁₂ w surowicy. Ryzyko małego stężenia witaminy B₁₂ wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki metforminy, czasu trwania leczenia i (lub) u pacjentów z czynnikami ryzyka, o których wiadomo, że powodują niedobór witaminy B₁₂. Jeśli podejrzewa się niedobór witaminy B₁₂ (np. niedokrwistość lub neuropatię), należy monitorować stężenie witaminy B₁₂ w surowicy. Okresowe monitorowanie witaminy B₁₂ może być konieczne u pacjentów z czynnikami ryzyka niedoboru witaminy B₁₂. Leczenie metforminą powinno być kontynuowane tak długo, jak jest tolerowane i nie jest przeciwwskazane, z odpowiednim leczeniem korygującym niedobór witaminy B₁₂, zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podawanie zdrowym ochotnikom alogliptyny w dawce 1 00 mg raz na dobę i chlorowodorku metforminy w dawce 1 000 mg dwa razy na dobę przez 6 dni nie miało klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę alogliptyny lub metforminy.

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących interakcji lekowych. W poniższym punkcie omówiono interakcje obserwowane po podaniu poszczególnych składników produktu leczniczego Vipdomet (alogliptyna/metformina), zgodnie z informacjami podanymi w ich odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego.

Interakcje z metforminą

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

Środki kontrastowe zawierające jod

Stosowanie produktu Vipdomet musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowiać jego stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić jego podawanie pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Kationowe produkty lecznicze

Substancje kationowe, które są wydalone za pośrednictwem wydzielania w kanalikach nerkowych (np. cymetydyna) mogą wchodzić w interakcje z metforminą, konkurując o wspólne układy transportowe w kanalikach nerkowych. Badanie przeprowadzone u siedmiu zdrowych ochotników wykazało, że cymetydyna (400 mg dwa razy na dobę) zwiększała ogólnoustrojowe narażenie na metforminę (pole pod krzywą, AUC) o 50% i wartość C_{max} o 81%. Dlatego w przypadku jednoczesnego podawania kationowych produktów leczniczych, które są wydalone za pośrednictwem wydzielania w kanalikach nerkowych, należy brać pod uwagę ścisłe monitorowanie kontroli glikemii, dostosowanie dawki w zakresie zalecanego dawkowania i zmianę leczenia przeciwcukrzycowego.

Skójazżenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. NLPZ, w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin converting enzyme*, ACE), antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skójazżeniu z metforminą konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Produkty lecznicze o wewnętrznym działaniu hiperglikemicznym

Glikokortykosteroidy (podawane ogólnoustrojowo i miejscowo), beta-2 mimetyki i diuretyki (patrz również punkt 4.4) wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować pacjenta o konieczności częstego kontrolowania stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. W razie konieczności podczas jednoczesnego stosowania tych leków oraz po ich odstawieniu należy dostosować dawkę produktu leczniczego Vipdomet.

Inhibitory ACE

Inhibitory ACE mogą zmniejszać stężenie glukozy we krwi. W razie konieczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitora ACE oraz po jego odstawieniu należy dostosować dawkę produktu leczniczego Vipdomet.

Działanie innych produktów leczniczych na alogliptynę

Alogliptyna jest wydalana głównie w postaci niezmienionej z moczem i metabolizowana przez izoenzymy cytochromu (CYP) P450 w nieznacznym stopniu (patrz punkt 5.2). W związku z tym nie wykazano interakcji alogliptyny z inhibitorami CYP i nie przewiduje się ich wystąpienia.

Ponadto, wyniki badań klinicznych interakcji nie wykazują klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę alogliptyny produktów, takich jak gemfibrozyl (inhibitor CYP2C8/9), flukonazol (inhibitor CYP2C9), ketokonazol (inhibitor CYP3A4), cyklosporyna (inhibitor glikoproteiny P), wogliboza (inhibitor alfa glukozydazy), digoksyna, metformina, cymetydyna, pioglitazon i atorwastatyna.

Działanie alogliptyny na inne produkty lecznicze

Badania *in vitro* sugerują, że alogliptyna ani nie hamuje, ani nie indukuje izoenzymów CYP 450 w stężeniach występujących po podaniu alogliptyny w zalecanej dawce 25 mg (patrz punkt 5.2). W związku z tym nie wykazano i nie przewiduje się interakcji alogliptyny z substratami izoenzymów CYP 450. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że alogliptyna nie była ani substratem, ani inhibitorem głównych transporterów związanych z usuwaniem substancji czynnej przez nerki: organiczny transporter anionów-1, organiczny transporter anionów-3 lub organiczny transporter kationów-2 (ang. *Organic cationic transporter-2*, OCT2). Ponadto, dane z badań klinicznych nie sugerują interakcji z inhibitorami ani z substratami glikoproteiny P.

W badaniach klinicznych alogliptyna nie wywierała klinicznie istotnego działania na farmakokinetykę kofeiny, (R)-warfaryny, pioglitazonu, gliburydu, tolbutamidu, (S)-warfaryny, dekstrometorfanu, atorwastatyny, midazolamu, doustnego środka antykoncepcyjnego (noretyndronu i etynyloestradiolu), digoksyny, feksofenadyny, metforminy lub cymetydyny, tym samym potwierdzając *in vivo* niewielką tendencję alogliptyny do interakcji z substratami CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, glikoproteiny P i OCT2.

U zdrowych ochotników alogliptyna, w przypadku równoczesnego podania z warfaryną, nie wywierała wpływu na wartość czasu protrombinowego ani na wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *International Normalised Ratio*, INR).

Leczenie alogliptyną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi

Wyniki badań stosowania alogliptyny w skojarzeniu z metforminą, pioglitazonem (tiazolidynodion), woglibozą (inhibitor alfa glukozydazy) i gliburydem (pochodna sulfonilomocznika) nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Vipdomet u kobiet w okresie ciąży. Badania alogliptyny w skojarzeniu z metforminą przeprowadzone na ciężarnych samicach szczurów, wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3) po zastosowaniu około 5-20-krotności (dotyczy odpowiednio metforminy i alogliptyny) ekspozycji u ludzi po podaniu zalecanej dawki.

Produktu Vipdomet nie należy stosować w okresie ciąży.

Ryzyko związane z alogliptyną

Nie ma danych dotyczących stosowania alogliptyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Ryzyko związane z metforminą

Ograniczone dane dotyczące stosowania metforminy u kobiet w okresie ciąży nie wskazują zwiększonego ryzyka wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję po podaniu klinicznie istotnych dawek (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w okresie laktacji, dotyczących podawania w skojarzeniu substancji czynnych produktu leczniczego Vipdomet. W badaniach obejmujących poszczególne substancje czynne zarówno alogliptyna, jak i metformina przenikały do mleka samic szczurów. Nie wiadomo, czy alogliptyna przenika do mleka ludzkiego. Metformina przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu leczenia produktem Vipdomet, biorąc pod uwagę korzyść dla dziecka wynikającą z karmienia piersią oraz korzyść wynikającą z leczenia dla matki.

Płodność

Nie badano wpływu produktu leczniczego Vipdomet na płodność u ludzi. W badaniach alogliptyny lub metforminy przeprowadzonych na zwierzętach nie obserwowano niekorzystnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Vipdomet nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy ostrzec o ryzyku hipoglikemii, szczególnie w przypadku terapii skojarzonej z insuliną lub pioglitazonem.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ostre zapalenie trzustki to ciężkie działanie niepożądane związane z obecnością alogliptyny w produkcie leczniczym Vipdomet (patrz punkt 4.4). Reakcje nadwrażliwości, w tym zespół Stevensa-Johnsona, reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy, mają ciężki przebieg i są związane z obecnością alogliptyny w produkcie leczniczym Vipdomet (patrz punkt 4.4). Kwasica mleczanowa to ciężkie zdarzenie niepożądane, które może występować bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i jest związane z obecnością metforminy w produkcie leczniczym Vipdomet (patrz punkt 4.4). Inne działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Vipdomet, takie jak zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, ból głowy, zapalenie żołądka i jelit, ból brzucha, biegunka, wymioty, zapalenie żołądka, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, świąd, wysypka i hipoglikemia, mogą występować często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) (patrz punkt 4.4).

Badania kliniczne prowadzone w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Vipdomet obejmowały jednoczesne podawanie oddzielnych tabletek alogliptyny i metforminy. Wyniki badań biorównoważności wykazały jednak, że Vipdomet, tabletki powlekane jest biorównoważny z odpowiednimi dawkami alogliptyny i metforminy podawanymi w oddzielnych tabletkach.

Podane informacje opierają się na danych pochodzących łącznie od 7 150 pacjentów z cukrzycą typu 2., w tym 4 201 pacjentów leczonych alogliptyną i metforminą, którzy uczestniczyli w siedmiu badaniach klinicznych 3 fazy podwójnie zaślepionych, z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub kontrolną substancję czynną. Podczas tych badań oceniano wpływ jednoczesnego podawania alogliptyny i metforminy na kontrolę glikemii oraz bezpieczeństwo ich stosowania jako początkowej terapii skojarzonej, jako terapii dwulekowej u pacjentów leczonych wcześniej metforminą w monoterapii oraz jako leku wspomagającego w leczeniu tiazolidynodionem lub insuliną.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane podano zgodnie z klasyfikacją układ/narząd i częstością występowania. Częstość określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1.: Działania niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Częstość działań niepożądanych		
	Alogliptyna	Metformina	Vipdomet
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
zakażenia górnych dróg oddechowych	często		często
zapalenie nosogardzieli	często		często
Zaburzenia układu immunologicznego			
nadwrażliwość*	częstość nieznana		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
kwasica mleczanowa*		bardzo rzadko	
zmniejszenie/niedobór witaminy B ₁₂ *		często	
hipoglikemia*	często		często
Zaburzenia układu nerwowego			
ból głowy	często		często
metaliczny smak w ustach		często	

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Częstość działań niepożądanych		
	Alogliptyna	Metformina	Vipdomet
Zaburzenia żołądka i jelit			
zapalenie żołądka i jelit			często
ból brzucha*	często	bardzo często	często
biegunka*	często	bardzo często	często
wymioty*		bardzo często	często
zapalenie żołądka			często
choroba refluksowa przełyku	często		często
utrata apetytu		bardzo często	
nudności		bardzo często	
ostre zapalenie trzustki*	częstość nieznana		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
zapalenie wątroby		bardzo rzadko	
nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych*		bardzo rzadko	
zaburzenia czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby*	częstość nieznana		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
świąd	często	bardzo rzadko	często
wysypka	często		często
rumień		bardzo rzadko	
złuszczone choroby skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona*	częstość nieznana		
rumień wielopostaciowy*	częstość nieznana		
obrzęk naczynioruchowy*	częstość nieznana		
pokrzywka	częstość nieznana	bardzo rzadko	
pemfigoid pęcherzowy*	częstość nieznana		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
śródmiąższowe zapalenie nerek	częstość nieznana		
*dodatkowe informacje patrz punkt 4.4			

Opis wybranych działań niepożądanych

Kwasica mleczanowa: 0,03 przypadków/1 000 pacjentolat (patrz punkt 4.4).

Objawy żołądkowo-jelitowe występują najczęściej w początkowym okresie leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Można temu zapobiec przyjmując metforminę w 2 dawkach na dobę podczas lub po posiłku.

Zgłaszano pojedyncze przypadki zapalenia wątroby lub nieprawidłowych wyników prób wątrobowych ustępujących po odstawieniu metforminy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Vipdomet.

Alogliptyna

Największe dawki alogliptyny podane podczas badań klinicznych to pojedyncza dawka 800 mg podawana zdrowym ochotnikom (co odpowiada 32-krotnej zalecanej dawce dobowej alogliptyny wynoszącej 25 mg) oraz pojedyncza dawka 400 mg podawana raz na dobę przez 14 dni pacjentom z cukrzycą typu 2. (co odpowiada 16-krotnej zalecanej dawce dobowej alogliptyny wynoszącej 25 mg).

Metformina

Znaczne przedawkowanie metforminy lub równocześnie występujące czynniki ryzyka mogą prowadzić do kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa jest stanem wymagającym natychmiastowej interwencji lekarskiej i wymaga hospitalizacji.

Leczenie

W przypadku przedawkowania należy stosować odpowiednie leczenie podtrzymujące dostosowane do stanu klinicznego pacjenta.

Niewielkie ilości alogliptyny są usuwane podczas hemodializy (około 7% substancji usunięto podczas hemodializy trwającej 3 godziny). Dlatego, w przypadku przedawkowania alogliptyny, hemodializa daje niewielką korzyść kliniczną. Nie wiadomo, czy alogliptyna jest usuwana podczas dializy otrzewnowej.

Najlepszą metodą usuwania mleczanu i metforminy jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty lecznicze stosowane w cukrzycy; produkty lecznicze złożone zawierające doustne hipoglikemizujące produkty lecznicze.

Kod ATC: A10BD13

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Vipdomet zawiera dwa hipoglikemizujące produkty lecznicze o uzupełniających się wzajemnie, odrębnych mechanizmach działania poprawiających kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2.: alogliptynę, inhibitor dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4), i metforminę, należącą do leków z grupy biguanidów.

Alogliptyna

Alogliptyna jest silnym i wysoce wybiórczym inhibitorem DPP-4, który jest ponad 10 000-krotnie bardziej wybiórczy dla DPP-4 niż dla innych pokrewnych enzymów, w tym DPP-8 i DPP-9. DPP-4 jest głównym enzymem uczestniczącym w szybkim rozpadzie hormonów inkretynowych, peptydu glukagonopodobnego 1 (ang. GLP-1) i GIP (glukozozależny polipeptyd insulinotropowy), które są wydzielane przez jelita, a ich stężenie zwiększa się po spożyciu posiłku. GLP-1 i GIP zwiększają biosyntezę i wydzielanie insuliny z komórek beta trzustki, ponadto GLP-1 hamuje wydzielanie glukagonu i wytwarzanie glukozy w wątrobie. Dlatego alogliptyna poprawia kontrolę glikemii za pośrednictwem mechanizmu glukozozależnego, w ramach którego następuje zwiększenie wydzielania insuliny i zmniejszenie stężeń glukagonu w przypadku dużego stężenia glukozy.

Metformina

Metformina jest lekiem z grupy biguanidów o działaniu hipoglikemizującym. Zmniejsza zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Metformina nie pobudza wydzielania insuliny, dlatego nie powoduje hipoglikemii.

Metformina może działać w wyniku 3 mechanizmów:

- zmniejszenia wytwarzania glukozy w wątrobie przez hamowanie glukoneogenezy i glikogenezy;
- zwiększenia wrażliwości na insulinę w mięśniach, poprawiając obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie;
- opóźnienia wchłaniania glukozy w jelitach.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu przez działanie na syntetazę glikogenu. Zwiększa zdolność transportową wszystkich rodzajów nośnika glukozy przez błony komórkowe (ang. *glucose transporters*, GLUT-1 i GLUT-4).

U ludzi metformina wpływa korzystnie na metabolizm lipidów, niezależnie od wpływu na glikemię. Średnio i długoterminowe badania kliniczne z grupą kontrolną wykazały, że metformina w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i trójglicerydów.

Skuteczność kliniczna

Badania kliniczne prowadzone w celu wykazania skuteczności produktu leczniczego Vipdomet, obejmowały jednoczesne podawanie alogliptyny i metforminy w oddzielnych tabletek. Wyniki badań biorównoważności wykazały jednak, że Vipdomet tabletki powlekane jest biorównoważny z odpowiednimi dawkami alogliptyny i metforminy, podawanymi w oddzielnych tabletkach.

Podczas tych badań oceniano wpływ jednoczesnego podawania alogliptyny i metforminy jako terapii dwulekowej u pacjentów leczonych wcześniej metforminą w monoterapii oraz jako leku wspomagającego w leczeniu tiazolidynodionem lub insuliną.

Podanie alogliptyny w dawce 25 mg pacjentom z cukrzycą typu 2. powodowało największe hamowanie DPP-4 w ciągu 1 do 2 godzin i przekraczało 93% zarówno po podaniu pojedynczej dawki 25 mg, jak i po 14 dniach podawania tej dawki raz na dobę. Hamowanie DPP-4 pozostawało na poziomie powyżej 81% przez 24 godziny po 14 dniach dawkowania. Po uśrednieniu stężeń glukozy 4 godziny po posiłku (po śniadaniu, obiedzie i kolacji), 14-dniowe leczenie alogliptyną w dawce 25 mg powodowało średnie, skorygowane wobec placebo, zmniejszenie stężenia glukozy w odniesieniu do stężenia wyjściowego o -35,2 mg/dl.

Alogliptyna w dawce 25 mg, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z 30 mg pioglitazonu, znacznie zmniejszała stężenia glukozy i glukagonu po posiłku, jednocześnie znacznie zwiększając stężenie aktywnego GLP-1 po posiłku po 16. tygodniach w porównaniu do placebo ($p < 0,05$). Ponadto, alogliptyna w dawce 25 mg stosowana w monoterapii oraz w skojarzeniu z pioglitazonem w dawce 30 mg powodowała statystycznie istotne ($p < 0,001$) zmniejszenie stężenia trójglicerydów po 16. tygodniach, mierzonego jako poposiłkowa, zwiększająca się zmiana $AUC_{(0-8)}$ od pomiaru początkowego w porównaniu do placebo.

Łącznie 7 151 pacjentów z cukrzycą typu 2., w tym 4202 pacjentów leczonych alogliptyną i metforminą uczestniczyło w siedmiu badaniach klinicznych 3 fazy, podwójnie zaślepionych, z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub kontrolną substancję czynną, oceniających wpływ jednoczesnego podawania alogliptyny i metforminy na kontrolę glikemii i bezpieczeństwo ich stosowania. W tych badaniach 696 pacjentów leczonych alogliptyną/metforminą było w wieku ≥ 65 lat.

Leczenie alogliptyną w zalecanej dawce dobowej 25 mg w skojarzeniu z metforminą poprawiało kontrolę glikemii. Wykazano to za pomocą klinicznie istotnego i statystycznie znamiennego zmniejszenia stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) i stężenia glukozy w osoczu na czczo w porównaniu do grupy kontrolnej, mierzonego od rozpoczęcia leczenia do punktu końcowego badania. Zmniejszenie stężenia HbA1c było podobne u pacjentów w różnych podgrupach obejmujących zaburzenia czynności nerek, wiek, płeć i indeks masy ciała, przy czym różnice pomiędzy poszczególnymi rasami (np. białą i inną) były niewielkie. Ponadto u pacjentów, niezależnie od dawki leku przyjmowanego przed rozpoczęciem stosowania badanego leku, obserwowano klinicznie istotne zmniejszenia wartości stężenia HbA1c w porównaniu do grupy kontrolnej. Większe wyjściowe stężenie HbA1c wiązało się z większym zmniejszeniem stężenia HbA1c. Wpływ alogliptyny na masę ciała i lipidy był neutralny.

Alogliptyna jako lek wspomagający w leczeniu metforminą

Dodanie alogliptyny w dawce 25 mg raz na dobę do leczenia chlorowodorkiem metforminy (średnia dawka = 1 846,7 mg) spowodowało po 26 tygodniach leczenia statystycznie istotną poprawę wartości HbA1c i stężenia glukozy w osoczu na czczo w stosunku do pomiaru początkowego w porównaniu do grupy kontrolnej, w której dodano placebo (Tabela 2.). Po 26 tygodniach leczenia znacznie więcej pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg (44,4%) uzyskało docelowe stężenie HbA1c wynoszące $\leq 7,0\%$ w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (18,3%) ($p < 0,001$).

Dodanie alogliptyny w dawce 25 mg raz na dobę do leczenia chlorowodorkiem metforminy (średnia dawka = 1 835 mg) spowodowało poprawę wartości HbA1c w stosunku do pomiaru początkowego po 52 i 104 tygodniach leczenia. W 52. tygodniu leczenia zmniejszenie wartości HbA1c w grupie pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg i metforminę (-0,76%, Tabela 3) było podobne do wartości uzyskanej w grupie pacjentów otrzymujących glipizyd (średnia dawka = 5,2 mg) i chlorowodorek metforminy (średnia dawka 1 824 mg, -0,73%). W 104. tygodniu leczenia zmniejszenie wartości HbA1c w grupie pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg i metforminę (-0,72%, Tabela 3) było większe niż zmniejszenie tej wartości w grupie pacjentów otrzymujących glipizyd i metforminę (-0,59%). Średnia zmiana wartości stężenia glukozy w osoczu na czczo w stosunku do pomiaru początkowego w 52. tygodniu leczenia alogliptyną w dawce 25 mg i metforminą była znacznie większa niż w przypadku leczenia glipizydem i metforminą ($p < 0,001$). Przed 104. tygodniem leczenia alogliptyną w dawce 25 mg i metforminą średnia zmiana wartości stężenia glukozy w osoczu na czczo w stosunku do pomiaru początkowego wynosiła -3,2 mg/dl w porównaniu z grupą otrzymującą glipizyd i metforminę, w której wartość ta wynosiła 5,4 mg/dl.

Więcej pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg i metforminę (48,5%) uzyskało docelowe stężenie HbA1c wynoszące $\leq 7,0\%$ w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących glipizyd i metforminę (42,8%) ($p = 0,004$).

Jednoczesne podawanie alogliptyny w dawce 12,5 mg raz na dobę wraz z 1 000 mg chlorowodoru metforminy dwa razy na dobę spowodowało po 26 tygodniach leczenia statystycznie istotną poprawę wartości HbA1c i stężenia glukozy w osoczu na czczo w stosunku do pomiaru początkowego w porównaniu do grupy, w której dodano alogliptynę w dawce 12,5 mg dwa razy na dobę w monoterapii lub 1 000 mg chlorowodoru metforminy dwa razy na dobę w monoterapii. Po 26 tygodniach leczenia znacznie więcej pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 12,5 mg oraz chlorowodorek metforminy w dawce 1 000 mg dwa razy na dobę (59,5%) uzyskało docelowe stężenie HbA1c wynoszące $< 7,0\%$ w porównaniu do pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 12,5 mg dwa razy na dobę w monoterapii (20,2%, $p < 0,001$) lub chlorowodorek metforminy w dawce 1 000 mg dwa razy na dobę w monoterapii (34,3%, $p < 0,001$).

Alogliptyna jako lek wspomagający w leczeniu metforminą z tiazolidynodionem

Dodanie alogliptyny w dawce 25 mg raz na dobę do leczenia pioglitazonem (średnia dawka = 35 mg z lub bez metforminy lub pochodnej sulfonilomocznika) spowodowało po 26 tygodniach leczenia statystycznie istotną poprawę wartości HbA1c i stężenia glukozy w osoczu na czczo w stosunku do pomiaru początkowego w porównaniu do grupy kontrolnej, w której dodano placebo (Tabela 2.). Ponadto u pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg, niezależnie od równoczesnego leczenia metforminą lub pochodną sulfonilomocznika, obserwowano klinicznie istotne zmniejszenie wartości stężenia HbA1c w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Po 26 tygodniach leczenia znacznie więcej pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg (49,2%) uzyskało docelowe stężenie HbA1c wynoszące $\leq 7,0\%$ w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (34,0%) ($p = 0,004$).

Dodanie alogliptyny w dawce 25 mg raz na dobę do leczenia pioglitazonem w dawce 30 mg w skojarzeniu z chlorowodorkiem metforminy (średnia dawka = 1 867,9 mg) spowodowało po 52 tygodniach leczenia poprawę wartości HbA1c w stosunku do pomiaru początkowego, która była „non-inferior” i statystycznie lepsza w stosunku do wyników uzyskanych w grupie pacjentów otrzymującej pioglitazon w dawce 45 mg w skojarzeniu z chlorowodorkiem metforminy (średnia dawka = 1 847,6 mg, Tabela 3.). Znaczne zmniejszenie wartości stężenia HbA1c obserwowane w grupie otrzymującej alogliptynę w dawce 25 mg oraz pioglitazon w dawce 30 mg i metforminę występowało konsekwentnie przez cały 52-tygodniowy okres leczenia w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących pioglitazon w dawce 45 mg i metforminę ($p < 0,001$ we wszystkich punktach czasowych). Ponadto, średnia zmiana wartości FPG w stosunku do pomiaru początkowego w zakresie po 52 tygodniach leczenia alogliptyną w dawce 25 mg oraz pioglitazonem w dawce 30 mg i metforminą była istotnie większa niż w grupie otrzymującej pioglitazon w dawce 45 mg i metforminę ($p < 0,001$). Po 52 tygodniach leczenia znacznie więcej pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg plus pioglitazon w dawce 30 mg i metforminę (33,2%) uzyskało docelowe stężenie HbA1c wynoszące $\leq 7,0\%$ w porównaniu do pacjentów otrzymujących pioglitazon w dawce 45 mg i metforminę (21,3%) ($p < 0,001$).

Alogliptyna jako lek wspomagający w leczeniu metforminą z insuliną

Dodanie alogliptyny w dawce 25 mg raz na dobę do leczenia insuliną (średnia dawka = 56,5 j.m. z metforminą lub bez metforminy) spowodowało po 26 tygodniach leczenia statystycznie istotną poprawę wartości HbA1c i FPG w stosunku do pomiaru początkowego w porównaniu do grupy kontrolnej, w której dodano placebo (Tabela 2.). Ponadto, u pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg, niezależnie od równoczesnego leczenia metforminą, obserwowano klinicznie istotne zmniejszenie wartości stężenia HbA1c w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Po 26 tygodniach leczenia więcej pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg (7,8%) uzyskało docelowe stężenie HbA1c wynoszące $\leq 7,0\%$ w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (0,8%).

Tabela 2.: Zmiana wartości stężenia HbA1c (%) w stosunku do wartości wyjściowej w grupie otrzymującej alogliptynę w dawce 25 mg po 26 tygodniach leczenia w badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo (FAS, LOCF)			
Badanie	Średnia wartość wyjściowa HbA1c (%) (SD)	Średnia wartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej (%)[†] (SE)	Średnia, skorygowana o placebo, wartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej (%)[†] (dwustronny, 95% przedział ufności)
<i>Badania alogliptyny jako leku dodanego do terapii skojarzonej z grupą kontrolną otrzymującą placebo</i>			
Alogliptyna w dawce 25 mg stosowana raz na dobę z metforminą (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
Alogliptyna w dawce 25 mg stosowana raz na dobę z pochodną sulfonilomocznika (n = 197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Alogliptyna w dawce 25 mg stosowana raz na dobę z tiazolidynodion ± metformina lub pochodną sulfonilomocznika (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
Alogliptyna w dawce 25 mg stosowana raz na dobę z insuliną ± metformina (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = populacja objęta analizą statystyczną (ang. <i>Full analysis set</i>) LOCF = ekstrapolacja ostatniej obserwacji (ang. <i>Last observation carried forward</i>) [†] Metoda najmniejszych kwadratów oznacza dostosowanie do wcześniejszego statusu leczenia hipoglikemizującego i wartości początkowych * p < 0,001 w porównaniu do placebo lub do placebo i leczenia skojarzonego			

Tabela 3.: Zmiana wartości stężenia HbA1c (%) w stosunku do wartości wyjściowej w grupie otrzymującej alogliptynę w dawce 25 mg w badaniu z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną (PPS, LOCF)			
Badanie	Średnia wartość wyjściowa HbA1c (%) (SD)	Średnia wartość HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej (%)[†] (SE)	Średnia, skorygowana o leczenie, wartość HbA1c w stosunku do początkowego wartości wyjściowej (%)[†] (jednostronny przedział ufności)
<i>Badania alogliptyny jako leku dodanego do terapii skojarzonej</i>			
Alogliptyna w dawce 25 mg stosowana raz na dobę z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy			
Zmiana po 52 tygodniach leczenia (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-nieskończoność, 0,059)
Zmiana po 104 tygodniach leczenia (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-nieskończoność, -0,006)
Alogliptyna w dawce 25 mg stosowana raz na dobę z tiazolidynedionem i metforminą w porównaniu do tiazolidynodionu i metforminy			
Zmiana po 26 tygodniach leczenia (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-nieskończoność, -0,35)
Zmiana po 52 tygodniach leczenia (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-nieskończoność, -0,28)
PPS = populacja zgodna z protokołem (ang. <i>Per protocol set</i>) LOCF = ekstrapolacja ostatniej obserwacji (ang. <i>Last observation carried forward</i>) * Statystycznie wykazana „non-inferiority” i wyższość [†] Metoda najmniejszych kwadratów oznacza dostosowanie do wcześniejszego statusu leczenia hipoglikemizującego i wartości początkowych			

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Przeanalizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zalecanych dawek alogliptyny i metforminy w podgrupie pacjentów z cukrzycą typu 2. w wieku 65 lat lub starszych i stwierdzono zgodność wyników z profilem uzyskanym u pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Kliniczne bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

W zbiorczej analizie danych pochodzących z 13 badań łączna częstość występowania zgonów spowodowanych chorobami układu sercowo-naczyniowego, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz udaru niezakończony zgonem była porównywalna u pacjentów leczonych alogliptyną w dawce 25 mg z kontrolną substancją czynną lub placebo.

Ponadto, przeprowadzono prospektywne randomizowane badanie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego z oceną układu sercowo-naczyniowego z udziałem 5 380 pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego w celu oceny działania alogliptyny w porównaniu z placebo (po dodaniu do standardowego leczenia) na główne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (*ang. Major adverse cardiovascular events, MACE*), włączając w to okres do pierwszego wystąpienia któregośkolwiek zdarzenia obejmującego zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz udar niezakończony zgonem u pacjentów, u których ostatnio (w ciągu od 15 do 90 dni) wystąpił ostry incydent wieńcowy. Na początku badania średnia wieku pacjentów wynosiła 61 lat, średni czas trwania cukrzycy wynosił 9,2 roku, a średni poziom HbA1c – 8,0%.

Badanie wykazało, że alogliptyna nie zwiększa ryzyka wystąpienia MACE w porównaniu z placebo. [współczynnik ryzyka: 0,96; jednostronny 99% przedział ufności: 0-1,16]. MACE wystąpiły u 11,3% pacjentów przyjmujących alogliptynę w porównaniu do 11,8% pacjentów przyjmujących placebo.

Tabela 4. Główne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. MACE) zgłoszone w badaniu oceniającym wpływ produktu leczniczego na układ sercowo-naczyniowy		
	Liczba pacjentów (%)	
	Alogliptyna 25 mg	Placebo
	N = 2 701	N = 2 679
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy [pierwsze zdarzenie wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz udaru niezakończony zgonem]	305 (11,3)	316 (11,8)
Zgon sercowo-naczyniowy*	89 (3,3)	111 (4,1)
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	187 (6,9)	173 (6,5)
Udar niezakończony zgonem	29 (1,1)	32 (1,2)
*Ogółem grupa osób przyjmujących alogliptynę obejmowała 153 pacjentów (5,7%), natomiast grupa osób przyjmujących placebo obejmowała 173 pacjentów (6,5%), u których wystąpił zgon (śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny)		

MACE w ramach drugorzędowego, złożonego punktu końcowego (pierwsze zdarzenie wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru niezakończony zgonem oraz pilnej rewaskularyzacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej) wystąpiły u 703 pacjentów. W grupie pacjentów przyjmujących alogliptynę MACE w ramach drugorzędowego, złożonego punktu końcowego wystąpiły u 12,7 % (344 pacjentów), w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo, w której zdarzenia te wystąpiły u 13,4% (359 pacjentów) [współczynnik ryzyka: 0,95; jednostronny 99% przedział ufności: 0-1,14].

Hipoglikemia

W zbiorczej analizie danych pochodzących z 12 badań łączna częstość występowania hipoglikemii była mniejsza u pacjentów leczonych alogliptyną w dawce 25 mg niż u pacjentów leczonych alogliptyną w dawce 12,5 mg, kontrolną substancją czynną lub placebo (odpowiednio 3,6%, 4,6%, 12,9% i 6,2%). Większość hipoglikemii była lekka lub umiarkowana. Łączna liczba ciężkiej hipoglikemii była porównywalna u pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg lub w dawce 12,5 mg i mniejsza niż u pacjentów leczonych kontrolną substancją czynną lub placebo (odpowiednio 0,1%, 0,1%, 0,4% i 0,4%). W prospektywnym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu oceniającym wpływ na układ sercowo-naczyniowy odsetek zgłoszonych zdarzeń wystąpienia hipoglikemii był podobny u pacjentów otrzymujących placebo (6,5%) i u pacjentów otrzymujących alogliptynę (6,7%) oprócz leczenia standardowego.

W badaniu klinicznym alogliptyny w monoterapii częstość występowania hipoglikemii była podobna do częstości w grupie otrzymującej placebo, oraz mniejsza niż w grupie otrzymującej placebo w innym badaniu, w którym alogliptyna była lekiem wspomagającym leczenie pochodną sulfonylomocznika.

Większe odsetki przypadków hipoglikemii obserwowano w terapii trójkowej z tiazolidynodionem i metforminą oraz w skojarzeniu z insuliną, podobnie jak obserwowano w przypadku innych inhibitorów DPP-4.

Uważa się, że pacjenci (≥ 65 lat) z cukrzycą typu 2. są bardziej podatni na hipoglikemię niż pacjenci w wieku poniżej 65 lat. W zbiorczej analizie danych pochodzących z 12 badań łączna częstość hipoglikemii u pacjentów w wieku 65 lat i starszych leczonych alogliptyną w dawce 25 mg (3,8%) była podobna w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat (3,6%).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Vipdomet we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wyniki badań biorównoważności u zdrowych ochotników wykazały, że Vipdomet tabletki powlekane jest biorównoważny z odpowiednimi dawkami alogliptyny i metforminy podawanymi w oddzielnych tabletkach.

Podawanie zdrowym ochotnikom alogliptyny w dawce 100 mg raz na dobę i chlorowodorku metforminy w dawce 1 000 mg dwa razy na dobę przez 6 dni nie miało klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę alogliptyny lub metforminy.

Podawanie produktu leczniczego Vipdomet z pokarmem nie wpływało na zmianę całkowitego narażenia (AUC) na alogliptynę lub metforminę. Jednak średnie maksymalne stężenia alogliptyny i metforminy w osoczu były zmniejszone odpowiednio o 13% i 28%, jeśli Vipdomet był podawany z posiłkiem. Nie obserwowano zmiany w zakresie czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia alogliptyny w osoczu (T_{max}), ale osiągnięcie wartości T_{max} metforminy było opóźnione o 1,5 godziny. Takie zmiany uważa się za pozbawione znaczenia klinicznego (patrz poniżej).

Produkt leczniczy Vipdomet należy przyjmować dwa razy na dobę w związku z farmakokinetyką składnika produktu, jakim jest metformina. Ponadto produkt należy przyjmować z posiłkiem w celu ograniczenia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego związanych z metforminą (patrz punkt 4.2).

Nie określono farmakokinetyki produktu leczniczego Vipdomet u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych (patrz punkt 4.2).

W poniższym punkcie omówiono właściwości farmakokinetyczne obserwowane po podaniu poszczególnych składników produktu leczniczego Vipdomet (alogliptyna/metformina) zgodnie z informacjami podanymi w ich odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego.

Alogliptyna

Wykazano, że farmakokinetyka alogliptyny jest podobna u zdrowych ochotników i u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność alogliptyny wynosi w przybliżeniu 100%.

Podanie alogliptyny z bardzo tłustym posiłkiem nie zmieniało całkowitego i maksymalnego narażenia na alogliptynę. W związku z tym alogliptynę można przyjmować wraz z posiłkiem lub bez posiłku.

Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki alogliptyny, maksymalnie wynoszącej 800 mg, alogliptyna szybko się wchłaniała, osiągając maksymalne stężenia w osoczu po upływie 1 do 2 godzin (mediana T_{max}) po podaniu.

Po podaniu wielokrotnym zarówno u zdrowych ochotników, jak i u pacjentów z cukrzycą typu 2 nie obserwowano klinicznie istotnych kumulacji leku.

Całkowite i maksymalne narażenie na alogliptynę wzrastało proporcjonalnie po podaniu pojedynczej dawki od 6,25 mg do maksymalnie 100 mg alogliptyny (w tym w zakresie dawek terapeutycznych). Współczynnik międzyosobniczej zmienności wartości AUC alogliptyny był mały (17%).

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki alogliptyny wynoszącej 12,5 mg objętość dystrybucji podczas fazy końcowej wynosiła 417 l, wskazując na dobrą dystrybucję substancji czynnej w tkankach.

Alogliptyna wiąże się w 20-30% z białkami osocza.

Metabolizm

Alogliptyna nie podlega znacznemu metabolizmowi, 60-70% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej substancji czynnej w moczu.

Po doustnym podaniu alogliptyny [^{14}C] wykryto dwa mniej istotne metabolity, alogliptynę N-demetylowaną (M-I [$< 1\%$ związku macierzystego]) i alogliptynę N-acetylowaną (M-II [$< 6\%$ związku macierzystego]). M-I jest czynnym metabolitem i wysoce wybiórczym inhibitorem DPP-4, podobnym do alogliptyny, natomiast M-II nie działa hamująco na DPP-4 ani inne enzymy DPP-pokrewne. Dane *in vitro* wskazują, że CYP2D6 i CYP3A4 przyczyniają się do ograniczonego metabolizmu alogliptyny.

Badania *in vitro* wykazują, że alogliptyna nie indukuje CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C9, ani nie hamuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4 w stężeniach występujących po podaniu alogliptyny w łącznej zalecanej dawce 25 mg. Badania *in vitro* wykazały, że alogliptyna łagodnie indukuje CYP3A4, jednak w badaniach *in vivo* nie wykazano działania alogliptyny indukującego CYP3A4.

W badaniach *in vitro* alogliptyna nie hamowała następujących transporterów nerkowych: OAT1, OAT3 i OCT2.

Alogliptyna istnieje głównie jako enancjomer (R) (> 99%) i podlega niewielkiej lub nie podlega konwersji in vivo do enancjomeru (S). Enancjomer (S) nie jest wykrywany po podaniu dawek terapeutycznych.

Eliminacja

Średni okres półtrwania ($T_{1/2}$) alogliptyny w fazie eliminacji wyniósł w przybliżeniu 21 godzin.

Po doustnym podaniu dawki [^{14}C] alogliptyny 76% całkowitej radioaktywności zostało wydalone z moczem, a 13 % odzyskano z kału.

Średnia wartość klirensu nerkowego alogliptyny (170 ml/min) była większa niż średnia szacunkowa wartość współczynnika przesączania kłębuszkowego (około 120 ml/min), sugerując częściowo aktywne wydalenie przez nerki.

Zależność od czasu

Całkowite narażenie ($\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$) na alogliptynę po podaniu pojedynczej dawki było podobne do narażenia na alogliptynę w czasie pomiędzy podaniem pojedynczych dawek ($\text{AUC}_{(0-24)}$) po 6 dniach dawkowania leku raz na dobę. Wskazuje to na brak zależności kinetyki alogliptyny po podaniu wielokrotnym od czasu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Pojedynczą dawkę 50 mg alogliptyny podano 4 grupom pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia (CrCl według Cockcrofta-Gaulta): łagodnymi ($\text{CrCl} = >50$ do ≤ 80 ml/min), umiarkowanymi ($\text{CrCl} = \geq 30$ do ≤ 50 ml/min), ciężkimi ($\text{CrCl} = < 30$ ml/min) i ze schyłkową niewydolnością nerek wymagającymi hemodializy.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek obserwowano około 1,7-krotne zwiększenie wartości AUC alogliptyny. Nie jest jednak konieczne dostosowanie dawki alogliptyny u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ wartości AUC dystrybucji alogliptyny u tych pacjentów mieściły się w tym samym zakresie, co wartości pacjentów z grupy kontrolnej (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających hemodializy, obserwowano zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na alogliptynę odpowiednio około 2- i 4-krotne. (Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek byli poddawani hemodializie niezwłocznie po podaniu dawki alogliptyny. Na podstawie średniego stężenia w dializacie około 7% substancji czynnej usuwano podczas hemodializy trwającej 3 godziny.). Z tego względu w celu utrzymania narażenia ogólnoustrojowego na alogliptynę podobnej do obserwowanego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, należy stosować mniejsze dawki alogliptyny u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializowania (patrz powyżej i punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Całkowite narażenie na alogliptynę było o około 10% mniejsze, a maksymalne narażenie było o około 8% mniejsze u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wielkość takich zmniejszeń nie jest uważana za klinicznie istotną. Z tego względu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (od 5 do 9 punktów w skali Childa-Pugha) nie jest konieczne dostosowanie dawki alogliptyny. Nie prowadzono badań alogliptyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (> 9 punktów w skali Child-Pugh).

Wiek, płeć, rasa, masa ciała

Wiek (65-81 lat), płeć, rasa (biała, czarna i azjatycka) oraz masa ciała nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę alogliptyny. Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas farmakokinetyki alogliptyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych (patrz punkt 4.2 i powyżej).

Metformina

Wchłanianie

Po podaniu doustnym metforminy maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest osiągane po około 2,5 godziny (T_{max}). U osób zdrowych całkowita biodostępność po podaniu tabletki chlorowodorku metforminy w dawce 500 mg lub 850 mg wynosi około 50-60%. Około 20-30% dawki doustnej jest wydalane z kałem, jako frakcja niewchłonięta.

Po podaniu doustnym wchłanianie metforminy ulega wysyceniu i jest niepełne. Przyjmuje się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa.

Po podaniu metforminy w zalecanych dawkach i według zalecanych schematów dawkowania jej stężenie w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu 24 do 48 godzin i zwykle ma wartość mniejszą niż 1 mikrogram/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy w osoczu (C_{max}) nie przekraczało 4 mikrogramów/ml, nawet po podaniu dawek maksymalnych.

Przyjmowanie pokarmów zmniejsza stopień wchłaniania metforminy i nieznacznie je opóźnia. Po podaniu tabletki chlorowodorku metforminy w dawce 850 mg obserwowano zmniejszenie maksymalnego stężenia w osoczu o 40%, zmniejszenie o 25% wartości AUC (pole pod krzywą zależności stężenia od czasu) i wydłużenie o 35 minut czasu potrzebnego do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}). Znaczenie kliniczne tych zmian nie jest znane.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest nieznaczne. Metformina przenika do wnętrza erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze niż maksymalne stężenie w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone są prawdopodobnie dodatkowym przedziałem dystrybucji. Średnia objętość dystrybucji (V_d) waha się w granicach 63-276 l.

Metabolizm

Metformina jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej. Nie zidentyfikowano żadnych metabolitów u człowieka.

Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy jest większy niż 400 ml/min, co wskazuje na to, że metformina jest wydalana w procesie przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym pozorny końcowy okres półtrwania wynosi około 6,5 godziny.

W zaburzeniu czynności nerek klirens nerkowy zmniejsza się proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, dlatego okres półtrwania w fazie eliminacji wydłuża się, co prowadzi do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu.

Vipdomet

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W związku z zawartością metforminy, produktu leczniczego Vipdomet nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializowania (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego Vipdomet nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podawanie alogliptyny w skojarzeniu z metforminą nie spowodowało występowania nowych działań toksycznych ani nie wpływało na toksykokinetykę żadnej z substancji czynnych.

U szczurów nie wystąpiły nieprawidłowości płodów związane z leczeniem po podaniu leków w skojarzeniu przy marginesie narażenia wynoszącym 28- do 29-krotność dla alogliptyny i 2- do 2,5-krotność dla metforminy przy maksymalnej zalecanej dawce u ludzi wynoszącej odpowiednio 25 mg/dobę i 2 000 mg/dobę. Podawanie leków w skojarzeniu wykazało możliwe działanie teratogenne u małej liczby płodów (mikroftalmia, niewielki wytrzeszcz oczu i rozszczepienie podniebienia) po podaniu większych dawek metforminy (margines narażenia wynoszący odpowiednio dla alogliptyny i metforminy około 20-krotność i 5- do 6-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi).

Poniżej przedstawiono dane z badań przeprowadzonych z użyciem alogliptyny lub metforminy jako odrębnych substancji.

Alogliptyna

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i badań toksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Największa dawka, po której nie stwierdza się działań niepożądanych (ang. *No-observed-adverse-effect level*, NOAEL) w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i psów trwających odpowiednio przez 26 i 39 tygodni, wykazała margines bezpieczeństwa stanowiący w przybliżeniu odpowiednio 147-krotność i 227-krotność ekspozycji na alogliptynę u człowieka, po podaniu alogliptyny w zalecanej łącznej dawce dobowej 25 mg.

Standardowe testy *in vitro* i *in vivo* w badaniach toksyczności nie wykazały genotoksyczności alogliptyny.

Alogliptyna nie działała rakotwórczo w trwających 2 lata badaniach rakotwórczości na szczurach i na myszach. Minimalną lub łagodną prostą hiperplazję komórek nabłonka przejściowego obserwowano w pęcherzu moczowym samców szczurów po podaniu najmniejszej stosowanej dawki (27-krotność narażenia u człowieka) bez ustalenia wyraźnego NOEL (stężenie niepowodujące widocznych działań niepożądanych).

Nie obserwowano niepożądanego działania alogliptyny na płodność, rozród lub początkowy rozwój zarodków u szczurów w zakresie do ekspozycji ogólnoustrojowej znacznie przekraczającej ekspozycję u ludzi po podaniu zalecanej dawki. Pomimo, że nie zaobserwowano wpływu na płodność, to jednak zauważono statystyczne zwiększenie liczby nieprawidłowego nasienia u samców w przypadku ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję u ludzi po podaniu zalecanej dawki.

U samic szczurów występuje przenikanie alogliptyny przez łożysko.

Alogliptyna nie działała teratogenicznie u szczurów i królików przy ekspozycji ogólnoustrojowej w stężeniu niepowodującym działań niepożądanych (ang. NOAEL) znacznie powyżej ekspozycji u ludzi po podaniu im zalecanej dawki. Alogliptyna w większych dawkach nie była teratogenna, ale działała toksycznie na samice i powodowała opóźnienie kostnienia kości lub jego brak i zmniejszenia masy ciała płodów.

W badaniu rozwoju przed- i po urodzeniowego szczurów ekspozycje znacznie większe od ekspozycji u ludzi po podaniu zalecanej dawki nie powodowały uszkodzenia rozwijającego się zarodka ani nie wpływały na wzrost i rozwój potomstwa. Większe dawki alogliptyny powodowały zmniejszenie masy ciała potomstwa i wywierały pewien wpływ na rozwój uważany za wtórny w odniesieniu do zmniejszonej masy ciała.

Badania na samicach szczurów podczas laktacji wskazują, że alogliptyna przenika do mleka.

Nie obserwowano wpływu alogliptyny na młode szczury po podawaniu wielokrotnym przez 4 i 8 tygodni.

Metformina

Dane przedkliniczne, uzyskane dla metforminy wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K30
Krospowidon Typ A
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z polichlorotrifluoroetylen (PCTFE)/polichlorku winylu (PCW) i górnej folii aluminiowej. Opakowanie zawiera 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 lub opakowania zbiorcze zawierające 196 (2 po 98) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/843/001-026

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 września 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 maja 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO (ZAWIERA BLUE BOX) (ZA WYJĄTKIEM OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vipdomet 12,5 mg/850 mg tabletki powlekane

alogliptyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 12,5 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesanu) i 850 mg metforminy (w postaci metforminy chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
112 tabletek powlekanych
120 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych
196 tabletek powlekanych
200 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

17.	NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
------------	--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18.	NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA
------------	---

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**POŚREDNIE PUDEŁKO (BEZ BLUE BOX)****TYLKO OPAKOWANIA ZBIORCZE (2x98 TABLETEK)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg tabletki powlekane

alogliptyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 12,5 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesanu) i 850 mg metforminy (w postaci metforminy chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

98 tabletek powlekanych

Składniki opakowania zbiorczego nie mogą być sprzedawane oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/843/025 2x98 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ETYKIETA ZEWNĘTRZNA (ZAWIERA BLUE BOX)
TYLKO OPAKOWANIA ZBIORCZE (2x98 TABLETEK)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg tabletki powlekane

alogliptyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 12,5 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesanu) i 850 mg metforminy (w postaci metforminy chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze: 196 tabletek powlekanych (2 opakowania po 98 tabletek każde).

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/843/025 196 (2x98) tabletek powlekanych (opakowanie zbiorcze)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vipdomet 12,5 mg/850 mg tabletki

alogliptyna/metforminy chlorowodorek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO (ZAWIERAJĄCE BLUE BOX) (ZA WYJĄTKIEM OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane

alogliptyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 12,5 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesanu) i 1000 mg metforminy (w postaci metforminy chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
112 tabletek powlekanych
120 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych
196 tabletek powlekanych
200 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

POŚREDNIE PUDEŁKO (BEZ BLUE BOX)
TYLKO OPAKOWANIA ZBIORCZE (2x98 TABLETEK)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane

alogliptyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 12,5 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesanu) i 1000 mg metforminy (w postaci metforminy chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

98 tabletek powlekanych

Składniki opakowania zbiorczego nie mogą być sprzedawane oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/843/026 2x98 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ETYKIETA ZEWNĘTRZNA (ZAWIERA BLUE BOX)
TYLKO OPAKOWANIA ZBIORCZE (2x98 TABLETEK)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane

alogliptyna/metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 12,5 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesanu) i 1000 mg metforminy (w postaci metforminy chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze: tabletek powlekanych (2 opakowania po 98 tabletek każde).

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/843/026 196 (2x98) tabletek powlekanych (opakowanie zbiorcze)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg tabletki

alogliptyna/metforminy chlorowodorek

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vipdomet 12,5 mg/850 mg tabletki powlekane **Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane** alogliptyna/metforminy chlorowodorek

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vipdomet i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vipdomet
3. Jak stosować lek Vipdomet
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vipdomet
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vipdomet i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Vipdomet

Vipdomet zawiera w jednej tabletkce dwa różne leki: alogliptynę i metforminę.

- alogliptyna należy do grupy leków nazywanych inhibitorami dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4). Działanie alogliptyny polega na zwiększaniu stężenia insuliny w organizmie po posiłku i zmniejszaniu stężenia cukru we krwi.
- metformina jest lekiem z grupy biguanidów, który również zmniejsza stężenie cukru we krwi poprzez zmniejszenie ilości cukru produkowanego w wątrobie oraz poprawienie skuteczności działania insuliny.

Leki z obu tych grup są lekami przeciwcukrzycowymi.

Wskazania do stosowania leku Vipdomet

Vipdomet jest stosowany w celu zmniejszenia stężenia cukru we krwi u osób dorosłych z cukrzycą typu 2. Cukrzyca typu 2. jest również nazywana cukrzycą insulinoniezależną lub NIDDM (ang. *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus*).

Vipdomet jest przyjmowany, kiedy nie można skutecznie kontrolować stężenia cukru we krwi za pomocą diety, wysiłku fizycznego oraz innych doustnych leków przeciwcukrzycowych, takich jak metformina w monoterapii, insulina w monoterapii lub metformina i pioglitazon stosowane razem.

Jeśli pacjent dotychczas stosował zarówno alogliptynę, jak i metforminę w oddzielnych tabletkach, jedna tabletka leku Vipdomet może je zastąpić.

Ważne jest, aby pacjent kontynuował przestrzeganie zaleceń dotyczących diety i wysiłku fizycznego przekazanych przez pielęgniarkę lub lekarza.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vipdomet

Kiedy nie przyjmować leku Vipdomet

- jeśli pacjent ma uczulenie na alogliptynę, metforminę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na inne podobne leki przyjmowane w celu kontrolowania stężenia cukru we krwi. Objawami ciężkich reakcji uczuleniowych są: wysypka, wypukłe czerwone plamy na skórze (pokrzywka), obrzęk twarzy, warg, języka i gardła, który może powodować trudności w oddychaniu lub przełykaniu. Dodatkowe objawy mogą obejmować uogólniony świąd i uczucie gorąca, szczególnie w obrębie owłosionej skóry głowy, jamy ustnej, gardła, wewnętrznych części dłoni lub podeszew stóp (zespół Stevensa-Johnsona);
- jeśli pacjent ma znacznie zmniejszoną czynność nerek;
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie lub pacjent jest ciężko odwodniony (pacjent utracił dużo wody z organizmu).
- jeśli u pacjenta występuje niewyrównana cukrzyca, na przykład ciężka hiperglikemia (duże stężenie glukozy we krwi), nudności, wymioty, biegunka z objawami jak nagle zmniejszenie masy ciała, kwasica mleczanowa (patrz ustęp „Ryzyko kwasicy mleczanowej” poniżej) lub kwasica ketonowa. Kwasica ketonowa to choroba, w przypadku której substancje nazywane ciałami ketonowymi kumulują się we krwi i która może doprowadzić do cukrzycowego stanu przedśpiączkowego. Do objawów należą: ból brzucha, szybki i głęboki oddech, senność lub nietypowy owocowy zapach z ust
- jeśli pacjent niedawno miał atak serca lub ciężkie zaburzenia krążenia, w tym udar;
- jeśli pacjent ma poważne trudności z oddychaniem;
- jeśli pacjent ma chorobę wątroby;
- jeśli pacjent spożywa nadmierne ilości alkoholu (codziennie lub w dużych ilościach od czasu do czasu);

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Vipdomet należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty:

- jeśli pacjent ma cukrzycę typu 1. (organizm pacjenta nie wytwarza insuliny);
- jeśli pacjent przyjmuje Vipdomet z insuliną lub tiazolidynodionem. Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki insuliny lub tiazolidynodionu, jeśli pacjent stosuje ją wraz z lekiem Vipdomet w celu uniknięcia za małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemia);
- jeśli pacjent przyjmuje inny lek przeciwcukrzycowy zawierający „pochodną sulfonylmocznika”, nie wolno rozpoczynać przyjmowania leku Vipdomet;
- jeśli pacjent ma lub miał w przeszłości zapalenie trzustki;
- w przypadku zaobserwowania objawów wskazujących na uszkodzenie wątroby w okresie stosowania leku Vipdomet.

Jeśli u pacjenta pojawią się pęcherze na skórze, należy skontaktować się z lekarzem, ponieważ może to być oznaką stanu zwanego pemfigoidem pęcherzowym. Lekarz może zalecić odstawienie alogliptyny.

Ryzyko kwasicy mleczanowej

Lek Vipdomet może wywołać bardzo rzadkie, ale bardzo ciężkie działanie niepożądane nazywane kwasicą mleczanową, zwłaszcza jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek. Ryzyko kwasicy mleczanowej zwiększa się także w przypadku niewyrównanej cukrzycy, ciężkiego zakażenia, długotrwałego głodzenia lub spożywania alkoholu, odwodnienia (patrz dokładniejsze informacje poniżej), zaburzeń czynności wątroby oraz wszelkich stanów chorobowych, w których jakaś część ciała jest niewystarczająco zaopatrywana w tlen (np. ostre ciężkie choroby serca).

Jeśli którakolwiek z powyższych okoliczności odnosi się do pacjenta, należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje

Należy zaprzestać czasowo stosowania leku Vipdomet, jeśli u pacjenta występuje stan chorobowy, który może wiązać się z odwodnieniem (znaczną utratą wody z organizmu), taki jak ciężkie wymioty, biegunka, gorączka, narażenie na wysoką temperaturę lub jeśli pacjent pije mniej płynów niż zwykle. Należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

Należy zaprzestać stosowania leku Vipdomet i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów kwasicy mleczanowej, bowiem stan ten może doprowadzić do śpiączki. Kwasica mleczanowa jest nagłym stanem zagrażającym życiu, w którym jest konieczne natychmiastowe leczenie w szpitalu. W przypadku podejrzenia kwasicy mleczanowej należy udać się do lekarza lub do szpitala.

Objawy kwasicy mleczanowej obejmują:

- wymioty,
- ból brzucha,
- skurcze mięśni,
- ogólnie złe samopoczucie w połączeniu z silnym zmęczeniem,
- trudności z oddychaniem, zmniejszenie temperatury ciała i spowolnienie akcji serca.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania dalszych instrukcji, jeśli:

- u pacjenta występuje genetycznie odziedziczona choroba wpływająca na mitochondria (wytwarzające energię struktury w komórkach), taka jak zespół MELAS (encefalopatia mitochondrialna, miopatia, kwasica mleczanowa i incydenty podobne do udarów, ang. mitochondrial encephalopathy, myopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) lub odziedziczona po matce cukrzyca i głuchota (MIDD, ang. maternal inherited diabetes and deafness);
- u pacjenta po rozpoczęciu stosowania metforminy wystąpił którykolwiek z poniższych objawów: drgawki, pogorszenie zdolności poznawczych, trudności w poruszaniu ciała, objawy wskazujące na uszkodzenie nerwów (np. ból lub drętwienie), migrena i głuchota.

Jeśli pacjent ma mieć duży zabieg chirurgiczny, nie może stosować leku Vipdomet podczas zabiegu i przez pewien czas po nim. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Vipdomet.

Podczas leczenia lekiem Vipdomet lekarz będzie kontrolować czynność nerek pacjenta przynajmniej raz na rok lub częściej, jeśli pacjent jest w podeszłym wieku i (lub) ma pogarszającą się czynność nerek.

Dzieci i młodzież

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania leku Vipdomet u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.

Inne leki i Vipdomet

Jeśli pacjent będzie miał wstrzyknięty do krwiobiegu środek kontrastowy zawierający jod, na przykład w celu badania rentgenowskiego lub tomografii komputerowej, musi przerwać przyjmowanie leku Vipdomet przed lub najpóźniej w momencie takiego wstrzyknięcia. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Vipdomet.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Pacjent może wymagać częstszych kontroli stężenia glukozy we krwi i ocen czynności nerek lub też modyfikacji dawki leku Vipdomet przez lekarza. Szczególnie ważne jest poinformowanie o następujących lekach:

- hydrokortyzon i prednizolon (kortykosteroidy) stosowane w leczeniu chorób obejmujących zapalenie, takich jak astma i zapalenie stawów;
- cymetydyna, stosowana w leczeniu chorób żołądka;
- leki rozszerzające oskrzela (beta-2 mimetyki), stosowane w leczeniu astmy;
- leki zwiększające wytwarzanie moczu (moczopędne),
- leki stosowane w leczeniu bólu i stanu zapalnego (NLPZ i inhibitory COX-2, takie jak ibuprofen i celekoksyb),
- pewne leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi (inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II),
- leki zawierające alkohol.

Vipdomet z alkoholem

Należy unikać spożywania nadmiernych ilości alkoholu podczas przyjmowania leku Vipdomet, bowiem może to zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Pacjentki w ciąży nie powinny stosować leku Vipdomet.

Nie zaleca się stosowania leku Vipdomet podczas karmienia piersią, ponieważ metformina przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo czy lek Vipdomet wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Przyjmowanie leku Vipdomet wraz z lekami takimi jak pioglitazon lub insulina może powodować za małe stężenia cukru we krwi (hipoglikemia), co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Vipdomet

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz poinformuje pacjenta, jakie dawki leku Vipdomet należy przyjmować. Wielkość dawki leku Vipdomet zależy od stanu zdrowia pacjenta oraz dotychczas przyjmowanej dawki metforminy w monoterapii, metforminy w skojarzeniu z pioglitazonem, insuliny i(lub) oddzielnych tabletek alogliptyny i metforminy.

Zalecana dawka to jedna tabletką dwa razy na dobę. Jeśli pacjent ma zaburzoną czynność nerek, lekarz może przepisać mniejszą dawkę, która musi być podawana w oddzielnych tabletkach alogliptyny i metforminy.

Tabletkę należy połykać w całości, popijając wodą. Lek należy przyjmować z posiłkiem w celu zmniejszenia podrażnienia żołądka.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Vipdomet

W razie przyjęcia większej liczby tabletek niż zalecana lub połknięcia leku przez inną osobę lub dziecko należy natychmiast skontaktować się ze Szpitalnym Oddziałem Ratunkowym lub się tam zgłosić. Należy zabrać ze sobą niniejszą ulotkę lub tabletki, aby pokazać je lekarzowi.

Pominięcie przyjęcia leku Vipdomet

W przypadku pominięcia dawki należy ją jak najszybciej przyjąć. Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Vipdomet

Nie wolno przerywać przyjmowania leku Vipdomet bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Po przerwaniu przyjmowania leku Vipdomet stężenie cukru we krwi pacjenta może się zwiększyć.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast PRZERWAĆ przyjmowanie leku Vipdomet i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem: Jeśli wystąpi którykolwiek objaw z poniższych ciężkich działań niepożądanych:

Bardzo rzadko (może wystąpić maksymalnie u 1 na 10 000 pacjentów):

- **Kwasica mleczanowa** (nagromadzenie kwasu mlekowego we krwi) jest bardzo ciężkim działaniem niepożądanym, które może doprowadzić do śpiączki. Po objawy patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- **Reakcja uczuleniowa.** Objawy mogą obejmować: wysypkę, pokrzywkę, trudności w przełykaniu lub oddychaniu, obrzęk warg, twarzy, gardła lub języka i uczucie osłabienia.
- **Ciężka reakcja uczuleniowa:** zmiany skórne lub plamy na skórze, które mogą rozwijać się w bolesne zmiany otoczone bladym lub czerwonym pierścieniem, pęcherze i (lub) złuszczenie się skóry z możliwymi objawami, takimi jak swędzenie, gorączka, złe samopoczucie ogólne, bóle stawów, zaburzenia widzenia, pieczenie, ból lub swędzenie oczu i owrzodzenia jamy ustnej (zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy).
- **Silny i uporczywy ból** brzucha (w okolicy żołądka), który może promieniować do pleców, oraz nudności i wymioty, ponieważ może to być oznaką zapalenia trzustki.

Ponadto, należy **powiedzieć lekarzowi**, jeśli u pacjenta wystąpią następujące działania niepożądane:

Bardzo często (może występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- Ból brzucha.
- Biegunka.
- Utrata apetytu.
- Nudności.
- Wymioty.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- **Objawy małego stężenia cukru we krwi** (hipoglikemia) mogą wystąpić podczas stosowania leku Vipdomet w skojarzeniu z insuliną lub pochodną sulfonilomocznika (np. glipizyd, tolbutamid, glibenklamid). Objawy mogą obejmować: drżenie, nadmierną potliwość, lęk, niewyraźne widzenie, mrowienie ust, bladeść, zmianę nastroju lub uczucie splątania. Stężenie cukru we krwi może zmniejszyć się poniżej granicy normy, ale można je zwiększyć przyjmując cukier. Zaleca się noszenie przy sobie kostek cukru, cukierków lub herbatników lub słodkiego soku owocowego.
- Objawy przeziębienia takie jak ból gardła, katar lub zatłoczony nos, uczucie zmęczenia, gorączka, dreszcze, suchy kaszel.
- Wysypka.
- Świąd skóry z pokrzywką lub bez.
- Ból głowy.
- Niestrawność, zgaga.
- Wymioty i(lub) biegunka.
- Metaliczny smak w ustach
- Zmniejszone lub małe stężenie witaminy B₁₂ we krwi [objawy mogą obejmować skrajne zmęczenie (męczliwość), ból i zaczerwienienie języka, klucie i mrowienie (parestezja) lub jasną lub żółtą skórę]. Lekarz może zlecić wykonanie kilku badań, aby ustalić przyczynę objawów, ponieważ niektóre z objawów mogą być również spowodowane cukrzycą lub innymi niepowiązanymi chorobami.

Bardzo rzadko:

- Choroby wątroby (zapalenie wątroby lub nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby).
- Rumień (zaczerwienienie skóry).

Nieznana:

- Objawy zaburzenia czynności wątroby, takie jak nudności lub wymioty, ból brzucha, nietypowe lub niemożliwe do wyjaśnienia zmęczenie, brak apetytu, ciemne zabarwienie moczu lub żółknięcie skóry lub białek oczu.
- Zapalenie tkanki łącznej w nerkach (śródmiąższowe zapalenie nerek).
- Powstawanie pęcherzy na skórze (pemfigoid pęcherzowy).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vipdomet

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje**Co zawiera lek Vipdomet**

- **Substancje czynne** to alogliptyna i metforminy chlorowodorek.
Każda tabletka powlekana 12,5 mg/850 mg zawiera 12,5 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesu) i 850 mg metforminy (w postaci metforminy chlorowodoru).
Każda tabletka powlekana 12,5 mg/1 000 mg zawiera 12,5 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesu) i 1 000 mg metforminy (w postaci metforminy chlorowodoru).
- **Pozostałe składniki** to: mannitol, celuloza mikrokryształiczna, powidon K30, krospowidon Typu A, magnezu stearynian, hypromeloza, talk, tytanu dwutlenek (E171) i żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Vipdomet i co zawiera opakowanie

- Vipdomet 12,5 mg/850 mg tabletki powlekane (tabletki) to jasnożółte, podłużne (o długości około 21,0 mm i szerokości około 10,1 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „12.5/850” po jednej stronie i „322M” po drugiej stronie.
- Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane (tabletki) to białe, podłużne (o długości około 22,3 mm i szerokości około 10,7 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „12.5/1 000” po jednej stronie i „322M” po drugiej stronie.

Lek Vipdomet jest dostępny w opakowaniach zawierających 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 tabletek w blistrach i opakowania zbiorcze obejmujące 2 opakowania po 98 tabletek powlekanych każde.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.