

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety
Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje alogliptín benzoát zodpovedajúci 12,5 mg alogliptínu a 850 mg metformín hydrochloridu.

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje alogliptín benzoát zodpovedajúci 12,5 mg alogliptínu a 1 000 mg metformín hydrochloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

Svetložlté, podlhovasté (približne 21,0 mm dlhé a 10,1 mm široké), bikonvexné, filmom obalené tablety s označením „12.5/850“ vyrazeným na jednej strane a označením „322M“ vyrazeným na druhej strane.

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

Bledožlté, podlhovasté (približne 22,3 mm dlhé a 10,7 mm široké), bikonvexné, filmom obalené tablety s označením „12.5/1000“ vyrazeným na jednej strane a označením „322M“ vyrazeným na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Vipdomet je indikovaný na liečbu dospelých pacientov vo veku 18 a viac rokov s ochorením diabetes mellitus 2. typu:

- ako prídavný liek k diéte a k cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie u dospelých pacientov s neadekvátnou kontrolou svojej maximálnej tolerovanej dávky samotného metformínu alebo u pacientov, ktorí sa už liečia kombináciou alogliptínu a metformínu.
- v kombinácii s pioglitazónom (t.j. kombinovaná liečba tromi liekmi) ako prídavný liek k diéte a k cvičeniu u dospelých pacientov s neadekvátnou kontrolou svojej maximálnej tolerovanej dávky metformínu a pioglitazónu.
- v kombinácii s inzulínom (t.j. kombinovaná liečba tromi liekmi) ako prídavný liek k diéte a k cvičeniu na zlepšenie glykemickej kontroly u pacientov, keď inzulín v stabilnej dávke a samotný metformín neposkytujú adekvátnu kontrolu glykémie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pre rôzne dávkovacie režimy je Vipdomet k dispozícii vo filmom obalených tabletách 12,5 mg/850 mg a 12,5 mg/1 000 mg.

Dospelí (>18 rokov) s normálnou funkciou obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) ≥ 90 ml/min)

Dávku je potrebné individualizovať na základe pacientovho aktuálneho liečebného režimu.

U pacientov s neadekvátnou kontrolou svojej maximálnej tolerovanej dávky samotného metformínu hydrochloridu je odporúčaná dávka jedna tableta 12,5 mg/850 mg alebo 12,5 mg/1 000 mg dvakrát denne, čo zodpovedá 25 mg alogliptínu plus 1 700 alebo 2 000 mg metformínu hydrochloridu denne, v závislosti na dávke metformínu hydrochloridu, ktorá sa už užíva.

U pacientov s dvojkombinovanou liečbou s neadekvátnou kontrolou s maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a pioglitazónu sa má zachovať dávka pioglitazónu a Vipdomet sa má podávať súběžne. Alogliptín sa má užívať v dávke 12,5 mg dvakrát denne (celková denná dávka 25 mg) a metformín hydrochlorid v podobnej dávke (850 mg alebo 1 000 mg dvakrát denne) k tomu, ktorý sa už užíva.

Pri používaní alogliptínu v kombinácii s metformínom a tiazolidíndiónom je nutné postupovať opatrne vzhľadom na zvýšené nebezpečenstvo hypoglykémie pozorovanej v súvislosti s touto trojkombinovanou liečbou (pozri časť 4.4). V prípade hypoglykémie zvážte možnosť zníženia dávky tiazolidíndiónu alebo metformínu.

U pacientov prechádzajúcich zo samostatných tabliet alogliptínu a metformínu (ako dvojkombinovanej liečby alebo ako súčasť kombinovanej liečby tromi liekmi spolu s inzulínom) sa má alogliptín aj metformín podávať v doteraz užíwanej celkovej dennej dávke. Individuálnu dávku alogliptínu je potrebné rozdeliť na polovicu, keďže sa bude užívať dvakrát denne, kým dávkovanie metformínu je potrebné zachovať nezmenené.

U pacientov s neadekvátnou kontrolou s dvojkombinovanou liečbou s inzulínom a maximálnou tolerovanou dávkou metformínu má dávka Vipdometu zabezpečiť alogliptín v dávke 12,5 mg dvakrát denne (celková denná dávka 25 mg) a metformín v podobnej dávke, ako sa doteraz užíval.

S cieľom znížiť riziko hypoglykémie zvážte možnosť nižšej dávky inzulínu.

Maximálna denná dávka

Maximálna odporúčaná denná dávka 25 mg alogliptínu sa nesmie prekročiť.

Osobitné populácie

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Úprava dávky u starších pacientov nie je nutná. K možnosti podávania alogliptínu pacientom v pokročilom veku však treba pristupovať konzervatívne vzhľadom k potenciálnemu zníženiu funkcie obličiek v rámci tejto populácie.

Pacienti s poruchami funkcie obličiek

Pred začatím liečby liekmi obsahujúcimi metformín a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť GFR. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších osôb je potrebné funkciu obličiek hodnotiť častejšie, napr. každé 3 - 6 mesiacov. Maximálnu dennú dávku metformínu je optimálne potrebné rozdeliť na 2 - 3 denné dávky. Pred zvážením začiatku liečby metformínom u pacientov s GFR <60 ml/min je potrebné posúdiť faktory, ktoré by mohli zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4).

Ak nie je dostupná príslušná sila Vipdomet, namiesto kombinácie fixnej dávky použite jednotlivé monozložky.

GFR ml/min	Metformín	Alogliptín*
60 - 89	Maximálna denná dávka je 3 000 mg. Je možné zvážiť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek.	Bez úpravy dávky Maximálna denná dávka je 25 mg
45 - 59	Maximálna denná dávka je 2 000 mg. Úvodná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.	Maximálna denná dávka je 12,5 mg
30 - 44	Maximálna denná dávka je 1 000 mg. Úvodná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.	Maximálna denná dávka je 12,5 mg
<30	Metformín je kontraindikovaný.	Maximálna denná dávka je 6,25 mg

* Úprava dávky alogliptínu sa zakladá na farmakokinetickej štúdii, v ktorej sa hodnotila funkcia obličiek podľa hodnôt klírensu kreatinínu (CrCl) odhadovaných pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca.

Pacienti s poruchami funkcie pečene

Vipdomet sa nesmie používať u pacientov s poruchami funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Vipdometu u detí a dospelých vo veku >18 rokov neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Vipdomet sa má užívať dvakrát denne vzhľadom na farmakokinetické vlastnosti metformínovej zložky. Aby sa znížili gastrointestinálne nežiaduce reakcie spojené s metformínom, liek sa má užívať s jedlom. Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou.

V prípade vynechania dávky treba liek užiť hneď, ako si pacient spomenie. Dvojitá dávka lieku sa nesmie užiť naraz. V takomto prípade treba dávku lieku vynechať.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časť 4.8) alebo v minulosti vážna reakcia z precitlivenosti na akýkoľvek inhibítor dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4), vrátane anafylaktickej reakcie, anafylaktického šoku či angioedému (pozri časti 4.4 a 4.8).
- Akýkoľvek typ akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza).
- Diabetická pre-kóma.
- Závažné zlyhanie obličiek (GFR <30 ml/min).
- Akútne stavy s potenciálom zmeny funkcie obličiek, ako napr.:
 - dehydratácia
 - závažná infekcia
 - šok
- Akútne alebo chronické ochorenie, ktoré môže spôsobiť tkanivovú hypoxiu (pozri časť 4.4), ako napr.:
 - zlyhanie srdca alebo dýchania
 - nedávny infarkt myokardu
 - šok
- Poruchy funkcie pečene (pozri časť 4.4)
- Akútna intoxikácia alkoholom, alkoholizmus (pozri časti 4.4 a 4.5)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Vipdomet sa nemá používať u pacientov s ochorením diabetes mellitus 1. typu. Vipdomet nie je náhradou inzulínu u pacientov vyžadujúcich inzulín.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, ktorá sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek alebo pri kardiorespiračnom ochorení či sepe. Akumulácia metformínu sa objavuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek a zvyšuje riziko laktátovej acidózy.

V prípade dehydratácie (závažná hnačka alebo vracanie, horúčka alebo znížený príjem tekutín) je potrebné dočasne prerušiť podávanie Vipdomet a odporúča sa kontaktovať zdravotníckeho pracovníka.

Lieky, ktoré môžu akútne narušiť funkciu obličiek (ako napríklad antihypertenzíva, diuretiká a nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)) sa majú u pacientov liečených metformínom začať podávať s opatnosťou. Ďalšie rizikové faktory laktátovej acidózy sú nadmerné požívanie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné používanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pacienti a/alebo ošetrovatelia musia byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickým dyspnoe, bolesťou brucha, svalovými kŕčmi, asténiou a hypotermiou, po ktorých nasleduje kóma. V prípade podozrenia na výskyt príznakov musí pacient prestať užívať Vipdomet a vyhľadať okamžité lekárske ošetrovanie. Diagnostickými laboratórnymi nálezmi sú znížená hodnota pH krvi (<7,35), zvýšené plazmatické hladiny laktátu (>5 mmol/l) a zvýšená aniónová medzera a pomer laktátu/pyruvátu.

Pacienti so známymi mitochondriálnymi ochoreniami alebo s podozrením na nich

U pacientov so známymi mitochondriálnymi ochoreniami ako sú syndróm mitochondriálnej encefalopatie s laktátovou acidózou a stroke-like epizódy (MELAS) a maternálne dedičným diabetom a hluchotou (MIDD) sa metformín neodporúča kvôli riziku exacerbácie laktátovej acidózy a neurologickým komplikáciám, ktoré môžu viesť k zhoršeniu ochorenia.

V prípade prejavov a príznakov naznačujúcich syndróm MELAS alebo MIDD po užití metformínu sa má liečba metformínom ihneď ukončiť a má sa vykonať okamžité diagnostické vyhodnotenie.

Podanie jódovej kontrastnej látky

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobuje akumuláciu metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy. Pred alebo v čase postupu zobrazovania je potrebné prerušiť podávanie Vipdomet a v podávaní pokračujte nie skôr ako po uplynutí minimálne 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú, pozrite časti 4.2 a 4.5.

Poruchy funkcie obličiek

GFR je potrebné vyhodnotiť pred začiatkom liečby a pravidelne po ňom (pozri časť 4.2). Metformín je kontraindikovaný u pacientov s GFR <30 ml/min a v prípade výskytu stavov, pri ktorých dochádza k zmene funkcie obličiek, je potrebné ho dočasne prestať podávať (pozri časť 4.3).

Zhoršená funkcia obličiek u starších pacientov býva častá a asymptomatická. Mimoriadna opatrnosť je potrebná v situáciách, keď môže nastať zhoršenie funkcie obličiek, napr. na začiatku antihypertenzívnej alebo diuretickej liečby, alebo pri začatí liečby nesteroidným protizápalovým liekom (NSAID).

Chirurgický zákrok

Keďže Vipdomet obsahuje metformín, užívanie sa musí počas chirurgického zákroku pod celkovou, spinálnou alebo epidurálnou anestézou prerušiť. Liečba sa nesmie opätovne nasadiť skôr ako 48 hodín po chirurgickom zákroku alebo po obnovení perorálnej výživy a za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a pri zistení, že je stabilná.

Poruchy funkcie pečene

Použitie alogliptínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre >9) nebolo klinicky overené, a preto sa jeho použitie u takýchto pacientov neodporúča (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Použitie s antihyperglykemikami a hypoglykémia

O inzulíne je známe, že spôsobuje hypoglykémiu. Preto sa pri jeho použití v kombinácii s Vipdometom odporúča zvážiť nižšiu dávku inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.2).

Vzhľadom k zvýšenému riziku hypoglykémie pri kombinovanej liečbe s pioglitazónom treba zvážiť nižšiu dávku pioglitazónu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie, ak sú tieto lieky kombinované s Vipdometom (pozri časť 4.2).

Klinicky neoverené kombinácie

Vipdomet sa nemá používať v kombinácii so sulfonylureou, keďže bezpečnosť a účinnosť tejto kombinácie neboli doteraz úplne stanovené.

Zmena klinického stavu pacientov s predtým kontrolovaným ochorením diabetes mellitus 2. typu

Keďže Vipdomet obsahuje metformín, akýkoľvek pacient s ochorením diabetes mellitus 2. typu dobre kontrolovaný Vipdometom, u ktorého sa vyskytnú laboratórne abnormality alebo klinické ochorenie (obzvlášť neurčitá a nedostatočne definovaná choroba), sa má okamžite vyšetriť s podozrením na ketoacidózu alebo laktátovú acidózu. Toto vyšetrenie má zahŕňať stanovenie elektrolytov a ketónov v sére, stanovenie glukózy v krvi a ak je indikované, aj stanovenie pH krvi a hladiny laktátu, pyruvátu a metformínu. V prípade výskytu akejkoľvek z týchto foriem acidózy sa musí liečba Vipdometom okamžite ukončiť a musia sa prijať iné vhodné nápravné opatrenia.

Reakcie z precitlivenosti

Reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií, angioedému a exfoliatívnych kožných chorôb vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a multiformného erytému boli pozorované u inhibítorov DPP-4 a spontánne hlásené pre alogliptín po jeho uvedení na trh. Klinické štúdie alogliptínu hlásia nízku incidenciu anafylaktických reakcií.

Akútna pankreatitída

Použitie inhibítorov DPP-4 sa spája s rizikom vyvolania akútnej pankreatitídy. Podľa súhrnnej analýzy údajov z 13 štúdií boli počty hlásenej incidencie pankreatitídy u pacientov liečených 25 mg alogliptínu, 12,5 mg alogliptínu, aktívnou kontrolou alebo placebom 2, 1, 1 alebo 0 udalostí na 1 000 pacientorokov, v uvedenom poradí. V štúdií kardiovaskulárnych výsledkov boli počty hlásenej incidencie pankreatitídy u pacientov liečených alogliptínom alebo placebom 3 alebo 2 udalosti na

1 000 pacientorokov, v uvedenom poradí. Po uvedení na trh došlo k spontánnemu hláseniu nežiaducich reakcií akútnej pankreatitídy. Pacientov je potrebné informovať o charakteristických príznakoch akútnej pankreatitídy, ktorými sú pretrvávajúce intenzívne bolesti brucha, ktoré môžu vystreľovať do oblasti chrbta. V prípade podozrenia na pankreatitídu je nutné ukončiť podávanie Vipdometu. V prípade potvrdenia akútnej pankreatitídy sa podávanie Vipdometu nesmie obnoviť. U pacientov s pankreatitídou v minulosti je nutné postupovať opatrne.

Účinky na pečeň

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady dysfunkcie pečene vrátane zlyhania pečene. Kauzálny súvis doteraz nebol stanovený. Pacienti musia byť dôkladne sledovaní vzhľadom na výskyt možných abnormalít pečene. U pacientov s podozrením na symptómy poškodenia pečene treba urýchlene vykonať testy funkcie pečene. Ak sa zistí akákoľvek abnormalita a nestanoví sa žiadna alternatívna etiológia, zvážte prerušenie liečby alogliptínom.

Bulózny pemfigoid

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov užívajúcich inhibítory DPP-4 vrátane alogliptínu hlásené prípady výskytu bulózneho pemfigoidu. Ak existuje podozrenie na bulózny pemfigoid, liečba alogliptínom sa má ukončiť.

Nedostatok vitamínu B₁₂

Metformín môže znížiť sérové hladiny vitamínu B₁₂. Riziko nízkych hladín vitamínu B₁₂ sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou metformínu, trvaním liečby a/alebo u pacientov s rizikovými faktormi, pre ktoré je známe, že spôsobujú nedostatok vitamínu B₁₂. Ak existuje podozrenie na nedostatok vitamínu B₁₂ (ako je anémia alebo neuropatia), je potrebné sledovať sérové hladiny vitamínu B₁₂. Pravidelné sledovanie hladín vitamínu B₁₂ môže byť potrebné u pacientov s rizikovými faktormi pre nedostatok vitamínu B₁₂. V liečbe metformínom sa má pokračovať dovtedy, kým je tolerovaná a nie je kontraindikovaná, s príslušne upravenou liečbou nedostatku vitamínu B₁₂ podávanou v súlade s aktuálnymi klinickými smernicami.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie 100 mg alogliptínu raz denne a 1 000 mg metformín hydrochloridu dvakrát denne po dobu 6 dní nemalo u zdravých účastníkov žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetické vlastnosti alogliptínu ani metformínu.

Špecifické farmakokinetické interakčné štúdie liekov s Vipdometom neboli vykonané. Nasledujúca časť uvádza interakcie pozorované u jednotlivých zložiek Vipdometu (alogliptín/metformín), ako sú uvedené v ich príslušných súhrnoch charakteristických vlastností lieku.

Interakcie s metformínom

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

Alkohol

Intoxikácia alkoholom je spojená so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy najmä v prípadoch hladovania, nedostatočnej výživy alebo poškodenia funkcie pečene.

Jódové kontrastné látky

Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa Vipdomet musí vysadiť a nesmie sa opätovne nasadiť, kým neuplynie minimálne 48 hodín, za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a zistilo sa, že je stabilná (pozri časti 4.2 a 4.4).

Katiónové lieky

Pri katiónových liečivách, ktoré sú eliminované obličkovou tubulárnou sekréciou (napr. cimetidín), môže dochádzať k interakcii s metformínom spôsobenej kompetíciou o spoločné obličkové tubulárne transportné systémy. Štúdia so siedmimi zdravými dobrovoľníkmi ukázala, že cimetidín (400 mg dvakrát denne) zvyšoval systémovú expozíciu metformínu (AUC) o 50 % a C_{max} o 81 %. Preto je potrebné zvážiť starostlivé monitorovanie hladiny glykémie, úpravu dávky v rámci odporúčaného dávkovania a zmeny liečby diabetu, keď sa súbežne podávajú katiónové lieky, ktoré sa eliminujú obličkovou tubulárnou sekréciou.

Kombinácie, pri ktorých sa vyžadujú bezpečnostné opatrenia

Niektoré lieky môžu nežiaduco ovplyvňovať funkciu obličiek, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, napr. NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy II (COX), inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretik, obzvlášť kľúčkových diuretik. Ak sa začína používať alebo používa takýto liek v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladné monitorovanie funkcie obličiek.

Lieky s vlastným hyperglykemizujúcim účinkom

Glukokortikoidy (podávané systémovo a lokálne), beta-2-agonisty a diuretiká (pozri tiež časť 4.4) majú vlastný hyperglykemizujúci účinok. Pacienta je o tomto potrebné informovať a častejšie u neho monitorovať hladinu glukózy v krvi, hlavne na začiatku liečby týmito liekmi. Ak je to potrebné, dávkovanie Vipdometu je možné upraviť počas súbežnej liečby s iným liekom a po jej ukončení.

Inhibítory ACE

Inhibítory ACE môžu znižovať hladinu glukózy v krvi. Ak je to potrebné, dávkovanie Vipdometu je možné upraviť počas súbežnej liečby s iným liekom a po jej ukončení.

Možné účinky iných liekov na alogliptín

Alogliptín sa primárne vylučuje nezmenený v moči a jeho metabolizmus enzýmovým systémom cytochrómu (CYP) P450 je zanedbateľný (pozri časť 5.2). Interakcie s inhibítormi CYP sa preto neočakávajú a neboli ani preukázané.

Výsledky klinických interakčných štúdií tiež nepreukázali klinicky významné účinky gemfibrozilu (inhibitor CYP2C8/9), flukonazolu (inhibitor CYP2C9), ketokonazolu (inhibitor CYP3A4), cyklosporínu (inhibitor P-glykoproteínu), voglibózy (inhibitor alfa-glukozidázy), digoxínu, metformínu, cimetidínu, pioglitazónu alebo atorvastatínu na farmakokinetické vlastnosti alogliptínu.

Možné účinky alogliptínu na iné lieky

Štúdie *in vitro* ukazujú, že alogliptín neinhibuje ani neindukuje izoformy CYP 450 pri koncentráciách dosiahnutých s odporúčanou dávkou 25 mg alogliptínu (pozri časť 5.2). Interakcie so substrátmi izoformami CYP 450 sa preto neočakávajú a neboli ani preukázané. V štúdiách *in vitro* nebol alogliptín potvrdený ani ako substrát, ani ako inhibitor kľúčových transportérov spojených s metabolizáciou liečiva v príslušnej obličke: organického aniónového transportéra-1, organického aniónového transportéra-3 ani organického katiónového transportéra-2 (OCT2). Klinické údaje ďalej nepoukazujú na interakciu s inhibítormi ani substrátmi P-glykoproteínu.

Klinické štúdie alogliptínu nepotvrdili žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetické vlastnosti kofeínu, (R)-warfarínu, pioglitazónu, glyburidu, tolbutamidu, (S)-warfarínu, dextrometorfánu, atorvastatínu, midazolamu, perorálnej antikoncepcie (noretisterónu a etinylestradiolu), digoxínu, fexofenadínu, metformínu ani cimetidínu, čo poskytuje *in vivo* dôkaz o slabej tendencii k vyvolaniu interakcií so substrátmi CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, P-glykoproteínu a OCT2.

Alogliptín nemá u zdravých účastníkov pri súbežnom podaní s warfarínom žiadny účinok na protrombínový čas ani na medzinárodný normalizovaný pomer (INR).

Kombinácia alogliptínu s inými antidiabetikami

Výsledky štúdií s metformínom, pioglitazónom (tiazolidindiónom), voglibózou (inhibitor alfa-glukozidázy) a glyburidom (sulfonylureou) nepreukázali žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití Vipdometu u gravidných žien. Štúdie kombinovanej liečby alogliptínom a metformínom na gravidných potkanoch preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3) u približne 5 až 20-násobku (pre metformín a alogliptín, v uvedenom poradí) expozície u ľudí pri odporúčanej dávke.

Vipdomet sa nesmie užívať počas gravidity.

Riziko spojené s alogliptínom

Nie sú k dispozícii údaje o použití alogliptínu počas gravidity. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Riziko spojené s metformínom

Obmedzené množstvo údajov o použití metformínu počas gravidity nepoukazuje na zvýšené riziko kongenitálnych abnormalít. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity pri klinicky významných dávkach (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Neboli vykonané žiadne štúdie kombinácie liečiv Vipdometu na laktujúcich zvieratách. V štúdiách jednotlivých liečiv sa alogliptín, ako aj metformín, vylučovali do mlieka laktujúcich potkanov. Nie je známe, či sa alogliptín vylučuje do ľudského mlieka. Metformín sa vylučuje do ľudského mlieka v malých množstvách. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Vipdometom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Účinok Vipdometu na ľudskú fertilitu nebol študovaný. Štúdie alogliptínu alebo metformínu na zvieratách nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vipdomet nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba upozorniť na riziko hypoglykémie, najmä pri jeho užívaní v kombinácii s inzulínom alebo pioglitazónom.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Akútna pankreatitída je závažnou nežiaducou reakciou a pripisuje sa alogliptínovej zložke Vipdometu (pozri časť 4.4). Reakcie z precitlivenosti, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, anafylaktické reakcie a angioedém sú závažné reakcie a pripisujú sa alogliptínovej zložke Vipdometu (pozri

časť 4.4). Laktátová acidóza je závažnou nežiaducou reakciou, ktorá sa môže vyskytovať veľmi zriedkavo ($<1/10\,000$) a pripisuje sa metformínovej zložke Vipdometu (pozri časť 4.4). Ďalšie reakcie ako sú infekcia horných dýchacích ciest, zápal nosohltana, bolesť hlavy, gastroenteritída, bolesť brucha, hnačka, vracanie, gastritída, gastroezofageálny reflux, pruritus, vyrážka a hypoglykémia, sa môžu vyskytovať často ($\geq 1/100$ až $<1/10$) a pripisujú sa Vipdometu (pozri časť 4.4).

Klinické štúdie vykonané na podporu účinnosti a bezpečnosti Vipdometu obsahovali súbežné podávanie alogliptínu a metformínu ako samostatných tabliet. Výsledky bioekvivalenčných štúdií však preukázali, že filmom obalené tablety Vipdometu sú bioekvivalentné s príslušnými dávkami alogliptínu a metformínu súbežne podávaných ako samostatné tablety.

Poskytnuté informácie pochádzajú celkovo od 7 150 pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu vrátane 4 201 pacientov liečených alogliptínom a metformínom, ktorí sa zúčastnili 3. etapy 7 dvojito zaslepených, placebom alebo aktívne kontrolovaných klinických štúdií. Tieto štúdie hodnotili účinky súbežne podávaného alogliptínu a metformínu na hodnotu glykémie a ich bezpečnosť ako úvodnej kombinovanej liečby, ako dvojkombinovanej liečby pacientov pôvodne liečených samotným metformínom a ako prídavnej liečby k tiazolidindiónu alebo inzulínu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tieto nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (nedá sa určiť z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov Nežiaduca reakcia	Frekvencia nežiaducich reakcií		
	Alogliptín	Metformín	Vipdomet
Infekcie a nákazy			
infekcia horných dýchacích ciest	časté		časté
zápal nosohltana	časté		časté
Poruchy imunitného systému			
precitlivosť*	neznáme		
Poruchy metabolizmu a výživy			
laktátová acidóza*		veľmi zriedkavé	
zníženie hladiny/nedostatok vitamínu B ₁₂ *		časté	
hypoglykémia*	časté		časté
Poruchy nervového systému			
bolesť hlavy	časté		časté
kovová chuť		časté	
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
gastroenteritída			časté
bolesť brucha*	časté	veľmi časté	časté
hnačka*		veľmi časté	časté
vracanie*		veľmi časté	časté
gastritída			časté
gastroezofageálny reflux	časté		časté
strata chuti do jedla		veľmi časté	
nevoľnosť		veľmi časté	
akútna pankreatitída*	neznáme		
Poruchy pečene a žlčových ciest			
hepatitída		veľmi zriedkavé	

Trieda orgánových systémov Nežiaduca reakcia	Frekvencia nežiaducich reakcií		
	Alogliptín	Metformín	Vipdomet
abnormality v testoch funkcie pečene*		veľmi zriedkavé	
dysfunkcia pečene vrátane zlyhania pečene*	neznáme		
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
pruritus	časté	veľmi zriedkavé	časté
vyrážka	časté		časté
erytém		veľmi zriedkavé	
exfoliatívne kožné choroby vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu*	neznáme		
multiformý erytém*	neznáme		
angioedém*	neznáme		
urtikária	neznáme	veľmi zriedkavé	
bulózný pemfigoid*	neznáme		
Poruchy obličiek a močových ciest			
intersticiálna nefritída	neznáme		
* ďalšie informácie nájdete v časti 4.4			

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Laktátová acidóza: 0,03 prípadov/1 000 pacientorokov, pozri časť 4.4.

Gastrointestinálne príznaky sa vyskytujú najčastejšie na začiatku liečby a vo väčšine prípadov spontánne vymiznú. Aby sa im zabránilo, odporúča sa užívať metformín v 2 denných dávkach počas jedla alebo po ňom.

Boli hlásené ojedinelé prípady hepatitídy alebo abnormalít v testoch funkcie pečene, ktoré ustúpili po vysadení metformínu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa predávkovania Vipdometom.

Alogliptín

Najvyššie dávky alogliptínu podané počas klinických štúdií boli jednorazové dávky 800 mg zdravým účastníkom a 400 mg raz denne počas 14 dní pacientom s ochorením diabetes mellitus 2. typu (čo je ekvivalentné 32-násobku a 16-násobku odporúčanej celkovej dennej dávky 25 mg alogliptínu, v uvedenom poradí).

Metformín

Veľké predávkovanie metformínom alebo sprievodné riziká môžu viesť k laktátovej acidóze. Laktátová acidóza je z medicínskeho hľadiska naliehavý prípad a musí sa liečiť v nemocnici.

Postup pri predávkovaní

V prípade predávkovania je nutné vykonať vhodné podporné opatrenia v súlade s klinickým stavom pacienta.

Hemodialýzou je možné odstrániť minimálne množstvá alogliptínu (počas 3-hodinovej hemodialýzy bolo odstránených približne 7 % tejto látky). Preto má hemodialýza pri predávkovaní len malý klinický prínos. Možnosť odstránenia alogliptínu peritoneálnou dialýzou nie je známa.

Najúčinnejšou metódou odstránenia laktátu a metformínu je hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, kombinácie perorálnych antidiabetík.

ATC kód: A10BD13.

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Vipdomet kombinuje dva hypoglykemiká so vzájomne sa dopĺňajúcimi rozdielnymi mechanizmami účinku na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu: alogliptín, inhibítor dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4), a metformín, člen biguanidovej skupiny.

Alogliptín

Alogliptín je potentný a vysoko selektívny inhibítor DPP-4, >10 000-krát selektívnejší pre DPP-4 ako ostatné súvisiace enzýmy vrátane DPP-8 a DPP-9. DPP-4 je hlavný enzým vyvolávaný počas rapidnej degradácie inkretínových hormónov, glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1) a GIP (glukózo-dependentný inzulínotropný polypeptid), ktoré sú uvoľňované črevami a ich hladiny stúpajú v rámci odozvy na jedlo. GLP-1 a GIP zvyšujú biosyntézu inzulínu a sekréciu od pankreatických beta buniek, zatiaľ čo GLP-1 tiež inhibuje sekréciu glukagónu a tvorbu glukózy v pečeni. Alogliptín preto zlepšuje glykemickú kontrolu pomocou glukózo-dependentného mechanizmu, nakoľko zlepšuje uvoľňovanie inzulínu a pri zvýšených hladinách glukózy bráni zvyšovaniu hladín glukagónu.

Metformín

Metformín je biguanid s antidiabetickými účinkami, ktorý znižuje bazálnu aj postprandiálnu hladinu glukózy v plazme. Nestimuluje sekréciu inzulínu, a preto nevyvoláva hypoglykémiu.

Účinok metformínu môže mať 3 mechanizmy:

- zníženie tvorby glukózy v pečeni inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy.
- mierne zvyšovanie citlivosti na inzulín vo svaloch, zlepšovanie periférneho vychytávania a využitia glukózy.
- spomalenie intestinálnej absorpcie glukózy.

Metformín stimuluje intracelulárnu syntézu glykogénu účinkom na glykogénsyntázu. Taktiež zvyšuje transportnú kapacitu špecifických typov transportérov glukózy cez membrány (GLUT-1 a GLUT-4).

U ľudí má metformín priaznivé účinky na metabolizmus lipidov nezávisle od jeho pôsobenia na glykémiu. Ukázalo sa to pri terapeutických dávkach v kontrolovaných strednodobých alebo dlhodobých klinických štúdiách: metformín znižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridov.

Klinická účinnosť

Klinické štúdie vykonané na podporu účinnosti Vipdometu obsahovali súbežné podávanie alogliptínu a metformínu ako samostatných tabliet. Výsledky bioekvivalenčných štúdií však preukázali, že filmom obalené tablety Vipdometu sú bioekvivalentné s príslušnými dávkami alogliptínu a metformínu súbežne podávaných ako samostatné tablety.

Tieto štúdie hodnotili účinky súbežne podávaného alogliptínu a metformínu ako dvojkombinovanej liečby pacientov pôvodne liečených samotným metformínom a ako prídavnej liečby k tiazolidíndiónu alebo inzulínu.

Podanie 25 mg alogliptínu pacientom s ochorením diabetes mellitus 2. typu vyvolalo vrcholovú inhibíciu DPP-4 do 1 až 2 hodín a presiahlo 93 % po jednorazovej dávke 25 mg, ako aj po 14 dňoch podávania raz denne. Inhibícia DPP-4 zostala nad úrovňou 81 % 24 hodín po 14 dňoch podávania. Keď sa vypočítal priemer postprandiálnych koncentrácií glukózy 4 hodiny po raňajkách, obede a večeri, výsledkom 14-dňovej liečby 25 mg alogliptínu bolo stredné, placebo kontrolované zníženie oproti prvej návšteve o -35,2 mg/dl.

Alogliptín v samostatnej dávke 25 mg, ako aj v kombinácii s 30 mg pioglitazónu, preukazoval významné zníženia postprandiálnej hladiny glukózy a postprandiálneho glukagónu, zatiaľ čo významne zvyšoval postprandiálne hladiny aktívneho GLP-1 pri návšteve v týždni 16 v porovnaní s placebo (p <0,05). Okrem toho vyvolal alogliptín v samostatnej dávke 25 mg, ako aj v kombinácii s 30 mg pioglitazónu, štatisticky významné (p <0,001) zníženia celkových triglyceridov pri návšteve v týždni 16 namerané podľa postprandiálnej prírastkovej zmeny AUC₍₀₋₈₎ z prvej návštevy v porovnaní s placebo.

Celkovo 7 151 pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu vrátane 4 202 pacientov liečených alogliptínom a metformínom sa zúčastnilo 3. etapy 7 dvojito zaslepených, placebo alebo aktívne kontrolovaných klinických štúdií vykonaných za účelom hodnotenia účinkov súbežného podávania alogliptínu a metformínu na kontrolu glykémie a ich bezpečnosť. V týchto štúdiách bolo 696 pacientov liečených alogliptínom/metformínom vo veku ≥65 rokov.

Celkovo povedané, odporúčaná celková denná dávka 25 mg alogliptínu v kombinácii s metformínom zlepšila glykemickú kontrolu. Toto sa potvrdilo klinicky a štatisticky významnými zníženiami hladiny glykovaného hemoglobínu (HbA1c) a plazmatickej glukózy nalačno v porovnaní s kontrolou od prvej až po poslednú návštevu štúdie. Zníženia hladiny HbA1c boli podobné medzi rôznymi podskupinami vrátane ochorenia obličiek, veku, pohlavia a indexu telesnej hmotnosti, zatiaľ čo rozdiely medzi rasami (napr. belosi a nebelosi) boli malé. Klinicky významné zníženia hladiny HbA1c v porovnaní s kontrolou boli tiež pozorované bez ohľadu na úvodnú základnú liečbu. Vyššia hladina HbA1c pri prvej návšteve bola spojená s výraznejším znížením hladiny HbA1c. Účinky alogliptínu na telesnú hmotnosť a lipidy boli vo všeobecnosti neutrálne.

Alogliptín ako prídavná liečba k metformínu

Výsledkom pridania 25 mg alogliptínu raz denne k liečbe metformínom vo forme hydrochloridu (stredná hodnota dávky = 1 847 mg) boli štatisticky významné zlepšenia od prvej návštevy, čo sa týka hladiny HbA1c a plazmatickej glukózy nalačno pri návšteve v týždni 26 pri porovnaní s pridaním placebo (Tabuľka 2). Významne viac pacientov užívajúcich 25 mg alogliptínu (44,4 %) dosiahlo cieľové hladiny HbA1c ≤7,0 % v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (18,3 %) v týždni 26 (p <0,001).

Výsledkom pridania 25 mg alogliptínu raz denne k liečbe metformínom vo forme hydrochloridu (stredná hodnota dávky = 1 835 mg) boli nepretržité zlepšenia od prvej návštevy, čo sa týka hladiny HbA1c pri návšteve v týždni 52 a týždni 104. Pri návšteve v týždni 52 bolo zníženie hladiny HbA1c liečbou 25 mg alogliptínu spolu s metformínom (-0,76 %, tabuľka 3) podobné zníženiu vyvolanému liečbou glipizidom (stredná hodnota dávky = 5,2 mg) spolu s metformínom vo forme hydrochloridu (stredná hodnota dávky = 1 824 mg, 0,73 %). Pri návšteve v týždni 104 bolo zníženie hladiny HbA1c

liečbou 25 mg alogliptínu spolu s metformínom (-0,72 %, tabuľka 3) vyššie ako zníženie vyvolané liečbou glipizidom spolu s metformínom (-0,59 %). Stredná hodnota zmeny od prvej návštevy v súvislosti s koncentráciou plazmatickej glukózy nalačno pri návšteve v týždni 52 pre 25 mg alogliptínu bola signifikantne vyššia ako pri liečbe glipizidom a metformínom ($p < 0,001$). V týždni 104, stredná hodnota zmeny od prvej návštevy v súvislosti s koncentráciou plazmatickej glukózy nalačno pre 25 mg alogliptínu a metformínu bola -3,2 mg/dl v porovnaní s 5,4 mg/dl pri liečbe glipizidom a metformínom. Viac pacientov užívajúcich 25 mg alogliptínu a metformínu (48,5 %) dosiahlo cieľové hladiny HbA1c $\leq 7,0$ % v porovnaní s pacientmi užívajúcimi glipizid a metformín (42,8 %) ($p = 0,004$).

Súbežné podávanie 12,5 mg alogliptínu a 1 000 mg metformín hydrochloridu dvakrát denne viedlo k štatisticky významným zlepšeniam od prvej návštevy, čo sa týka hladiny HbA1c a plazmatickej glukózy nalačno pri návšteve v týždni 26 pri porovnaní s podávaním 12,5 mg samotného alogliptínu dvakrát denne alebo s podávaním 1 000 mg samotného metformín hydrochloridu dvakrát denne. Významne viac pacientov užívajúcich 12,5 mg alogliptínu a 1 000 mg metformín hydrochloridu dvakrát denne (59,5 %) dosiahlo cieľové hladiny HbA1c $< 7,0$ % v porovnaní s pacientmi užívajúcimi 12,5 mg samotného alogliptínu dvakrát denne (20,2 %, $p < 0,001$) alebo 1 000 mg samotného metformín hydrochloridu dvakrát denne (34,3 %, $p < 0,001$) v týždni 26.

Alogliptín ako prídavná liečba k metformínu s tiazolidíniómom

Výsledkom pridania 25 mg alogliptínu raz denne k liečbe pioglitazónom (stredná hodnota dávky = 35,0 mg, s metformínom alebo sulfonylureou alebo bez nich), boli štatisticky významné zlepšenia od prvej návštevy, čo sa týka hladiny HbA1c a FPG pri návšteve v týždni 26 pri porovnaní s pridaním placebo (Tabuľka 2). Klinicky významné zníženia hladiny HbA1c v porovnaní s placebom boli tiež pozorované u 25 mg alogliptínu bez ohľadu na to, či pacienti súbežne užívali metformín alebo sulfonylureu. Významne viac pacientov užívajúcich 25 mg alogliptínu (49,2 %) dosiahlo cieľové hladiny HbA1c $\leq 7,0$ % v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (34,0 %) v týždni 26 ($p = 0,004$).

Výsledkom pridania 25 mg alogliptínu raz denne k liečbe 30 mg pioglitazónu v kombinácii s metformín hydrochloridom (stredná hodnota dávky = 1 867,9 mg) boli zlepšenia od prvej návštevy, čo sa týka hladiny HbA1c pri návšteve v týždni 52, ktoré boli neinferiórne ako aj štatisticky superiórne zlepšenia vyvolané liečbou 45 mg pioglitazónu v kombinácii s metformín hydrochloridom (stredná hodnota dávky = 1 847,6 mg, Tabuľka 3). Významné zníženia hladiny HbA1c pozorované u 25 mg alogliptínu plus 30 mg pioglitazónu a metformínu boli konzistentné počas celého obdobia liečby v trvaní 52 týždňov v porovnaní so 45 mg pioglitazónu a metformínu ($p < 0,001$ vo všetkých časových bodoch). Okrem toho bola stredná hodnota zmeny od prvej návštevy v súvislosti s FPG pri návšteve v týždni 52 pre 25 mg alogliptínu plus 30 mg pioglitazónu a metformínu významne väčšia ako zmena pri liečbe 45 mg pioglitazónu a metformínu ($p < 0,001$). Významne viac pacientov užívajúcich 25 mg alogliptínu plus 30 mg pioglitazónu a metformínu (33,2 %) dosiahlo cieľové hladiny HbA1c $\leq 7,0$ % v porovnaní s pacientmi užívajúcimi 45 mg pioglitazónu a metformínu (21,3 %) v týždni 52 ($p < 0,001$).

Alogliptín ako prídavná liečba k metformínu s inzulínom

Výsledkom pridania 25 mg alogliptínu raz denne k liečbe inzulínom (stredná hodnota dávky = 56,5 IU, s metformínom alebo bez neho) boli štatisticky významné zlepšenia od prvej návštevy, čo sa týka hladiny HbA1c a FPG pri návšteve v týždni 26 pri porovnaní s pridaním placebo (Tabuľka 2). Klinicky významné zníženia hladiny HbA1c v porovnaní s placebom boli tiež pozorované u 25 mg alogliptínu bez ohľadu na to, či pacienti súbežne užívali metformín. Viac pacientov užívajúcich 25 mg alogliptínu (7,8 %) dosiahlo cieľové hladiny HbA1c $\leq 7,0$ % v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (0,8 %) v týždni 26.

Tabuľka 2: Zmena v hladine HbA1c (%) od prvej návštevy s 25 mg alogliptínu v týždni 26 v placebom kontrolovanej štúdii (FAS, LOCF)			
Štúdia	Stredná hodnota HbA1c pri prvej návšteve (%) (štandardná odchýlka (SD))	Stredná hodnota zmeny HbA1c od prvej návštevy (%)[†] (štandardná chyba priemeru (SE))	Placebom korigovaná zmena HbA1c od prvej návštevy (%)[†] (2-stranný 95% interval spoľahlivosti (CI))
<i>Placebom kontrolované štúdie prídavnej kombinovanej liečby</i>			
Alogliptín 25 mg raz denne s metformínom (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
Alogliptín 25 mg raz denne so sulfonylureou (n = 197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Alogliptín 25 mg raz denne s tiazolidíndiónom ± metformín alebo sulfonylurea (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
Alogliptín 25 mg raz denne s inzulínom ± metformín (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = úplná populácia pacientov randomizovaných do liečby, ktorí prijali aspoň jednu dávku skúšaného lieku (full analysis set) LOCF = použitie poslednej pozorovanej hodnoty na mieste chýbajúcej (last observation carried forward) [†] Metóda najmenších štvorcov prispôbená na stav pred antihyperglykemickou liečbou a hodnoty pri prvej návšteve * p <0.001 porovnané s placebom kontrolovanou liečbou alebo kombinovanou liečbou + placebo			

Tabuľka 3: Zmena v hladine HbA1c (%) od prvej návštevy s 25 mg alogliptínu v aktívne kontrolovanej štúdii (PPS, LOCF)			
Štúdia	Stredná hodnota HbA1c pri prvej návšteve (%) (štandardná odchýlka (SD))	Stredná hodnota zmeny HbA1c od prvej návštevy (%)[†] (štandardná chyba priemeru (SE))	Liečbou korigovaná zmena HbA1c od prvej návštevy (%)[†] (1-stranný interval spoľahlivosti (CI))
<i>Štúdie prídavnej kombinovanej liečby</i>			
Alogliptín 25 mg raz denne s metformínom v porovnaní so sulfonylureou + metformín			
Zmena v týždni 52 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-nekonečno, 0,059)
Zmena v týždni 104 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-nekonečno, -0,006)
Alogliptín 25 mg raz denne s tiazolidíndiónom + metformín v porovnaní s titrovaným tiazolidíndiónom + metformín			
Zmena v týždni 26 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-nekonečno, -0,35)
Zmena v týždni 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-nekonečno, -0,28)
PPS = podskupina populácie pacientov spĺňajúcich kritériá protokolu (per protocol set) LOCF = použitie poslednej pozorovanej hodnoty na mieste chýbajúcej (last observation carried forward) * Štatisticky preukázaná neinferiorita a superiorita † Metóda najmenších štvorcov prispôbená na stav pred antihyperglykemickou liečbou a hodnoty pri prvej návšteve			

Starší pacienti (≥65 rokov)

Po kontrole účinnosti a bezpečnosti odporúčaných dávok alogliptínu a metformínu u podskupiny pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu a vo veku ≥65 rokov sa zistila ich konzistentnosť s profilom získaným u pacientov vo veku <65 rokov.

Klinická bezpečnosť

Kardiovaskulárna bezpečnosť

V súhrnnej analýze údajov z 13 štúdií boli celkové incidencie kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody porovnateľné u pacientov liečených 25 mg alogliptínu, aktívnou kontrolou alebo placebom.

Okrem toho sa uskutočnila prospektívna randomizovaná štúdia kardiovaskulárnych výsledkov zameraná na bezpečnosť s 5 380 pacientmi s vysokým základným kardiovaskulárnym rizikom, ktorej

cieľom bolo preskúmať účinok alogliptínu v porovnaní s placebom (po pridaní k štandardnej starostlivosti) na významné kardiovaskulárne nežiaduce udalosti (MACE) vrátane času do prvého výskytu akejkoľvek udalosti patriacej do skupiny zloženej z kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody u pacientov s nedávnou (15 až 90 dní) akútnou koronárnou udalosťou. Pri prvej návšteve mali pacienti stredný vek 61 rokov, stredné trvanie diabetu 9,2 roka a strednú hladinu HbA1c 8,0 %.

V štúdií sa preukázalo, že alogliptín nezvýšil riziko udalostí MACE v porovnaní s placebom [pomer rizika: 0,96; 1-stranný 99 % interval spoľahlivosti: 0 – 1,16]. V skupine s alogliptínom sa udalosť MACE vyskytla u 11,3 % pacientov v porovnaní s 11,8 % pacientov v skupine s placebom.

Tabuľka 4. Udalosti MACE hlásené v štúdií kardiovaskulárnych výsledkov		
	Počet pacientov (%)	
	Alogliptín 25 mg	Placebo
	N = 2 701	N = 2 679
Primárny zložený koncový bod [prvá udalosť kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody]	305 (11,3)	316 (11,8)
Kardiovaskulárnej smrti*	89 (3,3)	111 (4,1)
Kardiovaskulárna smrť*		
Nefatálneho infarktu myokardu	187 (6,9)	173 (6,5)
Nefatálny infarkt myokardu		
Nefatálnej mozgovej príhody	29 (1,1)	32 (1,2)
Nefatálna mozgová príhoda		
*Celkovo zomrelo (všetky príčiny) 153 pacientov (5,7 %) v skupine s alogliptínom a 173 pacientov (6,5 %) v skupine s placebom.		

U 703 pacientov sa vyskytla udalosť zo sekundárnej zloženej skupiny koncových bodov MACE (prvá udalosť kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej mozgovej príhody a naliehavej revaskularizácie v dôsledku nestabilnej angíny). V skupine liečenej alogliptínom sa udalosť zo sekundárnej zloženej skupiny koncových bodov MACE vyskytla u 12,7 % (344) pacientov v porovnaní s 13,4 % (359) pacientov v skupine s placebom [pomer rizika = 0,95; 1-stranný 99 % interval spoľahlivosti: 0 - 1,14].

Hypoglykémia

V súhrnnej analýze údajov z 12 štúdií bola celková incidencia akejkoľvek epizódy hypoglykémie nižšia u pacientov liečených 25 mg alogliptínu ako u pacientov liečených 12,5 mg alogliptínu, aktívnou kontrolou alebo placebom (3,6 %, 4,6 %, 12,9 % a 6,2 % v uvedenom poradí). Väčšina týchto epizód mala miernu až stredne ťažkú intenzitu. Celková incidencia epizód ťažkej hypoglykémie bola porovnateľná u pacientov liečených 25 mg alogliptínu alebo 12,5 mg alogliptínu a nižšia ako incidencia u pacientov liečených aktívnou kontrolou alebo placebom (0,1 %, 0,1 %, 0,4 % a 0,4 % v uvedenom poradí). V prospektívnej randomizovanej kontrolovanej štúdií kardiovaskulárnych výsledkov skúšajúci uviedol, že incidencia udalostí hypoglykémie bola u pacientov užívajúcich placebo (6,5 %) a pacientov užívajúcich alogliptín (6,7 %) ako doplnok štandardnej starostlivosti podobná.

Počas klinickej skúšky alogliptínu ako monoterapie bola incidencia hypoglykémie podobná ako u placeba a nižšia ako u placeba v inej skúške alogliptínu ako prídavnej liečby k sulfonylurey.

Vyššia frekvencia hypoglykémie bola pozorovaná pri kombinovanej liečbe tromi liekmi s tiazolidíniódom a metformínom a v kombinácii s inzulínom, ako pri iných inhibítoroch DPP-4.

Pacienti (≥ 65 rokov) s ochorením diabetes mellitus 2. typu sa považujú za náchylnejších na epizódy hypoglykémie ako pacienti vo veku < 65 rokov. V súhrnnej analýze údajov z 12 štúdií bola celková incidencia akejkolvek hypoglykémie podobná u pacientov vo veku ≥ 65 rokov liečených 25 mg alogliptínu (3,8 %) ako incidencia u pacientov vo veku < 65 rokov (3,6 %).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Vipdometom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe ochorenia diabetes mellitus 2. typu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Výsledky bioekvivalenčných štúdií na zdravých účastníkoch preukázali, že filmom obalené tablety Vipdometu sú bioekvivalentné k príslušným dávkam alogliptínu a metformínu súbežne podávaných ako samostatné tablety.

Súbežné podávanie 100 mg alogliptínu raz denne a 1 000 mg metformín hydrochloridu dvakrát denne po dobu 6 dní nemalo u zdravých účastníkov žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetické vlastnosti alogliptínu ani metformínu.

Podávanie Vipdometu s jedlom nevedlo k zmene v celkovej expozícii (AUC) alogliptínu alebo metformínu. Stredné hodnoty vrcholových plazmatických koncentrácií alogliptínu a metformínu sa však znížili o 13 % a 28 %, v uvedenom poradí, ak sa Vipdomet podával s jedlom. U alogliptínu nedošlo k žiadnej zmene času dosiahnutia vrcholovej plazmatickej koncentrácie (T_{max}), u metformínu však došlo k oneskoreniu T_{max} o 1,5 hodiny. Klinická významnosť týchto zmien nie je pravdepodobná (pozri nižšie).

Vipdomet sa má užívať dvakrát denne z dôvodu farmakokinetických vlastností metformínovej zložky. Má sa tiež užívať s jedlom, aby sa znížili gastrointestinálne nežiaduce účinky spojené s metformínom (pozri časť 4.2).

Farmakokinetické vlastnosti Vipdometu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 4.2).

Nasledujúca časť uvádza farmakokinetické vlastnosti jednotlivých zložiek Vipdometu (alogliptín/metformín), ako sú uvedené v ich príslušných Súhrnoch charakteristických vlastností lieku.

Alogliptín

Farmakokinetické vlastnosti alogliptínu sú preukázateľne podobné u zdravých účastníkov a u pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu.

Absorpcia

Absolútna biodostupnosť alogliptínu je približne 100 %.

Podanie s jedlom s vysokým obsahom tuku nespôsobilo v celkovej a vrcholovej expozícii alogliptínu žiadne zmeny. Alogliptín sa preto môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Po podaní jednorazových perorálnych dávok až do 800 mg u zdravých účastníkov sa alogliptín rýchlo absorboval s výskytom vrcholových plazmatických koncentrácií 1 až 2 hodiny (stredná hodnota T_{max}) po užití.

U zdravých účastníkov ani u pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu nebola pozorovaná žiadna klinicky významná akumulácia po viacnásobnom podaní.

Celková a vrcholová expozícia alogliptínu sa primerane zvyšovala naprieč jednorazovými dávkami 6,25 mg až do 100 mg alogliptínu (pokrývajúcimi rozsah terapeutických dávok). Koeficient interindividuálnej variability (AUC) pre alogliptín bol nízky (17 %).

Distribúcia

Po podaní jednorazovej intravenózne dávky 12,5 mg alogliptínu zdravým účastníkom bol distribučný objem počas terminálnej fázy 417 l, čo indikuje dobrú distribúciu liečiva do tkanív.

Väzba alogliptínu na plazmatické bielkoviny je 20 - 30 %.

Biotransformácia

Alogliptín nepodlieha rozsiahlemu metabolizmu – 60 - 70 % dávky sa vylúči močom ako nezmenené liečivo.

Po podaní perorálnej dávky [^{14}C] alogliptínu boli zistené dva vedľajšie metabolity – N-demetylovaný alogliptín, M-I (<1 % pôvodnej látky) a N-acetylovaný alogliptín, M-II (<6 % pôvodnej látky). M-I je aktívny metabolit a vysoko selektívny inhibítor DPP-4 podobný alogliptínu. M-II nevykazuje žiadnu inhibičnú aktivitu voči DPP-4 ani enzýmom súvisiacim s DPP. *In vitro* údaje indikujú, že CYP2D6 a CYP3A4 prispievajú k limitovanému metabolizmu alogliptínu.

In vitro štúdie dokazujú, že alogliptín pri koncentráciách dosiahnutých s odporúčanou dávkou 25 mg alogliptínu neindukuje CYP1A2, CYP2B6 a CYP2C9 a neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4. Štúdie *in vitro* dokázali, že alogliptín mierne indukuje CYP3A4, avšak v štúdiách *in vivo* sa jeho indukovanie CYP3A4 nedokázalo.

V štúdiách *in vitro* sa alogliptín nepreukázal ako inhibítor týchto obličkových transportérov; OAT1, OAT3 a OCT2.

Alogliptín existuje prevažne ako (R)-enantiomér (>99 %) a podlieha slabej alebo žiadnej chirálnej konverzii *in vivo* na (S)-enantiomér. (S)-enantiomér nie je pri terapeutických dávkach detekovateľný.

Eliminácia

Alogliptín bol eliminovaný so strednou hodnotou polčasu rozpadu ($T_{1/2}$) približne 21 hodín.

Po podaní perorálnej dávky [^{14}C] alogliptínu bolo 76 % celkovej rádioaktivity eliminovaných v moči a 13 % bolo zistených v stolici.

Priemerný renálny klírens alogliptínu (170 ml/min.) bol väčší ako priemerná odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (pribl. 120 ml/min.), čo naznačuje určitú aktívnu renálnu exkréciu.

Linearita

Celková expozícia ($AUC_{(0-inf)}$) alogliptínu po podaní jednorazovej dávky bola podobná expozícii počas intervalu jednej dávky ($AUC_{(0-24)}$) po 6 dňoch dávkovania raz denne. Toto nenaznačuje časovú závislosť v kinetike alogliptínu po viacnásobnom podaní.

Osobné skupiny pacientov

Pacienti s poruchami funkcie obličiek

Jednorazová dávka 50 mg alogliptínu bola podaná 4 skupinám pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek (CrCl pomocou Cockcrofta a Gaultovho vzorca):

mierna (CrCl = >50 až ≤ 80 ml/min.), stredne ťažká (CrCl = ≥ 30 až ≤ 50 ml/min.),

závažná (CrCl = <30 ml/min.) a s ochorením obličiek v terminálnom štádiu na hemodialýze.

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek bolo pozorované približne 1,7-násobné zvýšenie AUC pre alogliptín. Avšak, keďže distribúcia hodnôt AUC pre alogliptín bola u týchto pacientov v rámci rovnakého rozsahu ako u kontrolných účastníkov, úprava dávky alogliptínu u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek nie je nevyhnutná (pozri časť 4.2).

U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek, alebo s ochorením obličiek v terminálnom štádiu na hemodialýze bolo pozorované 2-násobné a 4-násobné zvýšenie v systémovej expozícii alogliptínu, v uvedenom poradí. (Pacienti s ochorením obličiek v terminálnom štádiu podstúpili hemodialýzu okamžite po dávkovaní alogliptínu. Na základe stredných hodnôt koncentrácií dialyzátu bolo počas 3-hodinovej hemodialýzy odstránených približne 7 % liečiva.) Preto sa za účelom zachovania systémových expozícií alogliptínu, ktoré sú podobné ako expozície pozorované u pacientov s normálnou funkciou obličiek, odporúčajú nižšie dávky alogliptínu pre pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek, alebo s ochorením obličiek v terminálnom štádiu vyžadujúcim dialýzu (pozri vyššie uvedené a časť 4.2).

Pacienti s poruchami funkcie pečene

Celková expozícia alogliptínu bola u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene približne o 10 % nižšia a vrcholová expozícia bola približne o 8 % nižšia ako u kontrolných účastníkov. Magnitúda týchto redukcí sa nepovažovala za klinicky významnú. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 až 9) preto nie je nutná úprava dávky alogliptínu. Použitie alogliptínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre >9) nebolo klinicky overené.

Vek, pohlavie, etnicita, telesná hmotnosť

Vek (65 - 81 rokov), pohlavie, etnicita (belosi, černosi a aziati) a telesná hmotnosť nemali na farmakokinetické vlastnosti alogliptínu žiadny klinicky významný účinok. Úprava dávky nie je nutná (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Farmakokinetické vlastnosti alogliptínu u detí a dospelých mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 4.2 a vyššie).

Metformín

Absorpcia

Po perorálnom podaní metformínu sa maximálna koncentrácia v plazme ($C_{\max}$) dosiahne približne za 2,5 hodiny ($T_{\max}$). Absolútna biodostupnosť 500 mg alebo 850 mg tabliet metformínu je približne 50 - 60 % u zdravých účastníkov. Neabsorbovaná frakcia nájdená po perorálnom podaní v stolici bola 20 - 30 %.

Po perorálnom podaní je absorpcia metformínu saturovateľná a neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu nie je lineárna.

Pri odporúčaných dávkach a dávkovacej schéme metformínu sa dosiahnu rovnovážne plazmatické koncentrácie metformínu do 24 - 48 hodín a všeobecne sú nižšie než 1 mikrogram/ml.

V kontrolovaných klinických štúdiách maximálne hladiny metformínu v plazme ($C_{\max}$) neprekročili 4 mikrogramy/ml ani pri maximálnych dávkach.

Jedlo mierne spomaľuje a znižuje rozsah absorpcie metformínu. Po perorálnom podaní 850 mg tablety metformín hydrochloridu bola maximálna plazmatická koncentrácia o 40 % nižšia, AUC sa zmenšil o 25 % a čas dosiahnutia vrcholovej plazmatickej koncentrácie (T_{max}) sa predĺžil o 35 minút. Klinický význam týchto zistení nie je známy.

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín sa distribuuje do erytrocytov. Vrcholová koncentrácia v krvi je nižšia ako v plazme a objavuje sa približne v rovnakom čase. Erytrocyty predstavujú s najväčšou pravdepodobnosťou sekundárny kompartment distribúcie. Stredný distribučný objem (V_d) bol v rozmedzí 63 – 276 l.

Biotransformácia

Metformín sa vylučuje nezmenený močom. U ľudí sa nezistili žiadne metabolity.

Eliminácia

Obličkový klírens metformínu je >400 ml/min., čo naznačuje, že metformín sa eliminuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnom podaní je zdanlivý terminálny eliminačný polčas približne 6,5 hodiny.

Pri poruche funkcie obličiek sa znižuje obličkový klírens úmerne s klírensom kreatinínu a predlžuje sa tak eliminačný polčas, čo vedie k zvýšeniu hladiny metformínu v plazme.

Vipdomet

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchami funkcie obličiek

Vzhľadom na obsah metformínu sa Vipdomet nesmie používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s ochorením obličiek v terminálnom štádiu vyžadujúcim hemodialýzu (pozri časť 4.2).

Pacienti s poruchami funkcie pečene

Vipdomet sa nemá používať u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Súbežná liečba alogliptínom a metformínom nevyvolala žiadne nové poškodenia a neboli pozorované žiadne účinky na toxikokinetiku jednotlivých liečiv.

U potkanov sa nevyskytli žiadne fetálne abnormality po súbežnom podávaní pri rozpätíach expozície približne 28-násobku až 29-násobku pre alogliptín a 2-násobku až 2,5-násobku pre metformín pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí 25 mg/denne a 2 000 mg/denne, v uvedenom poradí. Táto kombinácia odhalila teratogenický potenciál u malého počtu plodov (mikroftalmia, malé vyklenutie oka a rázštep podnebia) pri vyšších dávkach metformínu (rozpätia expozície približne 20-násobku a 5 až 6-násobku maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí pre alogliptín a metformín, v uvedenom poradí).

Nasledujúce údaje sú zistenia zo štúdií vykonaných samostatne s alogliptínom alebo metformínom.

Alogliptín

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Hladina bez pozorovaného nežiaduceho účinku (NOAEL) v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u potkanov a psov v trvaní až do 26 a 39 týždňov, v uvedenom poradí, preukázala rozpätia expozície, ktoré boli približne 147-násobkom a 227-násobkom, v uvedenom poradí, expozície u ľudí pri odporúčanej celkovej dennej dávke 25 mg alogliptínu.

Alogliptín nebol genotoxický v štandardnom rade *in vitro* a *in vivo* štúdií genotoxicity.

Alogliptín nebol karcinogénny v 2-ročných štúdiách karcinogenity na potkanoch a myšiach. V močovom mechúre potkaních samcov bola pozorovaná minimálna až slabá jednoduchá hyperplázia prechodného epitelu, a to pri najnižšej použitej dávke (27-krát presahujúcej expozíciu u ľudí) bez vyvinutia jasnej NOEL (úroveň bez pozorovaného účinku).

Neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky alogliptínu na fertilitu, reprodukčnú schopnosť ani raný embryonálny vývoj u potkanov až do systémovej expozície vysoko presahujúcej expozíciu u ľudí pri odporúčanej dávke. Hoci nedošlo k žiadnym negatívnym vplyvom na fertilitu, bolo pozorované nepatrné štatistické zvýšenie v počte abnormálnej spermy u samcov pri expozícii vysoko presahujúcej expozíciu u ľudí pri odporúčanej dávke.

U potkanov sa zaznamenal prestup alogliptínu cez placentu.

Alogliptín nebol teratogénny u potkanov ani u králikov so systémovou expozíciou pri hladinách NOAEL vysoko presahujúcou expozíciu u ľudí pri odporúčanej dávke. Vyššie dávky alogliptínu neboli teratogénne, ale spôsobovali toxicitu u matky a boli spojené s oneskorenou a/alebo nedostatočnou osifikáciou kostí a zníženou telesnou hmotnosťou plodu.

V štúdiách prenatalného a postnatalného vývoja u potkanov expozície vysoko presahujúce expozíciu u ľudí pri odporúčanej dávke nepoškodili vyvíjajúce sa embryo ani negatívne neovplyvnili rast a vývoj potomstva. Vyššie dávky alogliptínu znižovali telesnú hmotnosť potomstva a vyvolali určité vývojové zmeny považované za sekundárne v porovnaní s nízkou telesnou hmotnosťou.

Štúdie na laktujúcich potkanoch naznačujú, že alogliptín sa vylučuje do mlieka.

Po opakovanom podávaní v trvaní 4 a 8 týždňov sa u mladých potkanov nepozorovali žiadne účinky súvisiace s alogliptínom.

Metformín

Predklinické údaje pre metformín na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Manitol
Mikrokryštalická celulóza
Povidón K30
Krospovidón Typ A
Magneziumstearát

Filmový obal

Hypromelóza
Mastenec
Oxid titaničitý (E171)
Oxid železitý žltý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polychlorotrifluoroetylénové (PCTFE)/polyvinylchloridové (PVC) blistrové balenia s pretláčacou hliníkovou fóliou. Veľkosti balenia: 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 alebo viacnásobné balenia obsahujúce 196 (2 balenia po 98) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/13/843/001-026

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. september 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24 máj 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Írsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o- bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný plán riadenia rizík je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA (S BLUE BOXOM)
(OKREM VIACNÁSOBNÉHO BALENIA)****1. NÁZOV LIEKU**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

alogliptín/metformín hydrochlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 12,5 mg alogliptínu (ako benzoát) a 850 mg metformínu (ako hydrochlorid).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

10 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet
20 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
112 filmom obalených tabliet
120 filmom obalených tabliet
180 filmom obalených tabliet
196 filmom obalených tabliet
200 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC

SN

NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**STREDOVÁ ŠKATUEKA (BEZ BLUE BOXU)
LEN VIACNÁSOBNÉ BALENIA (2X98 TABLIET)**

1. NÁZOV LIEKU

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

alogliptín/metformín hydrochlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 12,5 mg alogliptínu (ako benzoát) a 850 mg metformínu (ako hydrochlorid).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

98 filmom obalených tabliet

Zložky viacnásobného balenia nesmú byť predávané samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/843/025 2x98 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**VONKAJŠÍ ŠTÍTOK (S BLUE BOXOM)
LEN VIAC NÁSOBNÉBALENIE (2X98 TABLIET)**

1. NÁZOV LIEKU

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

alogliptín/metformín hydrochlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 12,5 mg alogliptínu (ako benzoát) a 850 mg metformínu (ako hydrochlorid)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Viacnásobné balenie: 196 (2 balenia po 98) filmom obalených tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu deťí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/843/025 196 (2x98) filmom obalených tabliet (viacnásobné balenie)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Vipdomet 12,5 mg/850 mg tablety

alogliptín/metformín hydrochlorid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA (S BLUE BOXOM)
(OKREM VIACNÁSOBNÉHO BALENIA)****1. NÁZOV LIEKU**

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

alogliptín/metformín hydrochlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 12,5 mg alogliptínu (ako benzoát) a 1 000 mg metformín hydrochloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

10 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet
20 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
112 filmom obalených tabliet
120 filmom obalených tabliet
180 filmom obalených tabliet
196 filmom obalených tabliet
200 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME**

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC

SN

NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**STREDNÁ ŠKATUĽKA (BEZ BLUE BOXU)
LEN VIACNÁSOBNÉ BALENIA (2X98 TABLIET)**

1. NÁZOV LIEKU

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

alogliptín/metformín hydrochlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 12,5 mg alogliptínu (ako benzoát) a 1 000 mg metformín hydrochloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

98 filmom obalených tabliet

Zložky viacnásobného balenia nesmú byť predávané samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/843/026 2x98 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**VONKAJŠÍ ŠTÍTOK (S BLUE BOXOM)
LEN VIACNÁSOBNÉ BALENIA (2X98 TABLIET)**

1. NÁZOV LIEKU

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety

alogliptín/metformín hydrochlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 12,5 mg alogliptínu (ako benzoát) a 1 000 mg metformín hydrochloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Viacnásobné balenie: 196 (2 balenia po 98) filmom obalených tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu deťí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/843/026 196 (2x98) filmom obalených tabliet (viacnásobné balenie)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg tablety

alogliptín/metformín hydrochlorid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety alogliptín/metformín hydrochlorid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Vipdomet a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Vipdomet
3. Ako užívať Vipdomet
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Vipdomet
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Vipdomet a na čo sa používa

Čo je Vipdomet

Vipdomet obsahuje v jednej tablete dve rôzne liečivá s názvom alogliptín a metformín:

- alogliptín patrí do skupiny liečiv nazývaných inhibítory DPP-4 (inhibítory dipeptidylpeptidázy-4). Účinkom alogliptínu je zvýšenie hladiny inzulínu v tele po jedle a zníženie množstva cukru v tele.
- metformín patrí do skupiny liečiv nazývaných biguanidy, ktoré tiež pomáhajú znižovať hladinu cukru v krvi znížením množstva cukru produkovaného v pečeni a zefektívnením účinku inzulínu.

Obe tieto skupiny liečiv sú „perorálne antidiabetiká“.

Na čo sa Vipdomet používa

Vipdomet sa používa na znižovanie hladiny cukru v krvi u dospelých pacientov s diabetom 2. typu. Diabetes 2. typu sa tiež nazýva diabetes mellitus nezávislý od inzulínu alebo NIDDM.

Vipdomet sa užíva vtedy, keď hladinu cukru vo vašej krvi nie je možné adekvátne kontrolovať diétou, cvičením a inými antidiabetikami, ako je napr. samotný metformín, samotný inzulín alebo súbežne užívaný metformín a pioglitazón.

Ak už užívate alogliptín aj metformín ako samostatné tablety, Vipdomet ich môže nahradiť v jednej tablete.

Je dôležité, aby ste naďalej dodržiavali pokyny týkajúce sa diéty a cvičenia, ktoré vám dal váš lekár alebo zdravotná sestra.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Vipdomet

Neužívajte Vipdomet

- ak ste alergický na alogliptín, metformín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste mali v minulosti vážnu alergickú reakciu na akýkoľvek podobný liek, ktorý ste užívali na reguláciu cukru v krvi. Medzi symptómy vážnej alergickej reakcie patrí: výsyp, vystúpené červené škvrny (žihľavka), opuch tváre, pier, jazyka či krku, ktorý by mohol spôsobiť ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním. Medzi ďalšie príznaky môže patriť všeobecné svrbenie a pocity tepla, ktoré obzvlášť zasahujú pokožku hlavy, ústnu dutinu, hrdlo, dlane alebo chodidlá (Stevensov-Johnsonov syndróm),
- ak máte závažne zníženú funkciu obličiek,
- ak máte nekontrolovanú cukrovku, napríklad so závažnou hyperglykémiou (vysoká hladina glukózy v krvi), nevoľnosťou, vracaním, hnačkou, rýchlym úbytkom telesnej hmotnosti, laktátovou acidózou (pozri „Riziko laktátovej acidózy“ nižšie) alebo ketoacidózou. Ketoacidóza je stav, pri ktorom sa látky nazývané „ketolátky“ hromadia v krvi a môžu viesť k diabetickej prekóme. Príznaky zahŕňajú bolesť žalúdka, rýchle a hlboké dýchanie, ospalosť alebo nezvyčajný sladký zápach dychu,
- ak máte závažnú infekciu alebo ste vážne dehydratovaný (stratili ste veľké množstvo vody z tela),
- ak ste nedávno mali infarkt alebo závažné obehové zlyhanie vrátane šoku,
- ak máte ťažké problémy s dýchaním,
- ak máte ochorenie pečene,
- ak nadmerne požívate alkohol (buď každý deň, alebo vo veľkých množstvách z času na čas).

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete užívať Vipdomet, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte diabetes 1. typu (vaše telo neprodukuje inzulín),
- ak užívate Vipdomet s inzulínom alebo tiazolidindiónom. Váš lekár vám možno zníži vašu dávku inzulínu alebo tiazolidindiónu, keď ho užívate spolu s Vipdometom, aby zabránil príliš nízkej hladine cukru v krvi (hypoglykémii),
- ak užívate akékoľvek iné antidiabetikum obsahujúce sulfonylureu, nezačínajte s užívaním Vipdometu,
- ak máte alebo ste v minulosti mali ochorenie pankreasu,
- v prípade príznakov naznačujúcich poškodenie pečene počas liečby Vipdometom.

Ak sa u vás vyskytne tvorba pľuzgierov na koži, kontaktujte svojho lekára, pretože to môže byť prejavom ochorenia nazývaného bulózný pemfigoid. Lekár vám môže nariadiť, aby ste ukončili liečbu alogliptínom.

Riziko laktátovej acidózy

Vipdomet môže spôsobiť veľmi zriedkavý, ale veľmi závažný vedľajší účinok nazývaný laktátová acidóza, najmä, ak vaše obličky nepracujú správne. Riziko vzniku laktátovej acidózy je zvýšené aj pri nekontrolovanej cukrovke, závažných infekciách, dlhotrvajúcim hladovaním alebo požívaním alkoholu, pri dehydratácii (pozri ďalšie informácie nižšie), pri problémoch s pečeňou a akýchkoľvek stavoch, pri ktorých má niektorá časť tela znížený prísun kyslíka (ako napríklad akútne závažné srdcové ochorenie). Ak sa na vás vzťahuje niektoré z vyššie uvedeného, kontaktujte svojho lekára, aby vám dal ďalšie pokyny.

Krátkodobo prestaňte užívať Vipdomet, ak trpíte stavom, ktorý môže byť spojený s dehydratáciou (výrazná strata telesných tekutín), ako napríklad silné vracanie, hnačka, horúčka, vystavenie sa teplu alebo ak pijete menej tekutín ako obvykle. Kontaktujte lekára, aby vám dal ďalšie pokyny.

Okamžite prestaňte užívať Vipdomet a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu, ak spozorujete niektoré príznaky laktátovej acidózy, pretože tento stav môže spôsobiť kómu.

Laktátová acidóza je vážny zdravotný stav a musí sa liečiť v nemocnici. Ak máte podozrenie na laktátovú acidózu, vyhľadajte lekársku pomoc u lekára alebo v nemocnici.

Príznaky laktátovej acidózy zahŕňajú:

- vracanie,
- bolesť žalúdka (bolesť brucha),
- svalové kŕče,
- celkový pocit nepohodlia so silnou únavou,
- ťažkosti s dýchaním,
- znížená telesná teplota a srdcový pulz.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ktorý vám poskytne ďalšie pokyny, ak:

- viete, že máte geneticky dedičné ochorenie negatívne ovplyvňujúce mitochondrie (zložky v bunkách produkujúce energiu) ako sú syndróm MELAS (mitochondriálna encefalopatia, myopatia, laktátová acidóza a stroke-like epizódy) alebo maternálne dedičný diabetes a hluchotu MIDD),
- sa u vás po začatí liečby metformínom vyskytnú niektoré z nasledujúcich príznakov: záchvat, znížené poznávacie schopnosti, ťažkosti s pohyblivosťou, príznaky naznačujúce poškodenie nervov (napr. bolesť alebo necitlivosť), migréna a hluchota.

Ak potrebujete podstúpiť veľký chirurgický zákrok, v čase zákroku a určitý čas po zákroku musíte prestať užívať Vipdomet. Váš lekár rozhodne, kedy musíte prerušiť a kedy opäť začať liečbu s Vipdometom.

Počas liečby liekom Vipdomet váš lekár skontroluje funkciu vašich obličiek minimálne raz ročne alebo častejšie, ak ste staršia osoba a/alebo ak sa vaša funkcia obličiek zhoršuje.

Deti a dospievajúci

Vipdomet sa neodporúča pre deti a dospievajúcich mladších ako 18 rokov z dôvodu nedostatku údajov u týchto pacientov.

Iné lieky a Vipdomet

Ak je potrebné do vášho krvného obehu vstreknúť kontrastnú látku, ktorá obsahuje jód, napríklad pri vykonaní röntgenového vyšetrenia alebo pri snímaní, musíte prestať užívať Vipdomet pred alebo v čase podania injekcie. Váš lekár rozhodne, kedy musíte prerušiť a kedy opäť začať liečbu s Vipdometom.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Môže byť potrebné, aby vám častejšie vyšetřili hladinu glukózy v krvi a funkciu obličiek alebo váš lekár bude musieť upraviť dávku Vipdometu. Je obzvlášť dôležité, aby ste oznámili nasledovné:

- hydrokortizón a prednizolón (kortikosteroidy), ktoré sa používajú na liečbu ochorení sprevádzaných zápalom, ako astma a artritída,
- cimetidín, ktorý sa používa na liečbu žalúdočných ťažkostí,
- bronchodilátory (beta-2 agonisty), ktoré sa používajú na liečbu astmy,
- lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču (diuretiká),
- lieky na liečbu bolesti a zápalov (NSAID – nesteroidové protizápalové lieky a inhibítory COX-2, ako napríklad ibuprofén a celekoxib),
- niektoré lieky na liečbu vysokého krvného tlaku (inhibítory ACE a antagonisty receptora angiotenzínu II),
- lieky obsahujúce alkohol.

Vipdomet a alkohol

Vyhňte sa nadmernej konzumácii alkoholu, ak užívate Vipdomet, pretože to môže zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ak ste tehotná, nesmiete užívať Vipdomet.

Vipdomet sa neodporúča počas dojčenia, pretože metformín sa vylučuje do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie sú známe účinky Vipdometu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Užívanie Vipdometu v kombinácii s liečivami s názvom „pioglitazón“ alebo „inzulín“ môže spôsobiť nízke hladiny cukru v krvi (hypoglykémia), čo môže mať negatívny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

3. Ako užívať Vipdomet

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár vám oznámi presné množstvo Vipdometu, ktoré potrebujete užívať. Množstvo Vipdometu sa bude líšiť v závislosti od vášho stavu a aktuálne užívaných dávok samotného metformínu, metformínu v kombinácii s pioglitazónom, inzulínu a/alebo samostatných tabliet alogliptínu a metformínu.

Odporúčaná dávka je jedna tableta dvakrát denne. Ak máte zníženú funkciu obličiek, váš lekár vám môže predpísať nižšiu dávku, ktorú bude možno potrebné podávať ako rôzne tablety alogliptínu a metformínu.

Tabletu (tablety) treba prehltnúť celú (celé) a zapíť vodou. Tento liek užívajte s jedlom, aby ste znížili riziko žalúdočných problémov.

Ak užijete viac Vipdometu, ako máte

Ak užijete viac tabliet ako máte, alebo ak niekto iný alebo dieťa užije váš liek, okamžite kontaktujte alebo navštívte najbližšiu pohotovosť. Vezmite so sebou túto písomnú informáciu alebo niekoľko tabliet, aby váš lekár presne vedel, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Vipdomet

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si spomeniete. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Vipdomet

Vipdomet neprestaňte užívať bez toho, aby ste sa predtým poradili so svojim lekárom. Keď prestanete užívať Vipdomet, hladina cukru vo vašej krvi sa môže zvýšiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z príznakov nasledujúcich **závažných nežiaducich účinkov**, **PRESTAŇTE užívať Vipdomet a okamžite kontaktujte lekára alebo najbližšiu nemocnicu:**

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 10 000 ľudí):

- **Laktátová acidóza** (nahromadenie kyseliny mliečnej v krvi) je veľmi závažným nežiaducim účinkom, ktorý môže spôsobiť kómu. Príznaky nájdete v časti “Upozornenia a opatrenia”.

Neznáme (frekvenciu nie je možné určiť z dostupných údajov):

- **Alergická reakcia.** Medzi príznaky môžu patriť: výsyp, žihľavka, problémy s prehĺtaním alebo dýchaním, opuch pier, tváre, hrdla alebo jazyka a pocity mdloby.
- **Závažná alergická reakcia:** kožné lézie alebo škvrny na koži, ktoré môžu prerásť do vredu obklopeného svetlými alebo červenými kruhmi, pľuzgiere a /alebo odlupovanie kože, prípadne výskyt príznakov ako je svrbenie, horúčka, celkový pocit choroby, bolesť kĺbov, problémy s videním, pálenie, bolesť alebo svrbenie očí a vriedky v ústach. (Stevensov-Johnsonov syndróm a multiformný erytém).
- **Intenzívna a pretrvávajúca bolesť** v brušnej oblasti (v oblasti žalúdka), ktorá môže vystreľovať do chrbta, ako aj nevoľnosť a vracanie, keďže môže ísť o príznak zápalu pankreasu (pankreatitídy).

Na svojho lekára sa obráťte aj vtedy, keď spozorujete nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihovať až viac ako 1 z 10 ľudí):

- Bolesť žalúdka
- Hnačka
- Strata chuti do jedla
- Pocity nevoľnosti
- Nevoľnosť.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí):

- **Príznaky nízkej hladiny cukru v krvi** (hypoglykémia) sa môžu vyskytnúť, keď sa Vipdomet užíva v kombinácii s inzulínom alebo sulfonylureami (napr. glipizidom, tolbutamidom, glibenklamidom). **Medzi symptómy môže patriť:** triaška, potenie, úzkosť, rozmazané videnie, pálivý pocit na perách, bledosť, zmeny nálady alebo pocit zmätenia. Hladina cukru vo vašej krvi môže klesnúť pod normálnu úroveň, je ju však možné opäť zvýšiť prijatím cukru. Odporúča sa, aby ste so sebou nosili zopár kociek cukru, sladkosti, sušienky alebo sladkú ovocnú šťavu.
- Príznaky podobné nádche, ako napr. škriabanie v hrdle, zapchatý nos, pocity únavy, horúčka, zimnica, suchý kašeľ
- Výsyp
- Svrbenie pokožky so žihľavkou alebo bez nej
- Bolesť hlavy
- Poruchy trávenia, pálenie záhy
- Vracanie a/alebo hnačka
- Kovová chuť v ústach
- Znížená alebo nízka hladina vitamínu B₁₂ v krvi (príznaky môžu zahŕňať extrémnu únavu, bolestivý a červený jazyk (glositída), mravčenie (parestézia), bledú alebo žltú kožu). Váš lekár môže urobiť určité testy na zistenie príčiny vašich príznakov, pretože niektoré z týchto príznakov môžu byť spôsobené aj cukrovkou alebo inými nesúvisiacimi zdravotnými problémami.

Veľmi zriedkavé:

- Problémy s pečeňou (hepatitída alebo neobvyklé výsledky pečeňových testov)
- Erytém (sčervenanie pokožky).

Neznáme:

- Problémy s pečeňou, ako napr. nevoľnosť alebo vracanie, bolesť žalúdka, nezvyčajná alebo nevysvetliteľná únava, strata chuti do jedla, tmavý moč alebo zažltnutie pokožky či očných bielok.
- Zápal spojivového tkaniva v obličkách (intersticiálna nefritída).
- Tvorba pľuzgierov na koži (bulózný pemfigoid).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie

účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Vipdomet

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou ani domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Vipdomet obsahuje

- **Liečivá** sú alogliptín a metformín hydrochlorid.

Každá filmom obalená tableta 12,5 mg/850 mg obsahuje alogliptín benzoát zodpovedajúci 12,5 mg alogliptínu a 850 mg metformín hydrochloridu.

Každá filmom obalená tableta 12,5 mg/1 000 mg obsahuje alogliptín benzoát zodpovedajúci 12,5 mg alogliptínu a 1 000 mg metformín hydrochloridu.

- **Ďalšie zložky** sú: manitol, mikrokryštalická celulóza, povidón K30, krospovidón Typ A, magnéziumstearát, hypromelóza, mastenec, oxid titaničitý (E171) a žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Vipdomet a obsah balenia

- Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmom obalené tablety (tablety) sú svetložlté, podlhovasté (približne 21,0 mm dlhé a 10,1 mm široké), bikonvexné, filmom obalené tablety s označením „12.5/850“ vyrazeným na jednej strane a označením „322M“ vyrazeným na druhej strane.
- Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg filmom obalené tablety (tablety) sú bleďožlté, podlhovasté (približne 22,3 mm dlhé a 10,7 mm široké), bikonvexné, filmom obalené tablety s označením „12.5/1000“ vyrazeným na jednej strane a označením „322M“ vyrazeným na druhej strane.

Vipdomet je dostupný v blistrových baleniach obsahujúcich 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 tabliet a vo viacnásobných baleniach pozostávajúcich z 2 balení, z ktorých každé obsahuje 98 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.