

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimate filmate

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține benzoat de alogliptin echivalent cu alogliptin 12,5 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține benzoat de alogliptin echivalent cu alogliptin 12,5 mg și clorhidrat de metformin 1 000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare galben deschis, de formă alungită (aproximativ cu lungime de 21,0 mm și lățime de 10,1 mm), biconvexe, marcate cu „12.5/850” pe o față și „322M” pe cealaltă față.

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare galben palid, de formă alungită (aproximativ cu lungime de 22,3 mm și lățime de 10,7 mm), biconvexe, marcate cu „12.5/1000” pe o față și „322M” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vipdomet este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, cu vârsta de 18 ani sau peste, cu diabet zaharat de tip 2:

- ca tratament adjuvant la regimul alimentar și exercițiile fizice, pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacienții adulți inadecvat controlați cu doza lor maximă tolerată de metformin sau la cei care sunt deja sub tratament cu o asociere de alogliptin și metformin.
- în asociere cu pioglitazonă (adică terapie triplă) ca adjuvant la regimul alimentar și exercițiile fizice, la pacienți adulți inadecvat controlați cu doza lor maximă tolerată de metformin și pioglitazonă.
- în asociere cu insulina (adică terapie triplă) ca adjuvant la regimul alimentar și exercițiile fizice, în scopul îmbunătățirii controlului glicemic la pacienți la care insulina în doză stabilă și metforminul în monoterapie nu asigură un control glicemic adecvat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pentru diferite scheme de tratament, Vipdomet este disponibil în concentrații de 12,5 mg/850 mg și 12,5 mg/1 000 mg, sub formă de comprimate filmate.

Adulți (cu vârsta ≥ 18 ani) cu funcție renală normală (rata de filtrare glomerulară (RFG) ≥ 90 ml/min)

Doza trebuie să fie personalizată în funcție de schema de tratament curentă a pacientului.

În cazul pacienților inadecvat controlați cu doza maximă tolerată de clorhidrat de metformin în monoterapie, doza recomandată este de un comprimat de 12,5 mg/850 mg sau 12,5 mg/1000 mg de două ori pe zi, echivalent cu 25 mg alogliptin plus 1700 mg sau 2000 mg clorhidrat de metformin pe zi, în funcție de doza de clorhidrat de metformin pe care pacientul o utiliza deja.

În cazul pacienților inadecvat controlați cu terapia duală reprezentată de doza maximă tolerată de metformin și pioglitazonă, doza de pioglitazonă trebuie menținută și Vipdomet trebuie administrat concomitent; alogliptinul trebuie utilizat la o doză de 12,5 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală de 25 mg), iar clorhidratul de metformin la o doză similară (fie 850 mg, fie 1000 mg de două ori pe zi) cu doza pe care pacientul o utiliza deja.

Se recomandă prudență în cazul în care se administrează alogliptin în asociere cu metformin și o tiazolidindionă, deoarece s-a observat un risc crescut de hipoglicemie în cazul utilizării terapiei triple (vezi pct. 4.4). În caz de hipoglicemie, poate fi luată în considerare administrarea unei doze mai mici de tiazolidindionă sau metformin.

La pacienții care fac trecerea de la comprimate separate de alogliptin și metformin (atât ca terapie duală, cât și parte a terapiei triple alături de insulină), atât alogliptinul, cât și metforminul trebuie utilizate în dozele zilnice totale pe care pacientul le utiliza deja; doza individuală de alogliptin trebuie înjumătățită, întrucât va fi administrată de două ori pe zi, în timp ce doza de metformin trebuie să rămână nemodificată.

În cazul pacienților inadecvat controlați cu terapie duală cu insulină și doza maximă tolerată de metformin, doza de Vipdomet trebuie să furnizeze o doză de alogliptin de 12,5 mg de două ori pe zi (doză zilnică totală de 25 mg) și o doză de metformin la o doză similară cu doza pe care pacientul o utiliza deja.

În scopul reducerii riscului de hipoglicemie poate fi luată în considerare administrarea unei doze mai mici de insulină.

Doza zilnică maximă

Doza zilnică maximă recomandată de 25 mg alogliptin nu trebuie depășită.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

Nu este necesară nicio ajustare a dozei în funcție de vârstă. Cu toate acestea, stabilirea dozelor de alogliptin trebuie să se facă în mod conservator la pacienții cu vârstă înaintată din cauza potențialului de scădere a funcției renale la această grupă de pacienți.

Insuficiență renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformină și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni.

Este de preferat ca doza zilnică maximă de metformină să fie împărțită în 2-3 doze pe zi. Înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu metformină la pacienții cu RFG < 60 ml/min, trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4).

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Vipdomet, în locul administrării concomitente i în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

RFG ml/min	Metformină	Alogliptin*
60-89	Doza maximă zilnică este de 3000 mg Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale.	Fără ajustarea dozei Doza maximă zilnică este de 25 mg
45-59	Doza maximă zilnică este de 2000 mg Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Doza maximă zilnică este de 12,5 mg
30-44	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Doza maximă zilnică este de 12,5 mg
<30	Metformin este contraindicată	Doza maximă zilnică este de 6,25 mg

* Ajustarea dozei de Alogliptin se bazează pe un studiu de farmacocinetică în care funcția renală a fost evaluată utilizând nivelurile clearance-ului creatininei (CrCl) estimate din ecuația Cockcroft-Gault.

Insuficiență hepatică

Vipdomet nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Vipdomet la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Vipdomet trebuie administrat de două ori pe zi datorită caracteristicilor farmacocinetice ale metforminului din componența sa. De asemenea, trebuie să fie administrat în timpul meselor, pentru a reduce reacțiile adverse gastro-intestinale asociate metforminului. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă.

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să o ia imediat ce își amintește. Nu trebuie administrate două doze în același timp. Într-un asemenea caz, doza omisă trebuie sărită.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau antecedente de reacție severă de hipersensibilitate, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem, la orice inhibitor de dipeptidil peptidază 4 (DPP-4) (vezi pct. 4.4 și 4.8).
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică)
- Precomă diabetică
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min)
- Afecțiuni acute având potențialul de afectare a funcției renale, cum sunt:
 - deshidratare
 - infecție severă
 - șoc
- Boli acute sau cronice ce pot cauza hipoxie tisulară (vezi pct. 4.4), cum sunt:
 - insuficiență cardiacă sau respiratorie
 - infarct miocardic recent

- șoc
- Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4)
- Intoxicație acută cu alcool etilic, etilism (vezi pct. 4.4 și 4.5)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Vipdomet nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1. Vipdomet nu este un înlocuitor de insulină la pacienții care necesită tratament cu insulină.

Acidoza lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale, de boală cardiorespiratorie sau sepsis. Acumularea de metformină survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea Vipdomet trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (de exemplu antihipertensivele, diureticele și antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformină. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul de alcool etilic în exces, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau îngrijitorii acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie, urmate de comă. În caz de simptome suspectate, pacientul trebuie să oprească administrarea Vipdomet și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin ($< 7,35$), creștere a concentrațiilor plasmatiche de lactat ($> 5 \text{ mmol/l}$) și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

Pacienți cu boli mitocondriale cunoscute sau suspectate

La pacienții cu boli mitocondriale cunoscute, de exemplu encefalopatie mitocondrială cu acidoză lactică și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral (sindrom MELAS) și diabet zaharat matern ereditar și surditate (MIDD), metforminul nu este recomandat din cauza riscului de exacerbare a acidozei lactice și de complicații neurologice care pot duce la agravarea bolii.

În cazul unor semne și simptome care sugerează sindrom MELAS sau MIDD după administrarea de metformin, tratamentul cu metformin trebuie oprit imediat și trebuie efectuată o evaluare promptă în scop de diagnostic.

Administrarea de substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformină și creșterea riscului de acidoză lactică. Administrarea Vipdomet trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.5.

Funcția renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea, vezi pct. 4.2. Metformin este contraindicată la pacienții cu RFG < 30 ml/min și administrarea acesteia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală, vezi pct. 4.3.

Scăderea funcției renale la pacienții vârstnici este frecventă și asimptomatică. Trebuie adoptată o atitudine precaută în situațiile în care funcția renală se poate deteriora, de exemplu la inițierea unui tratament antihipertensiv sau a unui tratament diuretic, sau la inițierea tratamentului cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Intervenție chirurgicală

Deoarece Vipdomet conține metformină, administrarea acestuia trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

Insuficiență hepatică

Alogliptin nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (scor > 9 pe scala Child-Pugh), prin urmare utilizarea sa nu este recomandată la acești pacienți (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Utilizarea împreună cu alte medicamente antihiperglicemice și hipoglicemia

Se cunoaște faptul că insulina cauzează hipoglicemie. Prin urmare, se poate considera că utilizarea unei doze mai mici de insulină reduce riscul de hipoglicemie în cazul în care acest medicament este utilizat în asociere cu Vipdomet (vezi pct. 4.2).

Datorită riscului crescut de hipoglicemie în administrării concomitente cu pioglitazona, poate fi luată în considerare utilizarea unei doze mai mici de pioglitazonă pentru a reduce riscul de hipoglicemie atunci când acest medicament este utilizat în administrării concomitente cu Vipdomet (vezi pct. 4.2).

Asocieri nestudiate

Vipdomet nu trebuie utilizat în asociere cu o sulfoniluree, întrucât siguranța și eficacitatea acestei asocieri nu au fost stabilite complet.

Schimbări ale stării clinice a pacienților cu diabet zaharat de tip 2, controlat anterior

Întrucât Vipdomet conține metformin, orice pacient cu diabet zaharat de tip 2 care era anterior bine controlat prin tratamentul cu Vipdomet și care începe să prezinte rezultate anormale ale testelor de laborator sau afecțiune clinică (în special afecțiune clinică vagă și slab definită) trebuie evaluat cu promptitudine pentru a depista eventuale dovezi de cetoacidoză sau acidoză lactică. Evaluarea trebuie să includă electroliții serici și cetonele, glicemia și, dacă sunt indicate, pH-ul sanguin, valorile plasmatice ale lactatului, piruvatului și metforminului. Dacă apare acidoza de orice formă, tratamentul cu Vipdomet trebuie oprit imediat și trebuie instituite măsuri corective adecvate.

Reacții de hipersensibilitate

Reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice, angioedem și afecțiuni exfoliative ale pielii, incluzând sindromul Stevens-Johnson și eritemul polimorf, au fost observate în cazul inhibitorilor de DPP-4 și au fost raportate spontan în cazul alogliptinului, ulterior punerii pe piață. În studiile clinice cu alogliptin, incidența reacțiilor anafilactice raportate a fost mică.

Pancreatită acută

Utilizarea inhibitorilor de DPP-4 a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. În cadrul unei analize cumulate a datelor provenite din 13 studii, ratele globale ale cazurilor de pancreatită raportate la pacienții tratați cu 25 mg alogliptin, 12,5 mg alogliptin, medicație de control activă sau placebo a fost de 2, 1, 1 și respectiv 0 evenimente la 1000 pacient-ani. În cadrul studiului privind efectele cardiovasculare, frecvența cazurilor de pancreatită raportate la pacienții tratați cu alogliptin sau placebo a fost de 3 sau, respectiv, 2 evenimente la 1000 pacient-ani. Ulterior punerii pe piață, au fost raportate în mod spontan reacții adverse de pancreatită acută. Pacienții trebuie să fie informați în privința simptomului caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă, care poate radia în direcție posterioară. Dacă se suspectează prezența pancreatitei, tratamentul cu Vipdomet trebuie întrerupt; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, tratamentul cu Vipdomet nu trebuie reluat. Trebuie acționat cu prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

Efecte hepatice

Au fost primite raportări ulterioare punerii pe piață de disfuncție hepatică, inclusiv insuficiență hepatică. Nu a fost stabilită o relație cauzală. Pacienții trebuie observați îndeaproape pentru a detecta posibilele anomalii hepatice. Efectuați cu promptitudine testele de evaluare a funcției hepatice la pacienții care prezintă simptome sugestive de afectare hepatică. Dacă este găsită o anomalie și nu poate fi stabilită o etiologie alternativă, luați în considerare întreruperea tratamentului cu alogliptin.

Pemfigoid bulos

Au existat raportări de pemfigoid bulos, ulterioare punerii medicamentului pe piață, la pacienți care luau inhibitori ai DPP-4, incluzând alogliptin. Dacă se suspectează prezența pemfigoidului, administrarea alogliptinului trebuie oprită.

Deficit de vitamina B₁₂

Metforminul poate reduce concentrațiile serice de vitamina B₁₂. Riscul de concentrații scăzute de vitamina B₁₂ crește odată cu creșterea dozei de metformin, durata tratamentului și/sau la pacienții cu factori de risc cunoscuți ca fiind cauză a deficitului de vitamina B₁₂. Dacă se suspectează deficitul de vitamina B₁₂ (de exemplu anemie sau neuropatie), concentrațiile serice de vitamina B₁₂ trebuie monitorizate. Poate fi necesară monitorizarea periodică a concentrațiilor de vitamina B₁₂ la pacienții cu factori de risc pentru deficitul de vitamina B₁₂. Tratamentul cu metformin trebuie continuat atât timp cât este tolerat și nu este contraindicat, administrându-se tratament adecvat pentru corectarea deficitului de vitamina B₁₂, în conformitate cu recomandările din ghidurile clinice actuale.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a 100 mg alogliptin o dată pe zi și 1000 mg clorhidrat de metformin de două ori pe zi, timp de 6 zile la subiecți sănătoși, nu a avut efecte relevante clinic asupra farmacocineticii alogliptinului sau metforminului.

Nu s-au efectuat studii specifice farmacocinetice privind interacțiunile medicamentoase cu Vipdomet. În secțiunea de mai jos sunt prezentate interacțiunile observate la componentele individuale ale Vipdomet (alogliptin/metformin), așa cum sunt acestea prezentate în respectivele Rezumate ale caracteristicilor produsului.

Interacțiunile cu metforminul

Utilizarea concomitentă nu este recomandată

Alcoolul etilic

Intoxicația cu alcool etilic se asociază cu un risc crescut de acidoză lactică, mai ales în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică.

Substanțe de contrast iodate

Administrarea Vipdomet trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Medicamente cationice

Medicamentele cationice care se elimină prin secreție tubulară renală (de exemplu cimetidina) pot interacționa cu metforminul, concurând pentru sistemele comune de transport tubular renal. Un studiu efectuat la șapte voluntari sănătoși a demonstrat că cimetidina (400 mg de două ori pe zi) a crescut expunerea sistemică la metformin (aria de sub curbă, ASC) cu 50% și C_{max} cu 81%. De aceea, trebuie luate în considerare monitorizarea atentă a controlului glicemic, ajustarea dozei în intervalul de doze recomandat și modificarea tratamentului antidiabetic în cazul administrării concomitente de medicamente cationice care se elimină prin secreție tubulară renală.

Asocieri care necesită precauții pentru utilizare

Unele medicamente pot avea efecte adverse asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază (COX) II, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea administrării sau la utilizarea acestor medicamente concomitent cu metformin, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

Medicamente cu activitate hiperglicemiantă intrinsecă

Glucocorticoizii (administrați pe cale sistemică și locală), beta-2-agoniștii și diureticele (vezi și pct. 4.4) au o activitate hiperglicemiantă intrinsecă. În cazul utilizării acestor medicamente, pacientul trebuie informat în acest sens, iar glicemia trebuie monitorizată mai frecvent, mai ales la începutul tratamentului. Dacă este necesar, doza de Vipdomet trebuie ajustată pe parcursul tratamentului cu celălalt medicament și la întreruperea acestuia.

Inhibitori ECA

Inhibitorii ECA pot reduce valorile glicemiei. Dacă este necesar, doza de Vipdomet trebuie ajustată pe parcursul tratamentului cu celălalt medicament și la întreruperea acestuia.

Efectele altor medicamente asupra alogliptinului

Alogliptinul este, în principal, excretat în formă nemodificată în urină, metabolizarea sa de către sistemul enzimatic al citocromului (CYP) P450 fiind neglijabilă (vezi pct. 5.2). Astfel, nu sunt de așteptat și nu s-au constatat interacțiuni cu inhibitorii CYP.

Rezultatele studiilor clinice privind interacțiunile demonstrează, de asemenea, că nu există efecte relevante clinic ale gemfibrozilului (un inhibitor al CYP2C8/9), fluconazolului (un inhibitor al CYP2C9), ketoconazolului (un inhibitor al CYP3A4), ciclosporinei (un inhibitor al glicoproteinei-p), voglibozei (un inhibitor al alfa-glucozidazei), digoxinei, metforminului, cimetidinei, pioglitazonei sau atorvastatinei asupra farmacocineticii alogliptinului.

Efectul alogliptinului asupra altor medicamente

Studiile *in vitro* sugerează faptul că alogliptinul nu inhibă, nici nu induce izoformele CYP 450 la concentrațiile atinse utilizând doza recomandată, de 25 mg alogliptin (vezi pct. 5.2). Astfel, nu sunt de așteptat și nu s-au constatat interacțiuni cu substraturile izoformelor CYP 450. În cadrul studiilor *in vitro*, s-a constatat că alogliptinul nu este nici substrat, nici inhibitor al transportorilor esențiali asociați cu eliminarea substanței active pe cale renală: transportorul-1 de anioni organici, transportorul-3 de anioni organici sau transportorul-2 de cationi organici (OCT2). În plus, datele clinice nu sugerează existența unei interacțiuni cu inhibitorii sau substraturile glicoproteinei-p.

În cadrul studiilor clinice, alogliptinul nu a avut efecte relevante clinic asupra farmacocineticii cafeinei, (R)-warfarinei, pioglitazonei, gliburidei, tolbutamidei, (S)-warfarinei, dextrometorfanului,

atorvastatinei, midazolamului și contraceptivelor orale (noretindronă și etinil estradiol), digoxinei, fexofenadinei, metforminului sau cimetidinei, furnizând astfel dovezi *in vivo* privind o tendință scăzută de a cauza interacțiuni cu substraturile CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, glicoproteinei-p și OCT2.

La subiecții sănătoși, alogliptinul nu a avut niciun efect asupra timpului de protrombină sau asupra Raportului Internațional Normalizat (INR) în cazul administrării concomitente cu warfarina.

Asocierea alogliptinului cu alte medicamente antidiabetice

Rezultatele provenite din studiile cu metformin, pioglitazonă (tiazolidindionă), vogliboză (inhibitor de alfa-glucozidază) și gliburidă (sulfoniluree) nu au arătat existența unor interacțiuni farmacocinetice relevante clinic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Vipdomet la femeile gravide sunt inexistente. Studiile cu tratament cu asocierea alogliptin plus metformin, efectuate la femeile de șobolan gestante, au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3) la valorile de expunere de aproximativ 5-20 de ori (pentru alogliptin, respectiv metformin) mai mari decât concentrațiile plasmatice la care este expus omul, la doza recomandată.

Vipdomet nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Riscuri asociate cu utilizarea de alogliptin

Datele provenite din utilizarea alogliptinului la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Riscuri asociate cu utilizarea de metformin

Conform unui set limitat de date referitoare la utilizarea metforminului la femeile gravide, nu există un risc crescut de anomalii congenitale. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere, la doze relevante clinic (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu au fost efectuate studii la animale aflate în perioada de alăptare, cu asocierea de substanțe active aflată în compoziția Vipdomet. În studiile efectuate cu substanțe active individuale, atât alogliptinul, cât și metforminul au fost excretate în laptele matern la șobolani. Nu se cunoaște dacă alogliptinul se excretă în laptele uman. Metforminul se excretă în laptele uman în cantitate mică. Nu se poate exclude un risc pentru sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Vipdomet având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Efectul Vipdomet asupra fertilității la om nu a fost studiat. Studiile cu alogliptin sau cu metformin efectuate la animale nu au evidențiat efecte adverse asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vipdomet nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie avertizați cu privire la riscul de hipoglicemie, în special în cazul utilizării în administrării concomitente cu insulina sau pioglitazona.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pancreatita acută este o reacție adversă gravă și este atribuită componentei alogliptin din Vipdomet (vezi pct. 4.4). Reacțiile de hipersensibilitate, incluzând sindromul Stevens-Johnson, reacțiile anafilactice și angioedemul sunt grave și sunt atribuite componentei alogliptin din Vipdomet (vezi pct. 4.4). Acidoza lactică este o reacție adversă gravă care poate apărea foarte rar ($< 1/10000$) și este atribuită componentei metformin din Vipdomet (vezi pct. 4.4). Alte reacții, de exemplu infecții la nivelul tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, gastroenterită, durere abdominală, diaree, vărsături, gastrită, boală de reflux gastroesofagian, prurit, erupție cutanată tranzitorie, hipoglicemie, pot apărea frecvent ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) (vezi pct. 4.4), iar acestea sunt atribuite Vipdomet.

Studiile clinice efectuate pentru investigarea eficacității și siguranței Vipdomet au implicat administrarea concomitentă de alogliptin și metformin sub formă de comprimate separate. Totuși, rezultatele studiilor de bioechivalență au demonstrat faptul că Vipdomet comprimate filmate este bioechivalent cu dozele corespondente de alogliptin și metformin, administrate concomitent sub formă de comprimate separate.

Informațiile furnizate se bazează pe un total de 7150 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, incluzând 4201 pacienți tratați cu alogliptin și metformin, care au participat la 7 studii clinice de fază 3, cu regim dublu-orb, controlate cu placebo sau cu substanță activă. Aceste studii au evaluat efectele alogliptinului și metforminului, administrate concomitent, asupra controlului glicemic și siguranța acestora în cazul tratamentului asociat inițial, în cazul terapiei duale la pacienții tratați inițial numai cu metformin, precum și în cazul tratamentului adjuvant la o tiazolidindionă sau la insulină.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse		
	Alogliptin	Metformin	Vipdomet
Infecții și infestări			
infecții ale tractului respirator superior	frecvente		frecvente
rinofaringită	frecvente		frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar			
hipersensibilitate*	cu frecvență necunoscută		
Tulburări metabolice și de nutriție			
acidoză lactică*		foarte rare	
scădere/deficit de vitamina B ₁₂ *		frecvente	
hipoglicemie*	frecvente		frecvente
Tulburări ale sistemului nervos			
cefalee	frecvente		frecvente
gust metalic		frecvente	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse		
	Alogliptin	Metformin	Vipdomet
Tulburări gastro-intestinale			
gastroenterită			frecvente
durere abdominală*	frecvente	foarte frecvente	frecvente
diaree*	frecvente	foarte frecvente	frecvente
vărsături*		foarte frecvente	frecvente
gastrită			frecvente
boală de reflux gastroesofagian	frecvente		frecvente
pierderea apetitului		foarte frecvente	
greață		foarte frecvente	
pancreatită acută*	cu frecvență necunoscută		
Tulburări hepatobiliare			
hepatită		foarte rare	
rezultate anormale ale testelor funcției hepatice*		foarte rare	
disfuncție hepatică, incluzând insuficiență hepatică*	cu frecvență necunoscută		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
prurit	frecvente	foarte rare	frecvente
erupții cutanate tranzitorii	frecvente		frecvente
eritem		foarte rare	
afecțiuni exfoliative ale pielii, incluzând sindrom Stevens-Johnson*	cu frecvență necunoscută		
eritem polimorf*	cu frecvență necunoscută		
angioedem*	cu frecvență necunoscută		
urticarie	cu frecvență necunoscută	foarte rare	
pemfigoid bulos*	cu frecvență necunoscută		
Tulburări renale și ale căilor urinare			
nefrită interstițială	cu frecvență necunoscută		
*vezi pct. 4.4 pentru informații suplimentare			

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Acidoză lactică: 0,03 cazuri/1 000 pacient-ani (vezi pct. 4.4).

Simptomele gastro-intestinale apar cel mai frecvent la începerea tratamentului și dispar spontan în cele mai multe cazuri. Aceste cazuri pot fi prevenite utilizând metformin în 2 doze zilnice, în timpul mesei sau după masă.

Au fost raportate cazuri izolate de hepatită sau valori anormale ale testelor funcției hepatice care dispar în urma întreruperii administrării de metformin.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date privind supradozajul cu Vipdomet.

Alogliptin

Cele mai mari doze de alogliptin administrate în cadrul studiilor clinice au fost dozele unice de 800 mg, administrate la subiecți sănătoși și doze de 400 mg o dată pe zi, administrate timp de 14 zile la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (echivalente cu doze de 32 de ori, respectiv de 16 ori mai mari decât doza zilnică totală recomandată pentru alogliptin, de 25 mg).

Metformin

O supradoză mare de metformin sau prezența unor riscuri concomitente pot conduce la acidoză lactică. Acidoza lactică reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital.

Abordare terapeutică

În caz de supradozaj trebuie instituite măsuri de susținere corespunzătoare, conform stării clinice a pacientului.

Prin hemodializă sunt îndepărtate cantități minime de alogliptin (în urma unei ședințe de hemodializă cu durată de 3 ore a fost îndepărtat aproximativ 7% din substanță). Prin urmare, beneficiul clinic adus de hemodializă în scopul îndepărtării alogliptinului în caz de supradozaj este modest. Nu se cunoaște dacă alogliptinul este eliminat prin dializă peritoneală.

Hemodializa reprezintă cea mai eficientă metodă de îndepărtare a lactatului și metforminului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabet, combinații de medicamente antidiabetice orale, codul ATC: A10BD13.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Vipdomet combină două medicamente antihyperglicemice cu mecanisme de acțiune complementare și distincte, pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: alogliptinul, un inhibitor de dipeptidil-peptidază 4 (DPP-4) și metforminul, un membru al clasei biguanidelor.

Alogliptin

Alogliptinul este un inhibitor puternic și cu selectivitate înaltă al DPP-4, >10.000 de ori mai mare pentru DPP-4 decât pentru alte enzime înrudite, incluzând DPP-8 și DPP-9. DPP-4 este principala enzimă implicată în degradarea rapidă a hormonilor de tip incretin, peptidei 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1) și GIP (polipeptida insulinotropă dependentă de glucoză), care sunt eliberate de către intestin, nivelurile fiind crescute ca răspuns la consumarea unei mese. GLP-1 și GIP cresc biosinteza de insulină și secreția acestora din celulele beta pancreatice, în timp ce GLP-1 inhibă, de asemenea, secreția de glucagon și producția hepatică de glucoză. Prin urmare, alogliptin îmbunătățește controlul glicemic prin intermediul unui mecanism dependent de glucoză, prin care eliberarea de

insulină este amplificată iar valorile plasmatice de glucagon sunt inhibitate atunci când valorile glicemiei sunt crescute.

Metformin

Metforminul este o biguanidă cu efecte antihiperglicemizante, reducând atât glicemia bazală, cât și pe cea postprandială. Nu stimulează secreția de insulină și, prin urmare, nu produce hipoglicemie.

Metforminul poate acționa prin trei mecanisme:

- prin diminuarea producerii de glucoză hepatică, inhibând gluconeogeneza și glicogenoliza
- în mușchi, crescând ușor sensibilitatea la insulină și îmbunătățind captarea și utilizarea glucozei la nivel periferic
- prin întârzierea absorbției de glucoză la nivel intestinal

Metforminul stimulează sinteza intracelulară de glicogen, acționând asupra glicogen-sintetazei. Metforminul crește capacitatea de transport a anumitor tipuri de transportori ai glucozei la nivelul membranei (GLUT-1 și GLUT-4).

La om, independent de acțiunea sa asupra glicemiei, metforminul are efecte favorabile asupra metabolismului lipidelor. Acest aspect a fost demonstrat la doze terapeutice în cadrul studiilor clinice controlate, pe termen mediu sau lung; metforminul reduce valoarea plasmatică a colesterolului total, colesterolului LDL și al trigliceridelor.

Eficacitate clinică

Studiile clinice efectuate pentru investigarea eficacității Vipdomet au implicat administrarea concomitentă de alogliptin și metformin sub formă de comprimate separate. Totuși, rezultatele studiilor de bioechivalență au demonstrat faptul că Vipdomet comprimate filmate este bioechivalent cu dozele corespondente de alogliptin și metformin, administrate concomitent sub formă de comprimate separate.

Administrarea concomitentă de alogliptin și metformin a fost studiată în cazul terapiei duale la pacienții tratați inițial în monoterapie cu metformin, precum și în cazul tratamentului adjuvant la o tiazolidindionă sau la insulină.

Administrarea a 25 mg de alogliptin la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 a determinat un nivel maxim al inhibării DPP-4 în decurs de 1 până la 2 ore, ajungând să depășească nivelul de 93%, atât prin administrarea unei doze unice de 25 mg, cât și după o schemă de tratament cu administrare o dată pe zi, timp de 14 zile. Nivelul de inhibare a DPP-4 s-a menținut peste 81% la 24 de ore de la încheierea schemei de tratament de 14 zile. Prin calcularea unei medii a valorii glicemiei postprandiale la 4 ore după micul dejun, prânz și cină, tratamentul cu 25 mg de alogliptin timp 14 zile a determinat o reducere medie, corectată față de placebo, față de momentul inițial, de 35,2 mg/dl.

Doza de 25 mg de alogliptin, atât în monoterapie, cât și în asociere cu 30 mg de pioglitazonă, a demonstrat o scădere semnificativă a glicemiei postprandiale și a glucagonului postprandial, crescând în mod semnificativ valorile postprandiale ale GLP1 active la săptămâna 16, comparativ cu placebo ($p < 0,05$). În plus, doza de 25 mg de alogliptin, în monoterapie sau în asociere cu 30 mg de pioglitazonă, a determinat scăderi semnificative statistice ($p < 0,001$) ale trigliceridelor totale la săptămâna 16, după cum o indică modificarea $ASC_{(0-8)}$ postprandiale incrementale față de momentul inițial, comparativ cu placebo.

Un total de 7151 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, incluzând 4202 pacienți tratați cu alogliptin și metformin, au participat la 7 studii clinice de fază 3, cu regim dublu-orb, controlate cu placebo sau cu substanță activă, efectuate pentru a evalua efectele administrării concomitente a alogliptinului și metforminului asupra controlului glicemic precum și siguranța acestora. În aceste studii, 696 pacienți tratați cu alogliptin/metformin au avut vârsta ≥ 65 ani.

În mod global, tratamentul cu doza zilnică recomandată de alogliptin, de 25 mg, în asociere cu metforminul, a îmbunătățit controlul glicemic. Acest lucru a fost determinat prin constatarea unor reduceri relevante clinic și semnificative statistic ale hemoglobinei glicozilate (HbA1c) și glicemiei în condiții de repaus alimentar, comparativ cu medicația de control, de la momentul inițial până la îndeplinirea criteriului final al studiului. Reducerile HbA1c au fost similare la diferitele subgrupuri de pacienți, care au inclus gradul de insuficiență renală, vârsta, sexul și indicele de masă corporală, în timp ce diferențele între rase (de exemplu, pacienți albi față de pacienți de altă culoare) au fost mici. De asemenea, au fost observate reduceri semnificative clinic ale HbA1c, comparativ cu medicația de control, indiferent de tratamentul de fond utilizat la momentul inițial. Valorile mai mari ale HbA1c la momentul inițial au fost asociate cu o reducere mai mare a HbA1c. În general, efectele alogliptinului asupra masei corporale și lipidelor au fost neutre.

Alogliptin ca tratament adjuvant la metformin

Adăugarea tratamentului cu 25 mg de alogliptin, o dată pe zi, la tratamentul cu clorhidrat de metformin (doza medie = 1847 mg) a determinat îmbunătățiri statistic semnificative ale HbA1c și glicemiei în condiții de repaus alimentar, față de momentul inițial, comparativ cu adăugarea placebo, la săptămâna 26 (Tabelul 2). Semnificativ mai mulți pacienți care au utilizat 25 mg de alogliptin (44,4%) au atins valorile țintă pentru HbA1c, adică $\leq 7,0\%$, comparativ cu cei care au utilizat placebo (18,3%) la săptămâna 26 ($p < 0,001$).

Adăugarea tratamentului cu 25 mg de alogliptin, o dată pe zi, la tratamentul cu clorhidrat de metformin (doza medie = 1835 mg) a determinat îmbunătățiri față de valoarea inițială ale HbA1c în Săptămâna 52 și în Săptămâna 104. În Săptămâna 52, reducerea nivelului HbA1c sub efectul tratamentului cu 25 mg de alogliptin plus metformin ($-0,76\%$, Tabelul 3) a fost similară cu cea produsă de tratamentul cu glipizidă (doza medie = 5,2 mg) plus clorhidrat de metformin (doza medie = 1824 mg, $-0,73\%$). În Săptămâna 104, reducerea valorilor HbA1c sub efectul tratamentului cu 25 mg de alogliptin plus metformin ($-0,72\%$, Tabelul 3) a fost mai mare decât cea produsă de glipizidă plus metformin ($-0,59\%$). Modificarea medie a glicemiei în condiții de repaus alimentar față de momentul inițial la săptămâna 52 determinată de tratamentul cu alogliptin și metformin a fost semnificativ mai mare decât cea determinată de tratamentul cu glipizidă și metformin ($p < 0,001$). Până în Săptămâna 104, media modificărilor față de momentul inițial a valorii glucozei plasmatice în condiții de repaus alimentar pentru tratamentul cu 25 mg de alogliptin și metformin a fost de $-3,2$ mg/dl comparativ cu $5,4$ mg/dl pentru glipizidă și metformin. Mai mulți pacienți care au utilizat 25 mg de alogliptin și metformin (48,5%) au obținut valorile țintă pentru HbA1c, adică $\leq 7,0\%$, comparativ cu cei care au utilizat glipizidă și metformin (42,8%) ($p = 0,004$).

Administrarea concomitentă a 12,5 mg de alogliptin și 1000 mg de clorhidrat de metformin, de două ori pe zi, a determinat îmbunătățiri statistic semnificative ale HbA1c și glicemiei în condiții de repaus alimentar, față de momentul inițial, comparativ cu 12,5 mg de alogliptin de două ori pe zi, în monoterapie, sau 1000 mg de clorhidrat de metformin de două ori pe zi, în monoterapie, la săptămâna 26 (Tabelul 4). Semnificativ mai mulți pacienți care au utilizat 12,5 mg de alogliptin și 1000 mg de clorhidrat de metformin de două ori pe zi (59,5%) au atins valorile țintă pentru HbA1c, adică $< 7,0\%$, comparativ cu cei care au utilizat 12,5 mg de alogliptin de două ori pe zi, în monoterapie (20,2%, $p < 0,001$) sau 1000 mg de clorhidrat de metformin de două ori pe zi, în monoterapie (34,3%, $p < 0,001$), la săptămâna 26.

Alogliptin ca tratament adjuvant la metformin împreună cu o tiazolidindionă

Adăugarea tratamentului cu 25 mg de alogliptin, o dată pe zi, la tratamentul cu pioglitazonă (doza medie = 35,0 mg, cu sau fără metformin sau o sulfoniluree) a determinat îmbunătățiri statistic semnificative ale HbA1c și glicemiei în condiții de repaus alimentar, față de momentul inițial, comparativ cu adăugarea placebo, la săptămâna 26 (Tabelul 2). De asemenea, în cazul dozei de 25 mg de alogliptin au fost observate reduceri semnificative clinic ale HbA1c, comparativ cu placebo, indiferent de faptul dacă pacienții au primit sau nu tratament concomitent cu metformin sau sulfoniluree. Semnificativ mai mulți pacienți care au utilizat 25 mg de alogliptin (49,2%) au atins

valorile țintă pentru HbA1c, adică $\leq 7,0\%$, comparativ cu cei care au utilizat placebo (34,0%) la săptămâna 26 ($p=0,004$).

Adăugarea tratamentului cu 25 mg de alogliptin, o dată pe zi, la tratamentul cu 30 mg de pioglitazonă în asociere cu clorhidrat de metformin (doza medie = 1.867,9 mg) a determinat îmbunătățiri față de momentul inițial ale HbA1c la săptămâna 52, rezultate care și-au dovedit atât non-inferioritatea, cât și superioritatea statistică față de cele determinate de tratamentul cu 45 mg de pioglitazonă și clorhidrat de metformin (doza medie = 1.847,6 mg, Tabelul 3). Reducerile semnificative ale HbA1c observate în cazul tratamentului cu asocierea a 25 mg de alogliptin plus 30 mg de pioglitazonă și metformin au fost constante pe întreaga durată a tratamentului de 52 de săptămâni, comparativ cu cele ale tratamentului cu asocierea a 45 mg de pioglitazonă și metformin ($p<0,001$ la toate reperele de timp). În plus, modificarea medie a FPG față de momentul inițial la săptămâna 52 determinată de tratamentul cu asocierea a 25 mg de alogliptin plus 30 mg de pioglitazonă și metformin a fost semnificativ mai mare decât cea determinată de tratamentul cu asocierea a 45 mg de pioglitazonă și metformin ($p<0,001$). Semnificativ mai mulți pacienți care au utilizat 25 mg de alogliptin plus 30 mg de pioglitazonă și metformin (33,2%) au atins valorile țintă pentru HbA1c, adică $\leq 7,0\%$, comparativ cu cei care au utilizat 45 mg de pioglitazonă și metformin (21,3%) la săptămâna 52 ($p<0,001$).

Alogliptin ca tratament adjuvant la metformin împreună cu insulină

Adăugarea tratamentului cu 25 mg de alogliptin, o dată pe zi, la tratamentul cu insulină (doza medie = 56,5 UI, cu sau fără metformin) a determinat îmbunătățiri statistice semnificative ale HbA1c și FPG, față de momentul inițial, comparativ cu adăugarea placebo, la săptămâna 26 (Tabelul 2). De asemenea, în cazul dozei de 25 mg de alogliptin au fost observate reduceri semnificative clinic ale HbA1c, comparativ cu placebo, indiferent de faptul dacă pacienții au utilizat sau nu tratament concomitent cu metformin. Mai mulți pacienți care au utilizat 25 mg de alogliptin (7,8%) au atins valorile țintă pentru HbA1c, adică $\leq 7,0\%$, comparativ cu cei care au utilizat placebo (0,8%) la săptămâna 26.

Tabelul 2: Modificarea HbA1c (%) față de momentul inițial cu 25 mg alogliptin la săptămâna 26 în studii controlate cu placebo (FAS, LOCF)			
Studiu	Valoarea medie a HbA1c (%) la momentul inițial (AS)	Modificarea medie a HbA1c (%)[†] față de momentul inițial (ES)	Modificarea HbA1c (%)[†] față de momentul inițial, corectată față de placebo (ÎÎ 95% bilateral)
<i>Studii cu tratament adjuvant asociat, controlate cu placebo</i>			
Alogliptin 25 mg o dată pe zi cu metformin (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
Alogliptin 25 mg o dată pe zi cu o sulfoniluree (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Alogliptin 25 mg o dată pe zi cu o tiazolidindionă ± metformin sau o sulfoniluree (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
Alogliptin 25 mg o dată pe zi cu insulină ± metformin (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = set complet de analiză LOCF = ultima observație extrapolată [†] Media celor mai mici pătrate ajustată față de statusul terapiei antihiperglicemice anterioare și de valorile la momentul inițial * p<0,001 comparativ cu placebo sau cu placebo+tratament asociat			

Tabelul 3: Modificarea HbA1c (%) față de momentul inițial cu 25 mg alogliptin în studiu controlat cu medicație activă (PPS, LOCF)			
Studiu	Valoarea medie a HbA1c (%) la momentul inițial (AS)	Modificarea medie a HbA1c (%)[†] față de momentul inițial (ES)	Modificarea HbA1c (%)[†] față de momentul inițial, corectată față de tratament (Î unilateral)
<i>Studii cu tratament adjuvant asociat</i>			
Alogliptin 25 mg o dată pe zi cu metformin față de o sulfoniluree + metformin			
Modificare la săptămâna 52 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-infinit, 0,059)
Modificare la săptămâna 104 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-infinit, -0,006)
Alogliptin 25 mg o dată pe zi cu o tiazolidindionă + metformin față de o tiazolidindionă cu doză stabilită prin titrare + metformin			
Modificare la săptămâna 26 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-infinit, -0,35)
Modificare la săptămâna 52 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-infinit, -0,28)
PPS = set per protocol LOCF = ultima observație extrapolată *Non-inferioritate și superioritate demonstrate statistic [†] Media celor mai mici pătrate ajustată față de statusul terapiei antihiperglicemice anterioare și de valorile la momentul inițial			

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

Eficacitatea și siguranța dozelor recomandate de alogliptin și metformin la un subgrup de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și vârsta ≥ 65 ani au fost analizate și s-a constatat că acestea sunt concordante cu profilul obținut la pacienți cu vârsta < 65 ani.

Siguranță clinică

Siguranță cardiovasculară

Într-o analiză cumulată a datelor provenite din 13 studii, incidențele globale ale decesului de cauză cardiovasculară, ale infarctului miocardic non-letal și ale accidentului vascular cerebral non-letal au fost comparabile la pacienții tratați cu 25 mg de alogliptin, substanță activă de control sau placebo.

Pe lângă acestea, un studiu de siguranță prospectiv randomizat al efectelor cardiovasculare a fost efectuat la 5380 de pacienți cu risc cardiovascular subiacent crescut pentru a investiga efectul alogliptinului comparat cu placebo (administrat adițional față de standardul terapeutic) asupra evenimentelor cardiovasculare adverse majore (ECAM), incluzând timpul până la prima apariție a unui eveniment care se încadrează în parametrul de evaluare compus al decesului de cauză cardiovasculară, infarctului miocardic non-letal și accidentului vascular cerebral non-letal, la pacienți cu un eveniment coronarian acut recent (în ultimele 15 până la 90 de zile). La momentul inițial, pacienții prezentau o medie de vârstă de 61 de ani, o medie a duratei diabetului de 9,2 ani, și o medie a valorii HbA1c de 8,0%.

Studiul a demonstrat că alogliptinul nu a crescut riscul apariției unui eveniment ECAM, comparativ cu placebo [indicele de risc: 0,96; intervalul de încredere unilateral de 99%: 0-1,16]. În grupul cu alogliptin, 11,3% dintre pacienți au prezentat un ECAM, față de 11,8% dintre pacienții din grupul cu placebo.

Tabelul 4. ECAM raportate în studiul efectelor cardiovasculare		
	Numărul de pacienți (%)	
	Alogliptin 25 mg	Placebo
	N=2701	N=2679
Parametrul de evaluare principal compus [primul eveniment de deces de cauză CV, IM non-letal și AVC non-letal]	305 (11,3)	316 (11,8)
Deces de cauză cardiovasculară*	89 (3,3)	111 (4,1)
Infarct miocardic non-letal	187 (6,9)	173 (6,5)
Accident vascular cerebral non-letal	29 (1,1)	32 (1,2)
*Per total au fost 153 de subiecți (5,7%) în grupul cu alogliptin și 173 de subiecți (6,5%) în grupul cu placebo care au decedat (deces din orice cauză)		

Au existat 703 pacienți care au prezentat un eveniment în cadrul criteriului final secundar compus al evenimentelor ECAM (primul eveniment de deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic non-letal, accident vascular cerebral non-letal și revascularizare urgentă din cauza anginei instabile). În grupul cu alogliptin, 12,7% (344 de subiecți) au prezentat un eveniment în cadrul criteriului final secundar compus al evenimentelor ECAM, față de 13,4% (359 de subiecți) în grupul cu placebo [indicele de risc = 0,95; interval de încredere unilateral de 99%: 0-1,14].

Hipoglicemie

Într-o analiză cumulată a datelor provenite din 12 studii, incidența globală a oricărui episod de hipoglicemie a fost mai mică la pacienții tratați cu 25 mg de alogliptin decât la cei tratați cu 12,5 mg de alogliptin, substanță activă de control sau placebo (3,6%, 4,6%, 12,9% și 6,2%, respectiv). Majoritatea acestor episoade au fost de intensitate ușoară sau moderată. Incidența globală a episoadelor de hipoglicemie severă a fost comparabilă la pacienții tratați cu 25 mg de alogliptin și la cei tratați cu 12,5 mg de alogliptin, fiind mai mică decât incidența constatată la pacienții tratați cu substanță activă de control sau placebo (0,1%, 0,1%, 0,4% și 0,4%, respectiv). În studiul prospectiv, randomizat, controlat, al efectelor cardiovasculare, investigatorul a raportat că evenimentele hipoglicemice au fost similare la pacienții care au utilizat placebo (6,5%) și la pacienții care au utilizat alogliptin (6,7%) ca tratament adițional pe lângă standardul terapeutic.

Într-un studiu clinic efectuat cu alogliptin în monoterapie, incidența hipoglicemiei a fost similară cu cea din cazul placebo, fiind mai mică decât în cazul placebo în cadrul unui alt studiu în care alogliptinul a fost utilizat ca tratament adjuvant la o sulfoniluree.

Au fost observate incidențe mai mari ale hipoglicemiei în cazul terapiei triple, împreună cu o tiazolidindionă și metformin, precum și în cazul asocierii cu insulina, decât în cazul altor inhibitori ai DPP-4.

Se consideră că pacienții (cu vârsta ≥ 65 ani) cu diabet zaharat de tip 2 prezintă o susceptibilitate mai crescută de apariție a episoadelor de hipoglicemie decât pacienții cu vârsta < 65 ani. Într-o analiză cumulată a datelor provenite din 12 studii, incidența globală a oricărui episod de hipoglicemie a fost similară la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani tratați cu 25 mg de alogliptin (3,8%) cu cea constatată la pacienții cu vârsta < 65 ani (3,6%).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Vipdomet la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Rezultatele studiilor de bioechivalență efectuate la subiecții sănătoși au demonstrat faptul că Vipdomet comprimate filmate este bioechivalent cu dozele corespunzătoare de alogliptin și metformin, administrate concomitent sub formă de comprimate separate.

Administrarea concomitentă a 100 mg alogliptin o dată pe zi și 1000 mg clorhidrat de metformin de două ori pe zi, timp de 6 zile la subiecți sănătoși, nu a avut efecte relevante clinic asupra farmacocineticii alogliptinului sau metforminului.

Administrarea Vipdomet cu alimente nu a influențat expunerea totală (ASC) la alogliptin sau pioglitazonă. Cu toate acestea, concentrațiile plasmatice ale alogliptinului și metforminului au fost mai scăzute cu 13%, respectiv 28% în situația Vipdomet a fost administrat împreună cu alimente. Timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime (T_{max}) pentru alogliptin nu a fost modificat, în schimb a existat o prelungire de 1,5 ore a T_{max} pentru metformin. Este improbabil ca aceste modificări să fie semnificative clinic (vezi mai jos).

Vipdomet trebuie administrat de două ori pe zi datorită caracteristicilor farmacocinetice ale metforminului din componența sa. De asemenea, trebuie să fie administrat în timpul meselor pentru a reduce reacțiile adverse gastro-intestinale asociate metforminului (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica Vipdomet la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu a fost încă stabilită. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.2).

În secțiunea de mai jos sunt prezentate proprietățile farmacocinetice ale componentelor individuale ale Vipdomet (alogliptin/metformin), așa cum sunt acestea prezentate în respectivele Rezumate ale caracteristicilor produsului.

Alogliptin

S-a constatat că farmacocinetica alogliptinului este similară la subiecții sănătoși și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a alogliptinului este de aproximativ 100%.

Administrarea în timpul unei mese cu conținut ridicat de grăsimi nu a influențat expunerea totală și pe cea maximă la alogliptin. Prin urmare, alogliptinul poate fi administrat cu sau fără alimente.

După administrarea de doze orale unice de până la 800 mg la subiecți sănătoși, alogliptinul a fost absorbit rapid, concentrațiile plasmatice maxime fiind atinse după 1 până la 2 ore (valoarea mediană a T_{max}) după administrarea dozei.

Nu au fost observată o acumulare relevantă clinic după administrarea de doze multiple, nici la subiecții sănătoși, nici la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Expunerea totală și cea maximă la alogliptin au crescut în mod direct proporțional cu creșterea dozelor unice de la 6,25 mg la 100 mg de alogliptin (acoperind intervalul dozelor terapeutice). Coeficientul de variație între subiecți pentru ASC a alogliptinului a fost mic (17%).

Distribuție

În urma administrării unei doze intravenoase unice de 12,5 mg de alogliptin la subiecți sănătoși, volumul de distribuție în cursul fazei terminale a fost de 417 l, indicând faptul că substanța activă este bine distribuită în țesuturi.

Alogliptinul se leagă pe proteinele plasmatice în proporție de 20-30%.

Metabolizare

Alogliptinul nu este metabolizat într-o proporție foarte mare, 60-70% din doză se excretă în urină sub formă de substanță activă nemodificată.

Au fost detectați doi metaboliți minori în urma administrării unei doze orale de [¹⁴C] alogliptin, alogliptin N-demetilat, M-I (< 1% din compusul inițial) și alogliptin N-acetilat, M-II (< 6% din compusul inițial). M-I este un metabolit activ și acționează ca un inhibitor cu selectivitate înaltă al DPP-4, similar cu alogliptin; M-II nu prezintă nicio activitate de inhibare a DPP-4 sau altor enzime înrudite cu DPP. Datele *in vitro* indică faptul că CYP2D6 și CYP3A4 contribuie la metabolizarea limitată a alogliptinului.

Studiile *in vitro* indică faptul că alogliptinul nu induce CYP1A2, CYP2B6 și CYP2C9 și nu inhibă CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4 la concentrațiile care se obțin prin administrarea dozei recomandate, de 25 mg de alogliptin. Studiile *in-vitro* au arătat că alogliptin este un inductor slab al CYP3A4, dar nu s-a constatat inducția CYP3A4 de către alogliptin în cadrul studiilor *in-vivo*.

În cadrul studiilor *in-vitro*, alogliptin nu s-a manifestat ca inhibitor pentru următorii transportori renali: OAT1, OAT3 și OCT2.

Alogliptinul există în principal sub formă de enantiomer (R) (> 99%), iar în condiții *in vivo* este supus unei conversii chirale reduse sau nu este supus nici unei conversii la enantiomerul (S). Enantiomerul (S) nu este detectabil la doze terapeutice.

Eliminare

Alogliptinul a fost eliminat cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($T_{1/2}$) de aproximativ 21 de ore.

În urma administrării unei doze orale de [¹⁴C] alogliptin, 76% din radioactivitatea totală a fost eliminată prin urină și 13% a fost recuperată din materiile fecale.

Valoarea medie a clearance-ului renal al alogliptinului (170 ml/min) a fost mai mare decât valoarea medie estimată a ratei de filtrare glomerulară (aproximativ 120 ml/min), ceea ce sugerează existența unei anumite excreții renale active.

Dependența de timp

Expunerea totală ($ASC_{(0-inf)}$) la alogliptin în urma administrării unei doze unice a fost similară cu expunerea constatată în intervalul de administrare a unei doze pe zi ($ASC_{(0-24)}$) după 6 zile de administrare a unei doze pe zi. Aceasta indică lipsa unei dependențe de timp privind cinetica alogliptinului după administrarea de doze multiple.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

O doză unică de 50 mg de alogliptin a fost administrată la 4 grupe de pacienți cu insuficiență renală aflată în stadii diferite (CrCl folosind formula Cockcroft-Gault): ușoară (CrCl = > 50 și ≤ 80 ml/min), moderată (CrCl = ≥ 30 și ≤ 50 ml/min), severă (CrCl = < 30 ml/min) și boală renală în stadiu terminal necesitând hemodializă.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară a fost observată o creștere de aproximativ 1,7 ori ASC pentru alogliptin. Cu toate acestea, întrucât distribuția valorilor ASC pentru alogliptin la acești pacienți s-a situat în același interval ca și cele ale subiecților de control, nu este necesară o ajustare a dozei de alogliptin la pacienții cu insuficiență renală ușoară (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, sau cu boală renală în stadiu terminal necesitând hemodializă, a fost observată o creștere de aproximativ 2 ori și, respectiv, 4 ori a expunerii sistemice la alogliptin. (Pacienților cu boală renală în stadiu terminal le-a fost efectuată o ședință de hemodializă imediat după administrarea alogliptinului. Conform concentrațiilor medii din dializat, în urma unei ședințe de hemodializă cu durata de 3 ore a fost îndepărtată aproximativ 7% din substanța activă.) Prin urmare, pentru a menține expunerea sistemică la alogliptin la valorile similare cu cele observate la pacienții cu funcție renală normală, trebuie utilizate doze mai mici de alogliptin la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, precum și la cei cu boală renală în stadiu terminal necesitând dializă (vezi mai sus și pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Expunerea totală la alogliptin a fost cu aproximativ 10% mai mică, iar expunerea maximă a fost cu aproximativ 8% mai mică la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, comparativ cu subiecții de control. Mărima acestor reduceri nu a fost considerată ca fiind clinic relevantă. Prin urmare, nu este necesară nicio ajustare a dozei de alogliptin la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scoruri de la 5 la 9 pe scala Child-Pugh). Alogliptinul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor > 9 pe scala Child-Pugh).

Vârstă, sex, rasă, greutate corporală

Vârsta (65-81 ani), sexul, rasa (albă, neagră și asiatică) și greutatea corporală nu au avut niciun efect relevant clinic asupra farmacocineticii alogliptinului. Nu este necesară o ajustare a dozei (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Farmacocinetica alogliptinului la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu a fost stabilită. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.2 și mai sus).

Metformin

Absorbție

După administrarea orală a unei doze de metformin, concentrația plasmatică maximă ($C_{\max}$) este atinsă în aproximativ 2,5 ore ($T_{\max}$). Biodisponibilitatea absolută a unui comprimat de 500 mg sau 850 mg de clorhidrat de metformin este de aproximativ 50-60% la subiecții sănătoși. După administrarea unei doze orale, fracția neabsorbită recuperată în materiile fecale a fost de 20-30%.

După administrarea orală, absorbția metforminului este saturabilă și incompletă. Se consideră că farmacocinetica absorbției metforminului nu este liniară.

La dozele recomandate de metformin și folosind schemele recomandate de administrare, starea de echilibru a concentrațiilor plasmatice pentru metformin este atinsă în interval de 24-48 ore, acestea fiind, în general, mai mici de 1 microgram/ml. În cadrul studiilor clinice controlate, valorile plasmatice maxime de metformin ($C_{\max}$) nu au depășit 4 micrograme/ml, chiar și la doze maxime.

Ingestia de alimente provoacă o ușoară întârziere și scădere a gradului absorbției metforminului. După administrarea orală a unui comprimat de 850 mg de clorhidrat de metformin, s-a observat o reducere cu 40% a concentrației plasmatice maxime, o reducere cu 25% a ASC și o prelungire cu 35 minute a timpului de atingere a concentrației plasmatice maxime (T_{max}). Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Distribuție

Legarea pe proteinele plasmatice este neglijabilă. Metforminul se distribuie în eritrocite. Concentrația sanguină maximă este mai mică decât concentrația plasmatică maximă și apare aproximativ în același timp cu aceasta. Cel mai probabil, hematiile reprezintă un compartiment secundar de distribuție. Volumul mediu de distribuție (V_d) a fost cuprins între 63 și 276 l.

Metabolizare

Metforminul se excretă nemodificat în urină. La om nu au fost identificați metaboliți.

Eliminare

Clearance-ul renal al metforminului este > 400 ml/min, indicând faptul că metforminul se elimină prin filtrare glomerulară și prin secreție tubulară. După administrarea unei doze orale, timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 6,5 ore.

În cazul existenței unei insuficiențe renale, clearance-ul renal scade proporțional cu cel al creatininei și, astfel, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit, determinând valori crescute de metformin în plasmă.

Vipdomet

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Datorită componentei sale de metformin, Vipdomet nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă ori la cei cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Vipdomet nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Tratamentul concomitent cu alogliptin și metformin nu a generat toxicități noi și nici nu au fost observate efecte asupra parametrilor toxicocinetici ai fiecăruia dintre compuși.

La șobolani nu au fost înregistrate anomalii fetale legate de tratament în urma administrării concomitente, cu marje de expunere de aproximativ 28 până la 29 de ori mai mari în cazul alogliptinului, și de 2 până la 2,5 ori mai mari în cazul metforminului, față de doza maximă recomandată la om, de 25 mg/zi și, respectiv, 2000 mg/zi. Utilizarea asocierii a demonstrat existența unui potențial teratogen la un număr mic de fetoși (microftalmie, exoftalmie redusă și palatoschizis) la doze mai mari de metformin (marje de expunere de aproximativ 20 de ori și 5 până la 6 ori față de doza maximă recomandată la om, pentru alogliptin, respectiv metformin).

Datele de mai jos provin din studii efectuate cu alogliptin sau metformin în mod individual.

Alogliptin

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și toxicitatea.

Concentrațiile plasmatice care nu au cauzat nicio reacție adversă observabilă (NOAEL) în cadrul studiilor de toxicitate cu doze repetate la șobolan și la câine, cu durata de până la 26 și, respectiv, 39 de săptămâni, a generat marje de expunere de aproximativ 147 și, respectiv, 227 de ori mai mari decât concentrațiile plasmatice la care este expus omul, în condițiile administrării dozei zilnice recomandate, de 25 mg de alogliptin.

Alogliptinul nu s-a dovedit a fi genotoxic în cadrul unei baterii standard de studii de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo*.

Alogliptinul nu s-a dovedit a fi carcinogen în cadrul studiilor cu durată de 2 ani, efectuate la șobolan și șoarece. S-a observat hiperplazie celulară tranzitorie, de grad minim până la moderat, la nivelul vezicii urinare la masculii de șobolani, la administrarea celei mai scăzute doze utilizate (de 27 ori expunerea la om), fără stabilirea unei valori NOEL clare (valoare la care nu se observă efecte).

Nu au fost observate reacții adverse determinate de alogliptin asupra fertilității, performanței reproductive sau dezvoltării embrionice timpurii la șobolan, mergând până la valori ale expunerii sistemice mult mai mari decât valorile sistemice înregistrate la om, în condițiile administrării dozei recomandate. Cu toate că fertilitatea nu a fost afectată, a fost observată o creștere ușoară, semnificativă statistic, a numărului spermatozoizilor anormali la masculi, în urma expunerii la o concentrație mult mai mare decât concentrația plasmatică la care este expus omul, în condițiile administrării dozei recomandate.

La șobolan are loc transferul placentar al alogliptinului.

Alogliptinul nu a fost teratogen la șobolan sau iepure în condițiile expunerii sistemice la valori ale NOAEL mult mai mari decât valorile plasmatice la care este expus omul, în condițiile administrării dozei recomandate. Dozele mai mari de alogliptin nu au fost teratogene, dar au cauzat toxicitate maternă și au fost asociate cu întârzierea și/sau absența osificării oaselor și cu scăderea greutateii corporale fetale.

În cadrul studiilor de dezvoltare prenatală și postnatală la șobolan, concentrațiile plasmatice de expunere mult mai mari decât concentrațiile plasmatice înregistrate la om, în condițiile administrării dozei recomandate nu au fost dăunătoare pentru embrionul aflat în dezvoltare și nici nu au afectat creșterea și dezvoltarea puilor. Dozele mai mari de alogliptin au determinat scăderea greutateii corporale a puilor și au exercitat anumite efecte asupra dezvoltării, considerate ca fiind secundare greutateii corporale scăzute.

Studiile la femele de șobolan în lactație au indicat faptul că alogliptinul se excretă în lapte.

Nu au fost observate efecte legate de alogliptin la șobolanii tineri în urma administrării de doze repetate, timp de 4 și 8 săptămâni.

Metformin

Datele preclinice referitoare la metformin nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Manitol
Celuloză microcristalină
Povidonă K30
Crospovidonă tip A
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Hipromeloză
Talc
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din policlorotrifluoroetilenă (PCTFE)/clorură de polivinil (PVC) cu folie de aluminiu de acoperire, perforabilă prin apăsarea comprimatului. Ambalaje cu 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 sau ambalaje multiple conținând 196 (2 ambalaje a câte 98) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danemarca
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/843/001-026

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 Septembrie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 mai 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (CU CHENAR ALBASTRU)
(EXCLUZÂND AMBALAJELE MULTIPLE)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimate filmate

alogliptin/clorhidrat de metformin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține alogliptin 12,5 mg (sub formă de benzoat) și clorhidrat de metformin 850 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate filmate
14 comprimate filmate
20 comprimate filmate
28 comprimate filmate
56 comprimate filmate
60 comprimate filmate
98 comprimate filmate
112 comprimate filmate
120 comprimate filmate
180 comprimate filmate
196 comprimate filmate
200 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**CUTIE INTERMEDIARĂ (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)
DOAR PENTRU AMBALAJELE MULTIPLE (2X98 COMPRIMATE)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimate filmate

alogliptin/clorhidrat de metformin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține alogliptin 12,5 mg (sub formă de benzoat) și clorhidrat de metformin 850 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

98 comprimate filmate

Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/843/025 2x98 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**ETICHETA EXTERIOARĂ (CU CHENAR ALBASTRU)
DOAR PENTRU AMBALAJELE MULTIPLE (2X98 COMPRIMATE)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimate filmate

alogliptin/clorhidrat de metformin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține alogliptin 12,5 mg (sub formă de benzoat) și clorhidrat de metformin 850 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multiplu: 196 (2 ambalaje a câte 98) comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/843/025 196 (2x98) comprimate filmate (ambalaj multiplu)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimate

alogliptin/clorhidrat de metformin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (CU CHENAR ALBASTRU)
(EXCLUZÂND AMBALAJELE MULTIPLE)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg comprimate filmate

alogliptin/clorhidrat de metformin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține alogliptin 12,5 mg (sub formă de benzoat) și clorhidrat de metformin 1000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate filmate
14 comprimate filmate
20 comprimate filmate
28 comprimate filmate
56 comprimate filmate
60 comprimate filmate
98 comprimate filmate
112 comprimate filmate
120 comprimate filmate
180 comprimate filmate
196 comprimate filmate
200 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**CUTIE INTERMEDIARĂ (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)
DOAR PENTRU AMBALAJELE MULTIPLE (2X98 COMPRIMATE)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg comprimate filmate

alogliptin/clorhidrat de metformin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține alogliptin 12,5 mg (sub formă de benzoat) și clorhidrat de metformin 1000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

98 comprimate filmate

Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/843/026 2x98 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**ETICHETA EXTERIOARĂ (CU CHENAR ALBASTRU)
DOAR PENTRU AMBALAJELE MULTIPLE (2X98 COMPRIMATE)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg comprimate filmate

alogliptin/clorhidrat de metformin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține alogliptin 12,5 mg (sub formă de benzoat) și clorhidrat de metformin 1000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multiplu: 196 (2 ambalaje a câte 98) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/843/026 196 (2x98) comprimate filmate (ambalaj multiplu)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg comprimate

alogliptin/clorhidrat de metformin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimate filmate Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg comprimate filmate alogliptin/clorhidrat de metformin

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Vipdomet și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Vipdomet
3. Cum să luați Vipdomet
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vipdomet
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Vipdomet și pentru ce se utilizează

Ce este Vipdomet

Vipdomet conține două medicamente diferite, numite alogliptin și metformin, în interiorul unui comprimat:

- alogliptinul aparține unei clase de medicamente numite inhibitori ai DPP-4 (inhibitori de dipeptidil-peptidază 4). Alogliptinul acționează prin creșterea concentrațiilor de insulină din organism după o masă și scăderea cantității de zahăr în organism.
- metforminul aparține unei clase de medicamente numite biguanide, care ajută la scăderea zahărului în sânge prin scăderea cantității de zahăr produsă în ficat precum și prin facilitarea unei acțiuni mai eficiente a insulinei.

Ambele grupuri de medicamente sunt antidiabetice orale.

Pentru ce se utilizează Vipdomet

Vipdomet este utilizat pentru a scădea concentrația de zahăr din sânge, la adulți cu diabet zaharat de tip 2. Diabetul zaharat de tip 2 este cunoscut și sub denumirea de diabet zaharat non-insulino-dependent sau DZNID.

Trebuie să luați Vipdomet atunci când concentrația de zahăr din sângele dumneavoastră nu poate fi controlată în mod adecvat prin regim alimentar, exerciții fizice și alte medicamente antidiabetice orale cum sunt metforminul singur, insulina singură sau metforminul și pioglitazona luate împreună.

Dacă luați deja atât alogliptin, cât și metformin sub formă de comprimate unice, Vipdomet le poate înlocui cu un singur comprimat.

Este important să continuați să urmați recomandările date de medicul dumneavoastră sau asistenta medicală privind regimul alimentar și exercițiile fizice.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Vipdomet

Nu luați Vipdomet

- dacă sunteți alergic la alogliptin, metformin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă ați avut o reacție alergică severă la orice alt medicament similar, pe care l-ați luat pentru a controla concentrația de zahăr din sânge. Simptomele unei reacții alergice severe pot include: erupții cutanate tranzitorii, apariția pe piele a unor pete roșii, reliefate (papule), umflarea feței, buzelor, limbii și gâtului, ceea ce poate cauza dificultăți de înghițire sau de respirație. Simptomele suplimentare pot include mâncărime generală și senzație de căldură care afectează în special scalpul, gura, gâtul, palmele și tălpile picioarelor (sindromul Stevens-Johnson).
- Dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră este sever redusă.
- Dacă aveți diabet zaharat neținut sub control, de exemplu cu hiperglicemie severă (cantitate crescută de glucoză în sânge), greață, vărsături, diaree, scădere rapidă în greutate, acidoză lactică (vezi „Risc de acidoză lactică” de mai jos) sau cetoacidoză. Cetoacidoza este o afecțiune în care în sânge se acumulează substanțe numite „corpi cetonici” și care poate duce la precomă diabetică. Simptomele includ dureri de stomac, respirație rapidă și profundă, somnolență sau respirație care capătă un miros neobișnuit de fructe.
- dacă aveți o infecție severă sau sunteți puternic deshidratat (ați pierdut multă apă din organism).
- dacă ați avut recent un infarct miocardic sau aveți probleme circulatorii severe, inclusiv șoc
- dacă aveți dificultăți severe de respirație
- dacă aveți o boală de ficat
- dacă beți alcool etilic în exces (fie zilnic, fie în cantități mari, din când în când)

Atenționări și precauții

Înainte să luați Vipdomet, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți diabet zaharat de tip 1 (organismul dumneavoastră nu produce insulină).
- dacă luați Vipdomet cu insulină sau cu o tiazolidindionă. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vrea să reducă doza de insulină sau de tiazolidindionă în cazul în care o luați împreună cu Vipdomet, pentru a evita apariția valorilor prea scăzute ale zahărului în sânge (hipoglicemie).
- dacă luați un medicament pentru diabet zaharat, care conține o sulfoniluree, nu trebuie să începeți să luați Vipdomet.
- dacă aveți sau ați avut o boală a pancreasului.
- în caz de simptome care sugerează leziuni hepatice în timpul tratamentului cu Vipdomet.

Adresați-vă medicului dacă vă apar vezicule pe piele, întrucât acestea pot fi un semn al unei afecțiuni numite pemfigoid bulos. Medicul dumneavoastră vă poate cere să opriți administrarea alogliptinului.

Risc de acidoză lactică

Vipdomet poate cauza o reacție adversă foarte rară, dar foarte gravă, numită acidoză lactică, mai ales dacă rinichii dumneavoastră nu funcționează corect. Riscul de apariție a acidozei lactice este de asemenea crescut în caz de diabet zaharat neținut sub control, infecții grave, repaus alimentar prelungit sau consum de alcool etilic, deshidratare (vezi informațiile suplimentare de mai jos), probleme la nivelul ficatului și orice afecțiuni medicale în care o parte a corpului beneficiază de un aport redus de oxigen (de exemplu boală de inimă acută severă).

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

Încetați să luați Vipdomet pentru o perioadă scurtă dacă aveți o afecțiune care poate fi asociată cu deshidratare (pierdere semnificativă de lichide din corp), de exemplu vărsături severe, diaree, febră, expunere la căldură sau dacă beți mai puține lichide decât în mod normal. Adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

Încetați să luați Vipdomet și adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital dacă manifestați unele dintre simptomele de acidoză lactică, deoarece această afecțiune poate duce la comă.

Acidoza lactică reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital. Dacă se suspectează acidoza lactică, solicitați un consult medical la un medic sau la un spital.

Simptomele de acidoză lactică includ:

- vărsături
- dureri de stomac (dureri abdominale)
- crampe musculare
- o senzație generală de rău, cu oboseală severă
- dificultăți de respirație
- scădere a temperaturii corpului și a frecvenței bătăilor inimii.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră pentru instrucțiuni suplimentare dacă:

- Este cunoscut faptul că suferiți de o boală genetică ereditară care afectează mitocondriile (componentele celulare care produc energie), de exemplu sindrom MELAS (encefalopatie mitocondrială, miopatie, acidoză lactică și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral) sau diabet zaharat matern ereditar și surditate (MIDD).
- Manifestați oricare dintre aceste simptome după ce ați început administrarea de metformin: convulsii, diminuare a capacităților cognitive, dificultăți legate de mișcările corpului, simptome care indică deteriorarea nervilor (de exemplu durere sau amorțire), migrenă și surditate.

Dacă trebuie să vi se efectueze o intervenție chirurgicală majoră, trebuie să încetați să luați Vipdomet în timpul acesteia și un timp după procedură. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când veți relua tratamentul cu Vipdomet.

În timpul tratamentului cu Vipdomet, medicul dumneavoastră vă va verifica funcționarea rinichilor cel puțin o dată pe an sau mai frecvent, dacă sunteți vârstnic și/sau dacă funcția rinichilor dumneavoastră se deteriorează.

Copii și adolescenți

Vipdomet nu este recomandat pentru utilizare la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani din cauza lipsei datelor referitoare la acești pacienți.

Vipdomet împreună cu alte medicamente

Dacă trebuie să vi se efectueze în fluxul de sânge o injecție cu o substanță de contrast care conține iod, de exemplu în contextul unei radiografii sau al unei scanări, trebuie să încetați să luați Vipdomet înaintea injecției sau la momentul acesteia. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când veți relua tratamentul cu Vipdomet.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este posibil să aveți nevoie de analize mai frecvente ale glicemiei și ale funcției rinichilor sau poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de Vipdomet. Este important mai ales să menționați următoarele:

- hidrocortizon și prednisolon (corticosteroizi), utilizați pentru tratamentul bolilor care implică inflamații, de exemplu astm bronșic și artrită
- cimetidină (utilizată pentru tratarea problemelor cu stomacul)
- bronhodilatatoare (beta 2 agoniști), utilizate pentru tratamentul astmului bronșic
- medicamente care cresc cantitatea de urină eliminată (diuretice)
- medicamente utilizate pentru tratarea durerii și a inflamației (AINS și inhibitori COX-2, de exemplu ibuprofen și celecoxib)
- anumite medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute (inhibitori ECA și antagoniști ai receptorilor de angiotensină II)
- medicamente care conțin alcool.

Vipdomet împreună cu alcool

Evitați consumul excesiv de alcool etilic în timp ce luați Vipdomet, deoarece acesta poate crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. „Atenționări și precauții”).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să luați Vipdomet dacă sunteți gravidă.

Vipdomet nu este recomandat în timpul alăptării deoarece metforminul trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu există date conform cărora Vipdomet afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Utilizarea Vipdomet în același timp cu medicamente numite pioglitazone sau insulină poate cauza scăderea excesivă a concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemie), ceea ce vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și a folosi utilaje.

3. Cum să luați Vipdomet

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră vă va spune exact cât Vipdomet trebuie să luați. Cantitatea de Vipdomet variază în funcție de starea dumneavoastră și de dozele pe care le luați în prezent, de metformin singur, metformin în asociere cu pioglitazonă, insulină și/sau comprimate individuale de alogliptin și metformin.

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi. Dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră este redusă, medicul vă poate prescrie o doză mai mică, putând fi necesar ca aceasta să fie administrată sub formă de comprimate separate de alogliptină, respectiv metformină.

Înghițiți comprimatul(ele) întreg(i), cu apă. Trebuie să luați acest medicament împreună cu alimente, pentru a reduce șansa de a avea deranjament la stomac.

Dacă luați mai mult Vipdomet decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate decât trebuie sau dacă altcineva sau un copil a luat medicamentul dumneavoastră, luați legătura sau mergeți imediat la cel mai apropiat centru de urgențe. Luați cu dumneavoastră acest prospect sau câteva comprimate pentru ca medicul dumneavoastră să știe exact ce ați luat.

Dacă uitați să luați Vipdomet

Dacă ați uitat să luați o doză, luați-o cât mai curând după ce vă aduceți aminte. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Vipdomet

Nu încetați să luați Vipdomet fără a vă discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Când încetați să luați Vipdomet este posibil să vă crească concentrație de zahăr din sânge.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

ÎNCETAȚI să luați Vipdomet și adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital dacă observați oricare dintre simptomele următoarele reacții adverse grave:

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane)

- **Acidoză lactică** (o acumulare de acid lactic în sânge). este o reacție adversă foarte gravă care poate duce la comă. Pentru simptome vezi pct. „Atenționări și precauții”.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- **O reacție alergică.** Simptomele pot include: erupții pe piele, urticarie, dificultăți de înghițire sau respirație, umflarea buzelor, feței, gâtului sau limbii și senzație de leșin.
- **O reacție alergică severă:** leziuni ale pielii sau pete pe piele, care pot progresa la o rană înconjurată de inele palide sau roșii, vezicule și/sau descuamarea pielii, eventual cu simptome cum sunt mâncărime, febră, stare generală proastă, articulații dureroase, probleme de vedere, senzație de arsură, durere sau mâncărimi ale ochilor și ulceratii la nivelul gurii (sindrom Stevens-Johnson și eritem polimorf).
- **Durere severă și persistentă** în abdomen (zona stomacului) care poate ajunge până în spate, însoțită sau nu de greață și vărsături, întrucât aceasta poate reprezenta un semn al inflamației pancreasului (pancreatită).

De asemenea, **trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră** dacă prezentați următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Dureri de stomac
- Diaree
- Pierderea apetitului alimentar
- Greață
- Vărsături

Frecvente (pot afecta cel mult 1 din 10 persoane):

- **Simptome ale scăderii zahărului din sânge** (hipoglicemie), pot apărea atunci când Vipdomet este luat în asociere cu insulina sau sulfoniluree (de exemplu glipizidă, tolbutamidă, glibenclamidă). **Simptomele pot include:** tremur, transpirații, anxietate, vedere încețoșată, senzație de furnicături la nivelul buzelor, paloare, schimbări de dispoziție și stare de confuzie. Concentrația de zahăr din sângele dumneavoastră poate scădea sub nivelul normal, dar poate fi crescută din nou dacă consumați zahăr. Se recomandă să aveți la dumneavoastră câteva bucățele de zahăr, dulciuri, biscuiți sau suc de fructe îndulcit cu zahăr.
- Simptome de răceală, de exemplu dureri în gât, nas înfundat sau blocate, senzație de oboseală, febră, frisoane, tuse uscată
- Erupții trecătoare pe piele
- Mâncărimi pe piele, cu sau fără urticarie
- Dureri de cap
- Indigestie, arsuri la stomac
- Vărsături și/sau diaree
- Gust metalic
- Deficitul (în depozite, și concentrații scăzute în sânge) de vitamina B₁₂ (simptomele pot include oboseală intensă (fatigabilitate), limbă roșie, lucioasă și dureroasă (glosită), senzație de amorțeală, înțepături și furnicături (parestezii), sau paloare ori culoare gălbuie a pielii. Medicul dumneavoastră poate recomanda unele analize pentru a stabili cauza simptomelor, întrucât unele dintre acestea se pot datora, de asemenea, diabetului zaharat, fie altor probleme de sănătate decât diabetul zaharat.

Foarte rare:

- Probleme cu ficatul (hepatită sau valori anormale la testele funcției hepatice)
- Eritem (înroșire a pielii).

Cu frecvență necunoscută:

- Probleme cu ficatul, cum sunt greața sau vărsăturile, durerea de stomac, o stare de oboseală neobișnuită sau inexplicabilă, urină închisă la culoare sau îngălbenirea pielii sau a albului ochilor
- Inflamație a țesutului conjunctiv de la nivelul rinichilor (nefrită interstițială)
- Apariția unor vezicule pe piele (pemfigoid bulos).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Vipdomet

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații**Ce conține Vipdomet**

- **Substanțele active** sunt alogliptinul și clorhidratul de metformin.

Fiecare comprimat filmat de 12,5 mg/850 mg conține benzoat de alogliptin echivalent cu alogliptin 12,5 mg, și clorhidrat de metformin 850 mg.

Fiecare comprimat filmat de 12,5 mg/1 000 mg conține benzoat de alogliptin echivalent cu alogliptin 12,5 mg, și clorhidrat de metformin 1 000 mg.

- **Celelalte componente** sunt manitol, celuloză microcristalină, povidonă K30, crospovidonă tip A, stearat de magneziu, hipromeloză, talc, dioxid de titan (E171) și oxid galben de fier (E172).

Cum arată Vipdomet și conținutul ambalajului

- Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimate filmate (comprimate) sunt comprimate filmate de culoare galben deschis, de formă alungită (aproximativ cu lungime de 21,0 mm și lățime de 10,1 mm), biconvexe, marcate cu „12.5/850” pe o față și „322M” pe cealaltă față.
- Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg comprimate filmate (comprimate) sunt comprimate filmate de culoare galben palid, de formă alungită (aproximativ cu lungime de 22,3 mm și lățime de 10,7 mm), biconvexe, marcate cu „12.5/1 000” pe o față și „322M” pe cealaltă față.

Vipdomet este disponibil în cutii cu blistere conținând 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 comprimate și în ambalaje multiple conținând 2 ambalaje a câte 98 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danemarca

Fabricantul

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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 ΕΛΛΑΣ 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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>.