

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje alogliptinijev benzoat v količini, ki ustreza 12,5 mg alogliptina, in 850 mg metforminijevega klorida.

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje alogliptinijev benzoat v količini, ki ustreza 12,5 mg alogliptina, in 1.000 mg metforminijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rumene, podolgovate (približno 21,0 mm dolge in 10,1 mm široke), bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "12.5/850" na eni in "322M" na drugi strani.

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

Bledo rumene, podolgovate (približno 22,3 mm dolge in 10,7 mm široke), bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "12.5/1000" na eni in "322M" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vipdomet je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov, starih 18 let in starejših, s sladkorno boleznijo tipa 2:

- kot dodatek k dieti in telesni vadbi za izboljšanje urejenosti glikemije pri odraslih bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo pri zdravljenju samo z metforminom v največjem odmerku, ki ga prenašajo, in pri bolnikih, ki se že zdravijo s kombinacijo alogliptina in metformina.
- v kombinaciji s pioglitazonom (tj. tretirno kombinirano zdravljenje) kot dodatek k dieti in telesni vadbi pri odraslih bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo pri zdravljenju z metforminom v največjem odmerku, ki ga prenašajo, in s pioglitazonom.
- v kombinaciji z insulinom (tj. tretirno kombinirano zdravljenje) kot dodatek k dieti in telesni vadbi za izboljšanje urejenosti glikemije pri bolnikih, pri katerih s stabilnim odmerkom insulina in samim metforminom urejenost glikemije ni zadostna.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Za različne režime odmerjanja je zdravilo Vipdomet na voljo v različnih jakostih, in sicer v obliki 12,5 mg/850 mg in 12,5 mg/1.000 mg filmsko obloženih tablet.

Odrasli (stari 18 let in starejši) z normalnim delovanjem ledvic (ocenjena stopnja glomerulne filtracije (GFR - glomerular filtration rate) ≥ 90 ml/min)

Odmerek je treba določiti pri vsakem bolniku posebej na osnovi bolnikovega trenutnega režima zdravljenja.

Pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo pri zdravljenju samo z metforminijevim kloridom v največjem odmerku, ki ga prenašajo, je priporočeni odmerek ena tableta 12,5 mg/850 mg ali 12,5 mg/1.000 mg dvakrat na dan, kar ustreza 25 mg alogliptina in 1.700 ali 2.000 mg metforminijevega klorida na dan, odvisno od odmerka metforminijevega klorida, ki ga bolnik že jemlje.

Pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo pri kombiniranem zdravljenju z metforminom v največjem odmerku, ki ga prenašajo, in s pioglitazonom, je odmerek pioglitazona treba ohraniti, zdravljenje z zdravilom Vipdomet pa uvesti sočasno. Odmerek alogliptina mora biti 12,5 mg dvakrat na dan (skupni dnevni odmerek 25 mg), odmerek metforminijevega klorida pa enak tistemu, ki ga bolnik že jemlje (850 mg ali 1.000 mg dvakrat na dan).

Če se alogliptin uporablja v kombinaciji z metforminom in s tiazolidindionom je potrebna previdnost, saj so pri tem tretirnem zdravljenju poročali o večjem tveganju za pojav hipoglikemije (glejte poglavje 4.4). V primeru pojava hipoglikemije je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka tiazolidindiona ali metformina.

Pri bolnikih, ki prehajajo z ločenih tablet alogliptina in metformina (kombinirano zdravljenje ali del tretirnega zdravljenja z insulinom), je treba tako odmerek alogliptina kot odmerek metformina določiti na osnovi skupnega dnevnega odmerka, ki ga bolnik že jemlje. Posamezni odmerek alogliptina je treba prepoloviti, saj ga bo bolnik jemal dvakrat na dan, odmerjanje metformina pa mora ostati nespremenjeno.

Pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo pri dvojnem kombiniranem zdravljenju z insulinom in metforminom v največjem odmerku, ki ga prenašajo, je treba z odmerkom zdravila Vipdomet zagotoviti alogliptin v odmerku 12,5 mg dvakrat na dan (skupni dnevni odmerek 25 mg) in metformin v enakem odmerku, ki ga bolnik že jemlje.

Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka insulina, da se zmanjša tveganje za hipoglikemijo.

Največji dnevni odmerek

Največjega priporočenega dnevnega odmerka 25 mg alogliptina se ne sme preseči.

Posebne populacije

Starostniki (bolniki, stari 65 let ali starejši)

Odmerka glede na starost ni treba prilagajati, vendar pa je pri bolnikih z višjo starostjo treba alogliptin odmerjati previdno, saj pri tej populaciji bolnikov obstaja tveganje za oslABLJENO delovanje ledvic.

Okvara ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo metformin, nato pa vsaj enkrat letno. Pri bolnikih s povečanim tveganjem dodatnega napredovanja okvare ledvic in pri starejših je treba delovanje ledvic oceniti pogosteje, na primer vsake 3 do 6 mesecev.

Najbolje je, da se največji dnevni odmerek metformina razdeli v 2 do 3 dnevne odmerke. Pri bolnikih z GFR <60 ml/min je treba pred uvedbo metformina pregledati dejavnike, ki lahko povečajo tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).

Če ni na voljo ustrezna jakost zdravila Vipdomet, je treba namesto fiksne kombinacije uporabiti posamične monokomponente.

GFR ml/min	Metformin	Alogliptin*
60 do 89	Največji dnevni odmerek je 3.000 mg. Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka.	Brez prilagajanja odmerka Največji dnevni odmerek je 25 mg.
45 do 59	Največji dnevni odmerek je 2.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	Največji dnevni odmerek je 12,5 mg.
30 do 44	Največji dnevni odmerek je 1.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	Največji dnevni odmerek je 12,5 mg.
<30	Metformin je kontraindiciran.	Največji dnevni odmerek je 6,25 mg.

*Prilagoditve odmerka alogliptina temeljijo na farmakokinetičnih študijah, kjer so delovanje ledvic ocenili z očistkom kreatinina (CrCl - *creatinine clearance*), izračunem po Cockcroft-Gaultovi enačbi.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter se zdravila Vipdomet ne sme uporabljati (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Vipdomet pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Vipdomet je treba zaradi farmakokinetike metformina jemati dvakrat na dan. Treba ga je jemati ob obrokih, da se zmanjšajo neželeni učinki metformina na prebavila. Tablete je treba pogoltniti cele skupaj z vodo.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek zdravila, ga mora vzeti takoj, ko se spomni. Bolnik ne sme istočasno vzeti dvojnega odmerka. V takšnem primeru mora pozabljeni odmerek izpustiti.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali anamneza hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, anafilaktičnim šokom in angioedemom po uporabi katerega koli zaviralca dipeptidil-peptidaze (DPP-4 - *dipeptidyl-peptidase*) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
- Vse vrste akutne metabolične acidoze (kot sta laktacidoza, diabetična ketoacidoza).
- Diabetična predkoma.
- Huda ledvična odpoved (GFR <30 ml/min).
- Akutna stanja, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, kot so:
 - dehidracija,
 - huda okužba,
 - šok.
- Akutna ali kronična bolezen, ki lahko povzroči hipoksijo tkiv (glejte poglavje 4.4), kot je:
 - srčna ali respiratorna odpoved,
 - nedavni miokardni infarkt,

- šok.
- Okvara jeter (glejte poglavje 4.4).
- Akutna zastrupitev z alkoholom, alkoholizem (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravila Vipdomet se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1. Pri bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje z insulinom, zdravilo Vipdomet ne more nadomestiti insulina.

Laktacidoza

Laktacidoza, zelo redek a resen presnovni zaplet, se najpogosteje pojavi ob akutnem poslabšanju delovanja ledvic, ob kardiorespiratorni bolezni ali sepsi. Pri akutnem poslabšanju delovanja ledvic se začne metformin kopičiti, kar poveča tveganje za laktacidozo.

V primeru dehidracije (huda driska ali bruhanje, zvišana telesna temperatura ali zmanjšan vnos tekočine) je treba jemanje Vipdomet začasno prekiniti; priporoča se posvet z zdravstvenim delavcem.

Zdravila, ki lahko akutno okvarijo delovanje ledvic (kot so antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID - *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*)), je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z metforminom, uvesti previdno. Drugi dejavniki tveganja za laktacidozo so pretirano uživanje alkohola, jetrna insuficienca, neustrezno nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno postenje in vsa stanja, povezana s hipoksijo, ter sočasna uporaba zdravil, ki lahko povzročijo laktacidozo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolnike in/ali negovalce je treba opozoriti na tveganje laktacidoze. Za laktacidozo so značilni acidozna dispneja, bolečina v trebuhu, mišični krči, astenija in hipotermija, ki ji sledi koma. Ob sumu na simptome mora bolnik prenehati z jemanjem Vipdomet in takoj poiskati zdravniško pomoč. Diagnostični laboratorijski izvidi so zmanjšan pH krvi (<7,35), zvišane ravni laktata v plazmi (>5 mmol/l) in povečana anionska vrzel ter razmerje laktat/piruvat.

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje laktacidoze. Vipdomet je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno, glejte poglavji 4.2 in 4.5.

Delovanje ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja, nato pa v rednih presledkih, glejte poglavje 4.2. Metformin je kontraindiciran pri bolnikih z GFR<30 ml/min in ga je treba začasno ukiniti, če se pojavijo stanja, ki spremenijo delovanje ledvic, glejte poglavje 4.3.

Pri starejših bolnikih je zmanjšano delovanje ledvic pogosto in asimptomatsko. V primerih, ko lahko pride do oslabljenega delovanja ledvic, na primer po uvedbi zdravljenja z antihipertenzivi, diuretiki ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID), je potrebna posebna previdnost.

Kirurški poseg

Ker zdravilo Vipdomet vsebuje metformin, je treba jemanje le-tega prekiniti v času operativnega posega pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo. Zdravljenje se sme ponovno uvesti najmanj

48 ur po kirurškem posegu ali začetku peroralnega prehranjevanja, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (ocena po Child-Pugh-u >9) uporabe alogliptina niso raziskovali, zato njegova uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Uporaba z drugimi antihiperглиkemiki in hipoglikemija

Znano je, da lahko insulin povzroči hipoglikemijo. Zaradi zmanjšanja tveganja za pojav hipoglikemije bo tako morda treba razmisliti o zmanjšanju odmerka insulina, če se ta uporablja v kombinaciji z zdravilom Vipdomet (glejte poglavje 4.2).

Pri kombiniranem zdravljenju s pioglitazonom obstaja večje tveganje za pojav hipoglikemije. Zaradi zmanjšanja tveganja za pojav hipoglikemije bo tako morda treba razmisliti o zmanjšanju odmerka pioglitazona, če se zdravilo uporablja v kombinaciji z zdravilom Vipdomet (glejte poglavje 4.2).

Neraziskane kombinacije

Zdravila Vipdomet se ne sme uporabljati v kombinaciji s sulfonilsečnino, saj varnost in učinkovitost te kombinacije nista bili popolnoma dokazani.

Sprememba kliničnega statusa pri bolnikih s predhodno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2

Ker zdravilo Vipdomet vsebuje metformin, je treba pri vsakem bolniku s sladkorno boleznijo tipa 2, ki je bil predhodno z uporabo zdravila Vipdomet dobro nadzorovan, nato pa so se pojavili nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav ali klinične bolezni (še posebej nejasne ali slabo opredeljene bolezni), nemudoma ugotoviti, če ima ketoacidozo ali laktacidozo. Pregled mora vključevati kontrolo elektrolitov in ketonov v serumu, glukoze v krvi in, če je indicirano, pH vrednost krvi ter raven laktata, piruvata in metformina. Če se pojavi acidoza v kateri koli obliki, je treba zdravljenje z zdravilom Vipdomet takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Preobčutljivostne reakcije

Pri uporabi zaviralcev DPP-4 so poročali o pojavu preobčutljivostnih reakcij, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, angioedemom in ekfoliativnimi kožnimi boleznimi, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in multiformnim eritemom. V obdobju trženja so bila spontana poročila o takšnih reakcijah pridobljena tudi za alogliptin. V kliničnih študijah z alogliptinom je bila pojavnost anafilaktičnih reakcij majhna.

Akutni pankreatitis

Uporaba zaviralcev DPP-4 je povezana s tveganjem za razvoj akutnega pankreatitisa. V združeni analizi podatkov iz 13 študij je celotni delež poročil o pankreatitisu pri bolnikih, ki so prejeli 25 mg alogliptina, 12,5 mg alogliptina, aktivno kontrolo ali placebo znašal 2, 1, 1 oziroma 0 dogodkov na 1.000 bolnikov-let ("patient years"). V študiji kardiovaskularnih izidov je delež poročil o pankreatitisu pri bolnikih, ki so se zdravili z alogliptinom, znašal 3, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 2 dogodka na 1.000 bolnikov-let. V obdobju trženja so bila pridobljena spontana poročila o pojavu akutnega pankreatitisa. Bolnike je treba seznaniti z značilnim simptomom akutnega pankreatitisa, to je trdovratno in hudo bolečino v trebuhu, ki lahko izžareva v hrbet. V primeru suma na pankreatitis je treba zdravljenje z zdravilom Vipdomet prekiniti. Če je akutno vnetje trebušne slinavke potrjeno, se zdravljenja z zdravilom Vipdomet ne sme več uvesti. Pri bolnikih z anamnezo pankreatitisa je potrebna previdnost.

Učinki na jetra

V obdobju trženja so poročali o okvari delovanja jeter, vključno z odpovedjo jeter. Vzročne povezave niso dokazali. Bolnike je treba skrbno nadzirati glede možne okvare jeter. Pri bolnikih s simptomi, ki kažejo na morebitno okvaro jeter, je treba nemudoma izvesti preiskave delovanja jeter. Če rezultati preiskav kažejo na nepravilnosti, drugi vzroki pa niso bili ugotovljeni, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z alogliptinom.

Bulozni pemfigoid

V obdobju po trženju so pri bolnikih, ki so jemali zaviralce DPP-4, vključno z alogliptinom, poročali o buloznem pemfigoidu. Če obstaja sum na bulozni pemfigoid, je treba zdravljenje z alogliptinom prekiniti.

Pomanjkanje vitamina B₁₂

Metformin lahko zniža koncentracijo vitamina B₁₂ v serumu. Tveganje za nizko koncentracijo vitamina B₁₂ se povečuje z večanjem odmerka metformina, trajanjem zdravljenja in/ali pri bolnikih z dejavniki tveganja, za katere je znano, da povzročajo pomanjkanje vitamina B₁₂. Če obstaja sum na pomanjkanje vitamina B₁₂ (na primer pri anemiji ali nevropatiji), je treba spremljati koncentracijo vitamina B₁₂ v serumu. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za pomanjkanje vitamina B₁₂ bo morda potrebno redno spremljanje vitamina B₁₂. Zdravljenje z metforminom je treba nadaljevati, dokler ga bolnik prenaša in ni kontraindicirano, ter uvesti ustrezno korektivno zdravljenje za pomanjkanje vitamina B₁₂ v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasni 6-dnevni uporabi alogliptina v odmerku 100 mg enkrat na dan in metforminijevega klorida v odmerku 1.000 mg dvakrat na dan pri zdravih osebah niso opazili klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko alogliptina ali metformina.

Specifičnih študij farmakokinetičnih interakcij z zdravilom Vipdomet niso izvedli. V nadaljevanju so navedene interakcije, ki so bile opažene pri posameznih učinkovinah zdravila Vipdomet (alogliptin/metformin), kot so navedena v njihovih povzetkih glavnih značilnosti zdravila.

Medsebojno delovanje z metforminom

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Alkohol

Zastrupitev z alkoholom je povezana s povečanim tveganjem za laktacidozo, zlasti ob postenju, podhranjenosti ali okvari jeter.

Jodirana kontrastna sredstva

Vipdomet je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno, glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Kationska zdravila

Kationska zdravila, ki se izločajo z ledvično tubulno sekrecijo (npr. cimetidin), lahko vstopijo v interakcije z metforminom zaradi kompeticije za skupne tubulne transportne sisteme v ledvicah. Študija, ki so jo izvedli pri sedmih zdravih prostovoljcih, je pokazala, da uporaba cimetidina (400 mg dvakrat na dan), poveča sistemsko izpostavljenost metforminu (področje pod krivuljo, AUC - *area under the curve*) za 50 %, vrednost C_{max} pa za 81 %. Pri sočasni uporabi kationskih zdravil, ki se izločajo z ledvično tubulno sekrecijo, je zato treba skrbno nadzirati urejenost glikemije in razmisliti o prilagoditvi odmerka znotraj priporočenega odmerjanja in spremembah zdravljenja sladkorne bolezni.

Kombinacije, ki jih je treba uporabljati previdno

Nekatera zdravila lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kar lahko poveča tveganje za laktacidozo, npr. NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze (COX - *cyclo-oxygenase*)

II, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE - *angiotensin-converting enzyme*), antagonisti receptorjev angiotenzina II in diuretiki, zlasti diuretiki Henlejeve zanke. Ob uvedbi ali uporabi teh zdravil v kombinaciji z metforminom je potrebno skrbno spremljanje delovanja ledvic.

Zdravila z intrinzično hiperglikemično aktivnostjo

Glukokortikoidi (uporabljeni sistemsko ali lokalno), agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 in diuretiki (glejte tudi poglavje 4.4) imajo intrinzično hiperglikemično aktivnost. Bolnika je treba s tem seznaniti, spremljanje vrednosti glukoze v krvi pa mora biti pogostejše, še posebej na začetku zdravljenja s tovrstnimi zdravili. Med zdravljenjem in po prekinitvi zdravljenja z drugim zdravilom bo odmerek zdravila Vipdomet morda treba prilagoditi.

Zaviralci ACE

Zaviralci ACE lahko zmanjšajo koncentracijo glukoze v krvi. Med zdravljenjem in po prekinitvi zdravljenja z drugim zdravilom bo odmerek zdravila Vipdomet morda treba prilagoditi.

Učinki drugih zdravil na alogliptin

Alogliptin se primarno izloča z urinom v nespremenjeni obliki, presnova z encimskim sistemom citokroma (CYP - *cytochrome*) P450 pa je zanemarljiva (glejte poglavje 5.2). Medsebojno delovanje z zaviralci CYP tako ni pričakovano in tudi ni bilo ugotovljeno.

Rezultati kliničnih študij medsebojnega delovanja kažejo tudi, da gemfibrozil (zaviralec CYP2C8/9), flukonazol (zaviralec CYP2C9), ketokonazol (zaviralec CYP3A4), ciklosporin (zaviralec p-glikoproteina), vogliboza (zaviralec glukozidaze alfa), digoksin, metformin, cimetidin, pioglitazon ali atorvastatin nimajo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko alogliptina.

Učinki alogliptina na druga zdravila

Študije *in vitro* kažejo, da alogliptin v koncentracijah, doseženih s priporočenim odmerkom 25 mg alogliptina, ne zavira in ne inducira izooblik CYP 450 (glejte poglavje 5.2). Medsebojno delovanje s substrati za izooblike CYP 450 tako ni pričakovano in tudi ni bilo ugotovljeno. V študijah *in vitro* je bilo ugotovljeno, da alogliptin ni niti substrat niti zaviralec ključnih prenašalcev, povezanih z odlaganjem učinkovine v ledvicah: organskega anionskega prenašalca-1, organskega anionskega prenašalca-3 ali organskega kationskega prenašalca-2 (OCT2; "*organic cationic transporter-2*"). Klinični podatki tudi ne kažejo na medsebojno delovanje z zaviralci ali s substrati za p-glikoprotein.

V kliničnih študijah alogliptin ni imel klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko kofeina, (R)-varfarina, pioglitazona, gliburida, tolbutamida, (S)-varfarina, dekstrometorfana, atorvastatina, midazolama, peroralnega kontraceptiva (noretindron in etinilestradiol), digoksina, feksofenadina, metformina ali cimetidina, s čimer je bila *in vivo* dokazana majhna nagnjenost k medsebojnemu delovanju s substrati za CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glikoprotein in OCT2.

Pri zdravih osebah alogliptin pri sočasni uporabi z varfarinom ni vplival na protrombinski čas ali internacionalno normalizirano razmerje (INR).

Kombinacije alogliptina z drugimi antidiabetiki

Rezultati študij z metforminom, s pioglitazonom (tiazolidindion), z voglibozo (zaviralec glukozidaze alfa) in gliburidom (sulfonilsečnina) ne kažejo klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Vipdomet pri nosečnicah ni. Študije pri brejih podganah, ki so prejemale kombinacijo alogliptina in metformina, so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte

poglavje 5.3) pri izpostavljenosti, ki je bila približno 5-20-krat večja od izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku.

Zdravila Vipdomet se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Tveganja, povezana z alogliptinom

Podatkov o uporabi alogliptina pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Tveganja, povezana z metforminom

Maloštevilni podatki o uporabi metformina pri nosečnicah ne kažejo na večje tveganje za prirojene anomalije. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja pri klinično pomembnih odmerkih (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Študije s kombinacijo zdravilnih učinkovin zdravila Vipdomet pri živalih med laktacijo niso bile izvedene. Pri študijah, izvedenih s posameznima zdravilnima učinkovinama, sta se tako alogliptin kot metformin izločala v mleko doječih podgan. Ni znano, ali se alogliptin izloča v materino mleko. Metformin se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Vipdomet, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Učinek zdravila Vipdomet na plodnost pri ljudeh ni bil raziskan. Pri študijah z alogliptinom ali metforminom na živalih niso opazili neželenih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Vipdomet nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Kljub temu pa je bolnike treba opozoriti na možnost pojavnosti hipoglikemije, še posebej, če se zdravilo uporablja v kombinaciji z insulinom ali s pioglitazonom.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Akutni pankreatitis je resen neželeni učinek, ki ga je mogoče pripisati vsebnosti alogliptina v zdravilu Vipdomet (glejte poglavje 4.4). Preobčutljivostne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, anafilaktičnimi reakcijami in angioedemom, so resne in jih je mogoče pripisati vsebnosti alogliptina v zdravilu Vipdomet (glejte poglavje 4.4). Laktacidoza je resna neželena reakcija, ki se pojavlja zelo redko ($<1/10.000$) in ki jo je mogoče pripisati vsebnosti metformina v zdravilu Vipdomet (glejte poglavje 4.4). Pogosto ($\geq 1/100$ do $<1/10$) se pojavijo tudi druge reakcije, kot so okužbe zgornjih dihal, nazofaringitis, glavobol, gastroenteritis, bolečina v trebuhu, driska, bruhanje, gastritis, gastroezofagealni refluks, srbenje, izpuščaji, hipoglikemija (glejte poglavje 4.4), ki so posledica uporabe zdravila Vipdomet.

Klinične študije, izvedene z namenom ugotovitve učinkovitosti in varnosti zdravila Vipdomet, so vrednotile sočasno uporabo alogliptina in metformina v obliki ločenih tablet. Vendar pa so rezultati študij bioekvivalence pokazali, da so filmsko obložene tablete zdravila Vipdomet bioekvivalentne ustreznim odmerkom alogliptina in metformina, sočasno uporabljenim v obliki ločenih tablet.

Navedeni podatki temeljijo na skupno 7.150 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, vključno s 4.201 bolnikom, zdravljenim z alogliptinom in metforminom, ki so bili vključeni v 7 dvojno slepih, s

placebom ali z zdravilno učinkovino nadzorovanih kliničnih študij 3. faze. Te študije so vrednotile učinke sočasne uporabe alogliptina in metformina na urejenost glikemije in njuno varnost v okviru začetnega kombiniranega zdravljenja, kombiniranega zdravljenja pri bolnikih, ki so se najprej zdravili samo z metforminom, in dodatka k zdravljenju s tiazolidindionom ali z insulinom.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostosti. Pogostost neželenih učinkov je opredeljena kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem Neželeni učinek	Pogostnost neželenih učinkov		
	Alogliptin	Metformin	Vipdomet
Infekcijske in parazitske bolezni			
okužbe zgornjih dihal	pogosti		pogosti
nazofaringitis	pogosti		pogosti
Bolezni imunskega sistema			
preobčutljivost*	neznana		
Presnovne in prehranske motnje			
laktacidoza*		zelo redki	
znižana koncentracija/pomanjkanje vitamina B ₁₂ *		pogosti	
hipoglikemija*	pogosti		pogosti
Bolezni živčevja			
glavobol	pogosti		pogosti
kovinski okus		pogosti	
Bolezni prebavil			
gastroenteritis			pogosti
bolečina v trebuhu*	pogosti	zelo pogosti	pogosti
driska*	pogosti	zelo pogosti	pogosti
bruhanje*		zelo pogosti	pogosti
gastritis			pogosti
gastroezofagealni refluks	pogosti		pogosti
izguba apetita		zelo pogosti	
navzea		zelo pogosti	
akutni pankreatitis*	neznana		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
hepatitis		zelo redki	
nenormalnosti pri preiskavah delovanja jeter*		zelo redki	
okvara delovanja jeter, vključno z odpovedjo jeter*	neznana		
Bolezni kože in podkožja			
pruritus	pogosti	zelo redki	pogosti
izpuščaj	pogosti		pogosti
eritem		zelo redki	
eksfoliativne bolezni kože, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom*	neznana		
multiformni eritem*	neznana		
angioedem*	neznana		
urtikarij	neznana	zelo redki	
bulozni pemfigoid*	neznana		

Organski sistem Neželeni učinek	Pogostnost neželenih učinkov		
	Alogliptin	Metformin	Vipdomet
Bolezni sečil			
intersticijski nefritis	neznana		
* za dodatne informacije glejte poglavje 4.4			

Opis izbranih neželenih učinkov

Laktacidoza: 0,03 primera/1.000 bolnikov-let (glejte poglavje 4.4).

Gastrointestinalni simptomi se najpogosteje pojavijo ob začetku zdravljenja in v večini primerov spontano izzvenijo. Mogoče jih je preprečiti z jemanjem metformina v 2 dnevni odmerkih med obroki ali po njih.

Poročali so o posameznih primerih hepatitisa ali nenormalnostih pri preiskavah delovanja jeter, ki so spontano izzvenele po prenehanju zdravljenja z metforminom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki o prevelikem odmerjanju zdravila Vipdomet niso na voljo.

Alogliptin

Največji odmerki alogliptina, uporabljeni v okviru kliničnih študij, so bili enkratni odmerki 800 mg pri zdravih osebah in odmerki 400 mg enkrat na dan v obdobju 14 dni pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (kar je 32-krat oziroma 16-krat več od priporočenega dnevnega odmerka 25 mg alogliptina).

Metformin

Znatno preveliko odmerjanje metformina ali sočasna tveganja lahko privedejo do laktacidoze. Laktacidoza je nujni medicinski primer in jo je treba zdraviti v bolnišnici.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti ustrezne podporne ukrepe, kot jih zahteva klinično stanje bolnika.

Pri hemodializi se odstranijo le majhne količine alogliptina (med 3-urno hemodializo se ga je odstranilo le približno 7 %). Hemodializa ima v primeru prevelikega odmerjanja tako le majhno klinično korist za odstranitev alogliptina. Ni znano, če se alogliptin lahko odstrani s peritonealno dializo.

Najučinkovitejši način za odstranitev laktata in metformina je hemodializa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih zdravil za zniževanje glukoze v krvi.

Oznaka ATC: A10BD13

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Zdravilo Vipdomet je kombinacija dveh antihiperglikemičnih zdravil s komplementarnim in ločenim mehanizmom delovanja, namenjeno za izboljšanje urejenosti glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: alogliptina, zaviralca dipeptidil-peptidaze-4 (DPP-4) in metformina, ki spada v skupino bigvanidov.

Alogliptin

Alogliptin je močan in zelo selektiven zaviralec DPP-4, ki je več kot 10.000-krat bolj selektiven za DPP-4 kot za druge sorodne encime, vključno z DPP-8 in DPP-9. DPP-4 je glavni encim, ki sodeluje pri hitri razgradnji inkretinov, glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1; "glucagon-like peptide-1") in od glukoze odvisnega insulinotropnega polipeptida (GIP; "glucose-dependent insulinotropic polypeptide"), ki se izločata iz črevesa, njuna koncentracija pa se po obroku zviša. GLP-1 in GIP povečujeta biosintezo insulina in izločanje iz beta celic trebušne slinavke, GLP-1 pa tudi zavira izločanje glukagona in tvorbo glukoze v jetrih. Alogliptin tako izboljša urejenost glikemije preko od glukoze odvisnega mehanizma, pri čemer se pri visokih vrednostih glukoze okrepi izločanje insulina in zmanjša količina glukagona.

Metformin

Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnim delovanjem, ki znižuje tako bazalno kot postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi. Ne stimulira izločanja insulina, zato ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje preko 3 mehanizmov:

- z zaviranjem glukoneogeneze in glikogenolize zmanjšuje nastajanje glukoze v jetrih.
- v mišicah zmerno poveča občutljivost za insulin, izboljša periferni vnos in izkoriščanje glukoze.
- upočasni absorpcijo glukoze v črevesju.

Metformin z delovanjem na glikogen-sintazo stimulira znotrajcelično sintezo glikogena. Poleg tega poveča transportno kapaciteto specifičnih vrst membranskih prenašalcev za glukozo (GLUT-1 in GLUT-4 - *glucose transporters*).

Pri človeku ima metformin neodvisno od svojega delovanja na glikemijo ugodne učinke na presnovo lipidov. To je bilo dokazano ob terapevtskih odmerkih v nadzorovanih srednjeročnih ali dolgoročnih kliničnih študijah. Metformin znižuje ravni skupnega holesterola, holesterola LDL in trigliceridov.

Klinična učinkovitost

Klinične študije, izvedene z namenom ugotovitve učinkovitosti zdravila Vipdomet, so vrednotile sočasno uporabo alogliptina in metformina v obliki ločenih tablet. Vendar pa so rezultati študij bioekvivalence pokazali, da so filmsko obložene tablete zdravila Vipdomet bioekvivalentne ustreznim odmerkom alogliptina in metformina, sočasno uporabljenim v obliki ločenih tablet.

Sočasna uporaba alogliptina in metformina je bila raziskana v okviru kombiniranega zdravljenja pri bolnikih, ki so se najprej zdravili samo z metforminom, in v okviru dodatka k zdravljenju s tiazolidindionom ali z insulinom.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je bila največja inhibicija DPP-4 dosežena v 1 do 2 urah po uporabi alogliptina v odmerku 25 mg in je tako pri enkratnem odmerku 25 mg kot tudi pri 14-dnevnem odmerjanju enkrat na dan preseгла 93 %. Inhibicija DPP-4 je 24 ur po 14-dnevnem odmerjanju ostala nad 81 %. Srednje s placebom korigirano zmanjšanje povprečnih postprandialnih koncentracij glukoze 4 ure po zajtrku, kosilu in večerji je pri 14-dnevnem zdravljenju z alogliptinom v odmerku 25 mg v primerjavi z izhodiščem znašalo -35,2 mg/dl.

Tako pri uporabi samega alogliptina v odmerku 25 mg kot tudi v kombinaciji s 30 mg pioglitazona so v 16. tednu ugotovili pomembno zmanjšanje postprandialne vrednosti glukoze in glukagona ob pomembnem povečanju postprandialnih vrednosti aktivnega GLP-1 v primerjavi s placebom ($p < 0,05$). Razen tega je alogliptin v odmerku 25 mg, sam in v kombinaciji s 30 mg pioglitazona, v 16. tednu povzročil statistično pomembno ($p < 0,001$) zmanjšanje skupne vrednosti trigliceridov, izmerjene s postprandialno inkrementalno $AUC_{(0-8)}$ spremembo glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom.

Skupno 7.151 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, vključno s 4.202 bolnikom, zdravljenim z alogliptinom in metforminom, je bilo vključenih v 7 dvojno slepih, s placebom ali z zdravilno učinkovino nadzorovanih kliničnih študij 3. faze, z namenom ovrednotenja učinkov sočasne uporabe alogliptina in metformina na urejenost glikemije in njuno varnost. V teh študijah se z alogliptinom/metforminom zdravilo 696 bolnikov, starih 65 let ali starejših.

Zdravljenje z alogliptinom v priporočenem dnevnem odmerku 25 mg v kombinaciji z metforminom je na splošno izboljšalo urejenost glikemije. To je bilo dokazano s klinično pomembnim in statistično značilnim zmanjšanjem vrednosti glikoziliranega hemoglobina (HbA1c) in vrednosti glukoze v plazmi na tešče v primerjavi s kontrolo od izhodišča do končne opazovane vrednosti v študiji. Zmanjšanja vrednosti HbA1c so bila pri različnih podskupinah podobna, tudi pri delitvi glede na okvaro ledvic, starost, spol in indeks telesne mase, razlike med rasami (npr. belci in nebelci) pa so bile majhne. Klinično pomembna zmanjšanja vrednosti HbA1c v primerjavi s kontrolo so bila opažena tudi ne glede na osnovno zdravljenje v izhodišču. Višja izhodiščna vrednost HbA1c je bila povezana z večjim zmanjšanjem vrednosti HbA1c. Na splošno so bili učinki alogliptina na telesno maso in lipide nevtralni.

Alogliptin kot dodatek k zdravljenju z metforminom

Pri dodatku alogliptina v odmerku 25 mg enkrat na dan k zdravljenju z metforminijevim kloridom (povprečni odmerek = 1.847 mg) so bila v 26. tednu dosežena statistično pomembna izboljšanja glede na izhodiščne vrednosti HbA1c in vrednosti glukoze v plazmi na tešče v primerjavi z dodatkom placeba (tabela 2). V 26. tednu je ciljne vrednosti HbA1c $\leq 7,0$ % doseglo pomembno več bolnikov, ki so prejeli alogliptin v odmerku 25 mg (44,4 %), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (18,3 %) ($p < 0,001$).

Dodatek alogliptina v odmerku 25 mg enkrat na dan k zdravljenju z metforminijevim kloridom (povprečni odmerek = 1.835 mg) je v 52. tednu in 104. tednu povzročil izboljšanje glede na izhodiščne vrednosti HbA1c. V 52. tednu je bilo pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg in metformina zmanjšanje vrednosti HbA1c (-0,76 %, tabela 3) podobno kot pri zdravljenju z glipizidom (povprečni odmerek = 5,2 mg) v kombinaciji z metforminijevim kloridom (povprečni odmerek = 1.824 mg, -0,73 %). V 104. tednu je bilo pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg in metformina zmanjšanje vrednosti HbA1c (-0,72 %, tabela 3) večje kot pri uporabi glipizida in metformina (-0,59 %). Povprečna sprememba vrednosti glukoze v plazmi na tešče glede na izhodiščno vrednost je bila v 52. tednu pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg z metforminom pomembno večja od tiste pri uporabi glipizida in metformina ($p < 0,001$). V 104. tednu je bila povprečna sprememba vrednosti glukoze v plazmi na tešče od izhodišča pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg in metformina -3,2 mg/dl v primerjavi s 5,4 mg/dl pri uporabi glipizida in metformina. Ciljne vrednosti HbA1c $\leq 7,0$ % je doseglo več bolnikov, ki so prejeli alogliptin v odmerku 25 mg in metformin (48,5 %), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli glipizid in metformin (42,8 %) ($p = 0,004$).

Pri sočasni uporabi alogliptina v odmerku 12,5 mg in metforminijevega klorida v odmerku 1.000 mg dvakrat na dan, so bila v 26. tednu dosežena statistično pomembna izboljšanja glede na izhodiščne vrednosti HbA1c in vrednosti glukoze v plazmi na tešče, in sicer tako v primerjavi z uporabo samega alogliptina v odmerku 12,5 mg dvakrat na dan kot tudi samega metforminijevega klorida v odmerku 1.000 mg dvakrat na dan. V 26. tednu je ciljne vrednosti HbA1c $< 7,0$ % doseglo pomembno več bolnikov, ki so prejeli alogliptin v odmerku 12,5 mg in metforminijev klorid v odmerku 1.000 mg dvakrat na dan (59,5 %), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo alogliptin v odmerku 12,5 mg

dvakrat na dan (20,2 %, $p < 0,001$) ali samo metforminijev klorid v odmerku 1.000 mg dvakrat na dan (34,3 %, $p < 0,001$).

Alogliptin kot dodatek k zdravljenju z metforminom in s tiazolidindionom

Dodatek alogliptina v odmerku 25 mg enkrat na dan k zdravljenju s pioglitazonom (povprečni odmerek = 35,0 mg, v kombinaciji z metforminom ali s sulfonilsečnino ali brez) je v 26. tednu povzročil statistično pomembna izboljšanja glede na izhodiščne vrednosti HbA1c in vrednosti glukoze v plazmi na tešče v primerjavi z dodatkom placeba (tabela 2). Klinično pomembna znižanja vrednosti HbA1c v primerjavi s placebom so bila opažena tudi pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg ne glede na to, ali so se bolniki sočasno zdravili z metforminom ali s sulfonilsečnino. V 26. tednu je ciljne vrednosti HbA1c $\leq 7,0$ % doseglo pomembno več bolnikov, ki so prejeli alogliptin v odmerku 25 mg (49,2 %), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (34,0 %) ($p = 0,004$).

Dodatek alogliptina v odmerku 25 mg enkrat na dan k zdravljenju s 30 mg pioglitazona in z metforminijevim kloridom (povprečni odmerek = 1.867,9 mg) je v 52. tednu povzročil izboljšanja glede na izhodiščne vrednosti HbA1c. Izboljšanja so bila ne-inferiorna in statistično superiorna tistim, doseženim pri zdravljenju s 45 mg pioglitazona in z metforminijevim kloridom (povprečni odmerek = 1.847,6 mg, tabela 3). Pomembna znižanja vrednosti HbA1c, ki so bila opažena pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg v kombinaciji s 30 mg pioglitazona in z metforminom, so bila konsistentna skozi celotno 52-tedensko obdobje zdravljenja v primerjavi z zdravljenjem s 45 mg pioglitazona in z metforminom ($p < 0,001$ v vseh časovnih točkah). Poleg tega je bila povprečna sprememba vrednosti glukoze v plazmi na tešče glede na izhodiščno vrednost v 52. tednu pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg v kombinaciji s 30 mg pioglitazona in z metforminom pomembno večja od tiste pri uporabi 45 mg pioglitazona in metformina ($p < 0,001$). V 52. tednu je ciljne vrednosti HbA1c $\leq 7,0$ % doseglo pomembno več bolnikov, ki so prejeli alogliptin v odmerku 25 mg v kombinaciji s 30 mg pioglitazona in z metforminom (33,2 %), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli 45 mg pioglitazona in metformin (21,3 %) ($p < 0,001$).

Alogliptin kot dodatek k zdravljenju z metforminom in insulinom

Dodatek alogliptina v odmerku 25 mg enkrat na dan k zdravljenju z insulinom (povprečni odmerek = 56,5 i.e., z metforminom ali brez) je v 26. tednu povzročil statistično pomembna izboljšanja glede na izhodiščne vrednosti HbA1c in vrednosti glukoze v plazmi na tešče v primerjavi z dodatkom placeba (tabela 2). Klinično pomembna znižanja vrednosti HbA1c v primerjavi s placebom so bila opažena tudi pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg ne glede na to, ali so se bolniki sočasno zdravili z metforminom. V 26. tednu je ciljne vrednosti HbA1c $\leq 7,0$ % doseglo več bolnikov, ki so prejeli alogliptin v odmerku 25 mg (7,8 %), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (0,8 %).

Preglednica 2: Sprememba vrednosti HbA1c (%) v 26. tednu v primerjavi z izhodiščem pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg v s placebom nadzorovani študiji (FAS, LOCF)			
Študija	Povprečna vrednost HbA1c v izhodišču (%) (SD)	Povprečna sprememba vrednosti HbA1c od izhodišča (%)[†] (SE)	S placebom korigirana sprememba vrednosti HbA1c od izhodišča (%)[†] (2-stranski 95 % IZ)
<i>S placebom nadzorovane študije dodatnega kombiniranega zdravljenja</i>			
Alogliptin 25 mg enkrat na dan z metforminom (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67; -0,30)
Alogliptin 25 mg enkrat na dan s sulfonilsečnino (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73; -0,33)
Alogliptin 25 mg enkrat na dan s tiazolidindionom ± metformin ali sulfonilsečnina (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
Alogliptin 25 mg enkrat na dan z insulinom ± metformin (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)
<p>FAS = vsi vključeni bolniki (“<i>full analysis set</i>”)</p> <p>LOCF = prenos zadnjih opaženih vrednosti naprej (“<i>last observation carried forward</i>”)</p> <p>[†] Srednja vrednost najmanjših kvadratov, prilagojena glede na predhodno antihiperглиkemično zdravljenje in vrednosti v izhodišču</p> <p>* p<0,001 v primerjavi s placebom ali placebom + kombiniranim zdravljenjem</p>			

Preglednica 3: Sprememba vrednosti HbA1c (%) od izhodišča pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg v z učinkovino nadzorovani študiji (PPS, LOCF)			
Študija	Povprečna vrednost HbA1c v izhodišču (%) (SD)	Povprečna sprememba vrednosti HbA1c od izhodišča (%)[†] (SE)	Z zdravilom korigirana sprememba vrednosti HbA1c od izhodišča (%)[†] (1-stranski IZ)
<i>Študije dodatnega kombiniranega zdravljenja</i>			
Alogliptin 25 mg enkrat na dan z metforminom v primerjavi s sulfonilsečnino + metforminom			
Sprememba v 52. tednu (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-neskončnost; 0,059)
Sprememba v 104. tednu (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-neskončnost, -0,006)
Alogliptin 25 mg enkrat na dan s tiazolidindionom + metforminom v primerjavi s titracijo tiazolidindiona + metformina			
Sprememba v 26. tednu (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-neskončnost; -0,35)
Sprememba v 52. tednu (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-neskončnost; -0,28)
PPS = bolniki po protokolu (" <i>per protocol set</i> ") LOCF = prenos zadnjih opaženih vrednosti naprej (" <i>last observation carried forward</i> ") * Ne-inferiornost in superiornost statistično dokazana † Srednja vrednost najmanjših kvadratov, prilagojena gleda na predhodno antihiperглиkemično zdravljenje in vrednosti v izhodišču			

Starostniki (bolniki, stari 65 let ali starejši)

Učinkovitost in varnost priporočenih odmerkov alogliptina in metformina v podskupini bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, starih 65 let ali starejših, sta bili ponovno pregledani in ugotovljeno je bilo, da sta konsistentni s profilom, pridobljenim pri bolnikih, mlajših od 65 let.

Klinična varnost

Kardiovaskularna varnost

Združena analiza podatkov iz 13 študij kaže, da je bila celotna pojavnost umrljivosti zaradi kardiovaskularnih vzrokov in pojavnost neusodnega miokardnega infarkta ter neusodne možganske kapi pri bolnikih, ki so se zdravili z alogliptinom v odmerku 25 mg, s kontrolnim zdravilom ali placebo, primerljiva.

Poleg tega pa je bila izvedena tudi prospektivna randomizirana študija izidov kardiovaskularne varnosti, v katero je bilo vključenih 5.380 bolnikov z velikim osnovnim kardiovaskularnim tveganjem

za ovrednotenje učinka alogliptina v primerjavi s placebom (kot dodatek k standardnemu zdravljenju) na pomembne neželene kardiovaskularne dogodke (MACE, "major adverse cardiovascular events"), vključno s časom do prvega pojava katerega koli dogodka, sestavljenega iz kardiovaskularne smrti, neusodnega miokardnega infarkta in neusodne možganske kapi pri bolnikih z nedavnim (15 do 90 dni) akutnim koronarnim dogodkom. Povprečna starost bolnikov v izhodišču je bila 61 let, povprečno trajanje sladkorne bolezni 9,2 let, povprečna vrednost HbA1c pa 8,0 %.

Študija je pokazala, da alogliptin ni povečal tveganja za MACE v primerjavi s placebom [razmerje ogroženosti: 0,96; 1-stranski 99 % interval zaupanja: 0-1,16]. V skupini, ki je prejela alogliptin, so o MACE poročali pri 11,3 % bolnikov, v skupini, ki je prejela placebo, pa pri 11,8 % bolnikov.

Preglednica 4. Poročila o MACE v študiji kardiovaskularnih izidov		
	Število bolnikov (%)	
	Alogliptin 25 mg	Placebo
	N=2.701	N=2.679
Primarni sestavljeni opazovani dogodek [prvi dogodek kardiovaskularne smrti, neusodnega miokardnega infarkta in neusodne možganske kapi]	305 (11,3)	316 (11,8)
Kardiovaskularna smrt*	89 (3,3)	111 (4,1)
Neusodni miokardni infarkt	187 (6,9)	173 (6,5)
Neusodna možganska kap	29 (1,1)	32 (1,2)
* V skupini, ki je prejela alogliptin, je vsega skupaj umrlo 153 oseb (5,7 %), v skupini, ki je prejela placebo, pa 173 oseb (6,5 %) (umrljivost zaradi vseh vzrokov).		

O dogodku iz sklopa sekundarnega sestavljenega opazovanega dogodka MACE (prvi dogodek kardiovaskularne smrti, neusodnega miokardnega infarkta, neusodne možganske kapi in urgentne revaskularizacije zaradi nestabilne angine pektoris) so poročali pri 703 bolnikih. V skupini, ki je prejela alogliptin, so o dogodku iz sklopa sekundarnega sestavljenega opazovanega dogodka MACE poročali pri 12,7 % oseb (344), v skupini, ki je prejela placebo, pa pri 13,4 % oseb (359) [razmerje ogroženosti = 0,95; 1-stranski 99 % interval zaupanja: 0-1,14].

Hipoglikemija

V združeni analizi podatkov iz 12 študij je bila skupna pojavnost kakršne koli epizode hipoglikemije manjša pri bolnikih, zdravljenih z alogliptinom v odmerku 25 mg (3,6 %), kot pri bolnikih, zdravljenih z alogliptinom v odmerku 12,5 mg (4,9 %), s kontrolnim zdravilom (12,9 %) ali placebom (6,2 %). Večina epizod hipoglikemije je bila blagih do zmernih. Celotna pojavnost epizod hude hipoglikemije je bila pri bolnikih, zdravljenih z alogliptinom v odmerku 25 mg (0,1 %) ali 12,5 mg (0,1 %) primerljiva in manjša od pojavnosti pri bolnikih, zdravljenih s kontrolnim zdravilom (0,4 %) ali placebom (0,4 %). V prospektivni randomizirani nadzorovani študiji kardiovaskularnih izidov so raziskovalci poročali o podobni pojavnosti hipoglikemičnih dogodkov pri bolnikih, ki so poleg standardnega zdravljenja prejeli placebo (6,5 %) in bolnikih, ki so prejeli alogliptin (6,7 %).

V kliničnem preskušanju alogliptina kot samostojnega zdravila je bila pojavnost hipoglikemije podobna kot pri placebo in manjša od pojavnosti pri placebo v drugem preskušanju, kjer je bil alogliptin uporabljen kot dodatek k zdravljenju s sulfonilsečnino.

Večji deleži hipoglikemije so bili opaženi pri tretirnem zdravljenju s tiazolidindionom in z metforminom in v kombinaciji z insulinom, tako kot pri drugih zaviralcih DPP-4.

Bolniki (stari 65 let ali starejši) s sladkorno boleznijo tipa 2 veljajo za bolj dovzetne za epizode hipoglikemije kot bolniki, mlajši od 65 let. V združeni analizi podatkov iz 12 študij je bila celotna pojavnost vseh epizod hipoglikemije pri bolnikih, starih 65 let ali starejših, ki so se zdravili s alogliptinom v odmerku 25 mg (3,8 %), podobna kot pri bolnikih, mlajših od 65 let (3,6 %).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Vipdomet za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Rezultati študij bioekvivalence pri zdravih osebah so pokazali, da so filmsko obložene tablete zdravila Vipdomet bioekvivalentne ustreznim odmerkom alogliptina in metformina, sočasno uporabljenim v obliki ločenih tablet.

Pri sočasni 6-dnevni uporabi alogliptina v odmerku 100 mg enkrat na dan in metforminijevega klorida v odmerku 1.000 mg dvakrat na dan pri zdravih osebah niso opazili klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko alogliptina ali metformina.

Pri uporabi zdravila Vipdomet skupaj s hrano se skupna izpostavljenost (AUC) alogliptinu ali metforminu ni spremenila. Vendar pa so se pri uporabi zdravila Vipdomet skupaj s hrano povprečne največje koncentracije alogliptina v plazmi zmanjšale za 13 %, povprečne največje koncentracije metformina v plazmi pa zmanjšale za 28 %. Pri alogliptinu niso opazili spremembe časa do nastopa največje koncentracije (T_{max}) v plazmi, pri metforminu pa se je T_{max} podaljšal za 1,5 ure. Te spremembe verjetno niso klinično pomembne (glejte nadaljevanje).

Zdravilo Vipdomet je treba zaradi farmakokinetike metformina jemati dvakrat na dan. Treba ga je jemati ob obrokih, da se zmanjšajo neželeni učinki metformina na prebavila. (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetika zdravila Vipdomet pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni bila raziskana. Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 4.2).

V nadaljevanju so navedene farmakokinetične lastnosti posameznih učinkovin zdravila Vipdomet (alogliptin/metformin), kot so navedene v njunih povzetkih glavnih značilnosti zdravila.

Alogliptin

Dokazano je bilo, da je farmakokinetika alogliptina pri zdravih osebah in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 podobna.

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost alogliptina je približno 100 %.

Pri uporabi zdravila z obrokom z veliko vsebnostjo maščobe se skupna in največja izpostavljenost alogliptinu ni spremenila. Alogliptin se tako lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

Pri zdravih osebah se je alogliptin po enkratnih peroralnih odmerkih do 800 mg zelo hitro absorbiral. Največje koncentracije v plazmi so bile dosežene 1 do 2 uri (mediana vrednost T_{max}) po odmerku.

Pri ponavljajočem se odmerjanju niso opazili klinično pomembnega kopičenja niti pri zdravih osebah niti pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Skupna in največja izpostavljenost alogliptinu sta se v razponu enkratnih odmerkov od 6,25 mg do 100 mg alogliptina (kar pokriva razpon terapevtskih odmerkov) povečevali sorazmerno. Koefficient variacije vrednosti AUC alogliptina med posameznimi osebami je bil majhen (17 %).

Porazdelitev

Po enkratnem intravenskem odmerku 12,5 mg alogliptina je volumen porazdelitve v končni fazi pri zdravih osebah znašal 417 litrov, kar kaže, da se učinkovina dobro porazdeli v tkiva.

Alogliptin se v 20-30 % veže na plazemske proteine.

Biotransformacija

Alogliptin ni podvržen obsežni presnovi. 60-70 % odmerka učinkovine se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Po uporabi peroralnega odmerka z radioaktivnim izotopom označenega [¹⁴C] alogliptina sta bila zaznana dva manj pomembna presnovka, in sicer N-demetiliran alogliptin, M-I (<1 % izvorne spojine), in N-acetiliran alogliptin, M-II (<6 % izvorne spojine). M-I je aktiven presnovek in zelo selektiven zaviralec DPP-4, podobno kot alogliptin, M-II pa ne kaže zaviralne aktivnosti v razmerju do DPP-4 ali drugih encimov, sorodnih DPP. Podatki *in vitro* kažejo, da CYP2D6 in CYP3A4 prispevata k omejenju presnovi alogliptina.

Študije *in vitro* kažejo, da alogliptin pri koncentracijah, doseženih s priporočenim odmerkom 25 mg alogliptina, ne inducira CYP1A2, CYP2B6 in CYP2C9 ter ne zavira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4. Študije *in vitro* so pokazale, da je alogliptin blag induktor CYP3A4, vendar pa pri študijah *in vivo* alogliptin ni induciral CYP3A4.

Pri študijah *in vitro* alogliptin ni zaviral ledvičnih prenašalcev OAT1, OAT3 in OCT2.

Večina alogliptina je v obliki (R)-enantiomera (>99 %) in je *in vivo* le v manjši meri ali nič podvržen kiralni pretvorbi v (S)-enantiomer. (S)-enantiomer pri terapevtskih odmerkih ni zaznaven.

Izločanje

Povprečni končni razpolovni čas ($T_{1/2}$) izločanja alogliptina znaša približno 21 ur.

Po uporabi peroralnega odmerka z radioaktivnim izotopom označenega [¹⁴C] alogliptina se je 76 % skupne radioaktivnosti izločilo z urinom, 13 % pa z blatom.

Povprečni ledvični očistek alogliptina (170 ml/min) je večji od povprečne ocenjene stopnje glomerulne filtracije (pribl. 120 ml/min), kar kaže na delno aktivno izločanje preko ledvic.

Časovna odvisnost

Skupna izpostavljenost ($AUC_{(0-inf)}$) alogliptinu po prejemu enkratnega odmerka je bila podobna izpostavljenosti med obdobjem prejemanja enega odmerka ($AUC_{(0-24)}$) po 6 dnevih odmerjanja enkrat na dan. To kaže na odsotnost časovne odvisnosti kinetike alogliptina po večkratnem odmerjanju.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Enkratni odmerek 50 mg alogliptina so prejele 4 skupine bolnikov z različno stopnjo okvare ledvic (CrCl po enačbi Cockcroft-Gault): blaga (CrCl = >50 do ≤80 ml/min), zmerna (CrCl = ≥30 do ≤50 ml/min), huda (CrCl = <30 ml/min) in končna ledvična odpoved na hemodializi.

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic je bilo opaženo približno 1,7-kratno povečanje vrednosti AUC alogliptina. Ker pa je bila porazdelitev vrednosti AUC alogliptina pri teh bolnikih v enakem razponu kot pri kontrolnih osebah, pri bolnikih z blago okvaro ledvic odmerka alogliptina ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z zmerno ali s hudo okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo na hemodializi so opazili približno 2-kratno oziroma 4-kratno povečanje sistemske izpostavljenosti alogliptinu. (Bolniki s končno ledvično odpovedjo so prejeli hemodializo neposredno po prejemu odmerka alogliptina. Na osnovi povprečnih koncentracij dializata se je med 3-urnim postopkom dialize odstranilo približno

7 % zdravilne učinkovine.) Zaradi ohranjanja sistemskih izpostavljenosti alogliptinu, podobnih tistim, ki so bile opažene pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, je pri bolnikih z zmerno ali s hudo okvaro ledvic ali bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki se zdravijo z dializo, treba uporabljati manjše odmerke alogliptina (glejte zgoraj in poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je bila skupna izpostavljenost alogliptinu približno za 10 % manjša, največja izpostavljenost pa približno za 8 % manjša v primerjavi s kontrolnimi osebami. Obseg teh zmanjšanj ni klinično pomemben, zato pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (ocena po Child-Pugh-u od 5 do 9) odmerka alogliptina ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (ocena po Child-Pugh-u >9) uporabe alogliptina niso raziskovali.

Starost, spol, rasa, telesna masa

Starost (65–81 let), spol, rasa (belci, črnci in Azijci) in telesna masa niso imeli klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko alogliptina. Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Farmakokinetika alogliptina pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni bila raziskana. Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 4.2 in zgoraj).

Metformin

Absorpcija

Po peroralnem odmerku metformina je največja plazemska koncentracija (C_{\max}) dosežena v približno 2,5 ure (T_{\max}). Pri zdravih osebah je absolutna biološka uporabnost 500-mg ali 850-mg tablete metforminijevega klorida približno 50–60 %. Po peroralnem odmerku je neabsorbiran delež v blatu znašal 20–30 %.

Po peroralnem odmerku je absorpcija metformina nepopolna in poteka do zasičenja. Predpostavlja se, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna.

Pri priporočenih odmerkih in shemah odmerjanja metformina je plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena v 24 do 48 urah in je na splošno manjša od 1 mikrograma/ml. V nadzorovanih kliničnih študijah največje koncentracije metformina v plazmi (C_{\max}) tudi pri največjih odmerkih niso presegle 4 mikrogramov/ml.

Hrana rahlo upočasni in zmanjša obseg absorpcije metformina. Po peroralni uporabi 850-mg tablete metforminijevega klorida je bila največja koncentracija v plazmi manjša za 40 %, vrednost AUC manjša za 25 %, čas do nastopa največje koncentracije v plazmi (T_{\max}) pa daljši za 35 minut. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Porazdelitev

Vezava na plazemske proteine je zanemarljiva. Metformin se porazdeli v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je manjša od največje koncentracije v plazmi, nastopi pa ob približno istem času. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni predelek porazdelitve. Povprečni volumen porazdelitve (V_d) se giblje med 63–276 l.

Biotransformacija

Metformin se izloča z urinom v nespremenjeni obliki. Njegovih presnovkov pri človeku niso ugotovili.

Izločanje

Ledvični očistek metformina je večji od 400 ml/min, kar kaže, da se metformin izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je navidezni končni razpolovni čas izločanja znašal približno 6,5 ure.

V primeru okvare delovanja ledvic se ledvični očistek zmanjša sorazmerno s kreatininskim očistkom. Razpolovni čas izločanja se tako podaljša, kar vodi v zvišanje vrednosti metformina v plazmi.

Vipdomet

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo dializo, se zdravila Vipdomet zaradi vsebnosti metformina ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter se zdravila Vipdomet ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Sočasno zdravljenje z alogliptinom in metforminom ni povzročilo novih toksičnih učinkov. Vplivov katere koli od obeh učinkovin na toksikokinetiko niso opazili.

Pri podganah pri mejah izpostavljenosti, ki so bile približno 28- do 29-krat večje od izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku alogliptina 25 mg/dan in 2- do 3-krat večje od izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku metformina 2.000 mg/dan niso ugotovili z uporabo zdravila povezanih nepravilnosti pri plodovih. Pri večjih odmerkih metformina (meje izpostavljenosti približno 20-krat večje od izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku alogliptina in 5- do 6-krat večje od izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku metformina) je kombinacija pokazala majhen teratogeni potencial pri manjšem številu plodov (mikroftalmija, majhna očesna izboklina in palatoshiza).

Naslednji podatki so bili pridobljeni pri študijah, izvedenih posamezno z alogliptinom ali metforminom.

Alogliptin

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, ki so pri podganah trajale do 26 tednov, pri psih pa do 39 tednov, je bila mejna vrednost izpostavljenosti brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL; "no-observed-adverse-effect level") pri podganah 147-krat pri psih pa 227-krat večja od izpostavljenosti človeka pri priporočenem 25 mg odmerku alogliptina.

Alogliptin ni bil genotoksičen v standardnem naboru študij genotoksičnosti *in vitro* ter *in vivo*.

Alogliptin ni bil karcinogen pri 2-letnih študijah karcinogenosti, izvedenih pri podganah in miših. Pri samcih podgan so pri najnižjih uporabljenih odmerkih (27-kratna izpostavljenost človeka) poročali o minimalni do blagi enostavni hiperplaziji prehodnih celic sečnega mehurja, vendar pa jasna mejna vrednost brez opaženega učinka (NOEL; "no observed effect level") ni bila ugotovljena.

Neželenih učinkov alogliptina na plodnost, sposobnost za razmnoževanje ali zgodnji razvoj zarodkov pri podganah do sistemske izpostavljenosti, ki je bila veliko večja od izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku, niso opazili. Čeprav vpliva na plodnost ni bilo, so pri samcih pri izpostavljenosti, ki je bila veliko večja od izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku, opazili rahel statističen porast števila abnormalnih spermijev.

Alogliptin pri podganah prehaja preko placente.

Alogliptin ni bil teratogen pri podganah in kuncih pri sistemske izpostavljenosti s stopnjami NOAEL, ki so bile veliko večje od izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku. Večji odmerki

alogliptina niso bili teratogeni, vendar pa so povzročili toksičnost pri materi in so bili povezani z zakasnelo in/ali pomanjkljivo osifikacijo kosti in manjšo telesno maso plodov.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah izpostavljenosti, ki so daleč presegle izpostavljenost človeka pri priporočenem odmerku, niso škodile razvijajočemu se zarodku ali vplivale na rast in razvoj mladičev. Večji odmerki alogliptina so zmanjšali telesno maso mladičev in izkazali določene vplive na razvoj, ki so bili ocenjeni kot posledica majhne telesne mase.

Študije pri podganah med laktacijo kažejo, da se alogliptin izloča v mleko.

Pri mladih podganah pri ponavljajočem se odmerjanju v obdobju 4 in 8 tednov niso opazili vplivov, povezanih z uporabo alogliptina.

Metformin

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

manitol
mikrokristalna celuloza
povidon K30
krospovidon Tipa A
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza
smukec
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz poliklorotrifluoroetilena (PCTFE)/polivinil klorida (PVC), prekriti z aluminijasto pretisno folijo. Velikost pakiranj: 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 ali večodmerno pakiranje s 196 (2 pakiranj s 98) filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/843/001-026

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. september 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 24. maj 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (Z MODRIM OKENCEM)
(BREZ VEČODMERNEGA PAKIRANJA)****1. IME ZDRAVILA**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

alogliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 12,5 mg alogliptina (v obliki benzoata) in 850 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

10 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
20 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
112 filmsko obloženih tablet
120 filmsko obloženih tablet
180 filmsko obloženih tablet
196 filmsko obloženih tablet
200 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**ŠKATLA V VEČODMERNEM PAKIRANJU (BREZ MODREGA OKENCA)
SAMO VEČODMERNO PAKIRANJE (2X98 TABLET)**

1. IME ZDRAVILA

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

alogliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 12,5 mg alogliptina (v obliki benzoata) in 850 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

98 filmsko obloženih tablet

Večodmernega pakiranja ne bo na trgu.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/843/025 2x98 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (Z MODRIM OKENCEM)
SAMO VEČODMERNO PAKIRANJE (2X98 TABLET)****1. IME ZDRAVILA**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

alogliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 12,5 mg alogliptina (v obliki benzoata) in 850 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Večodmerno pakiranje: 196 (2 škatli po 98) filmsko obloženih tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/843/025 196 (2x98) filmsko obloženih tablet (večodmerno pakiranje)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Vipdomet 12,5 mg/850 mg tablete

alogliptin/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (Z MODRIM OKENCEM)
(BREZ VEČODMERNEGA PAKIRANJA)****1. IME ZDRAVILA**

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete

alogliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 12,5 mg alogliptina (v obliki benzoata) in 1.000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

10 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
20 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
112 filmsko obloženih tablet
120 filmsko obloženih tablet
180 filmsko obloženih tablet
196 filmsko obloženih tablet
200 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**ŠKATLA V VEČODMERNEM PAKIRANJU (BREZ MODREGA OKENCA)
SAMO VEČODMERNO PAKIRANJE (2X98 TABLET)**

1. IME ZDRAVILA

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete

alogliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 12,5 mg alogliptina (v obliki benzoata) in 1000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

98 filmsko obloženih tablet

Večodmernega pakiranja ne bo na trgu.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/843/026 2x98 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**ŠKATLA (Z MODRIM OKENCEM)
SAMO VEČODMERNO PAKIRANJE (2X98 TABLET)**

1. IME ZDRAVILA

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete

alogliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 12,5 mg alogliptina (v obliki benzoata) in 1.000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Večodmerno pakiranje: 196 (2 škatli po 98) filmsko obloženih tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/843/026 196 (2x98) filmsko obloženih tablet (večodmerno pakiranje)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg tablete

alogliptin/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete alogliptin/metforminijev klorid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Vipdomet in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vipdomet
3. Kako jemati zdravilo Vipdomet
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vipdomet
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Vipdomet in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Vipdomet

Zdravilo Vipdomet v eni tableti združuje dve različni zdravilni učinkovini, imenovani alogliptin in metformin:

- alogliptin spada v skupino zdravil, imenovano zaviralci DPP-4 (zaviralci dipeptidil-peptidaze-4). Alogliptin deluje tako, da po obroku v telesu zviša koncentracijo insulina in zmanjša količino sladkorja.
- metformin spada v skupino zdravil, imenovano bigvanidi, ki prav tako pomagajo zniževati vrednost krvnega sladkorja, in sicer tako, da zmanjšajo količino sladkorja, ki nastaja v jetrih, in pomagajo insulinu, da deluje bolj učinkovito.

Obe skupini zdravil spadata med "peroralne antidiabetike".

Za kaj uporabljamo zdravilo Vipdomet

Zdravilo Vipdomet uporabljamo za zniževanje vrednosti krvnega sladkorja pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2. Sladkorno bolezen tipa 2 imenujemo tudi od insulina neodvisna sladkorna bolezen.

Zdravilo Vipdomet uporabljamo, če krvnega sladkorja ni mogoče dovolj dobro nadzorovati z dieto, s telesno vadbo in z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, kot so metformin sam, insulin sam ali metformin in pioglitazon, ki se ju jemlje skupaj.

Če že jemljete alogliptin in metformin v obliki ločenih tablet, jih zdravilo Vipdomet lahko nadomesti z eno samo tableto.

Pomembno je, da se še naprej držite navodil glede diete in telesne vadbe, ki sta vam jih dala medicinska sestra ali zdravnik.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vipdomet

Ne jemljite zdravila Vipdomet

- če ste alergični na alogliptin, metformin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste za uravnavanje vrednosti krvnega sladkorja že jemali druga podobna zdravila in se je pri tem pojavila huda alergijska reakcija. Simptomi hude alergijske reakcije lahko vključujejo izpuščaj, izbokle rdeče izpuščaje na koži (koprivnica), otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela, kar lahko povzroči težave pri dihanju ali požiranju. Dodatni simptomi lahko vključujejo splošno srbenje in občutek vročine, še posebej v predelu lasišča, ust, žrela, dlani in podplатов (Stevens-Johnsonov sindrom).
- če imate hudo oslABLJENO delovanje ledvic.
- če imate nenadzorovano sladkorno bolezen, na primer s hudo hiperglikemijo (visoko ravnjo sladkorja v krvi), siljenjem na bruhanje, bruhanjem, drisko, hitro izgubo telesne mase, laktacidozo (glejte spodaj "Tveganje za laktacidozo") ali ketoacidozo. Ketoacidoza je stanje, pri katerem se snovi, imenovane 'ketonska telesa', kopičijo v krvi, kar lahko povzroči diabetično predkomo. Simptomi vključujejo bolečine v trebuhu, hitro in globoko dihanje, zaspanost ali zadah z nenavadnim sadnim vonjem.
- če imate hudo okužbo ali ste močno dehidrirani (ste izgubili veliko vode iz telesa).
- če ste pred kratkim doživeli srčni napad ali imate hude težave s krvnim obtokom, vključno s šokom.
- če imate hude težave z dihanjem.
- če imate bolezen jeter.
- če uživate preveč alkohola (bodisi vsak dan bodisi občasno v večjih količinah).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Vipdomet se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom:

- če imate sladkorno bolezen tipa 1 (telo ne proizvaja insulina).
- če jemljete zdravilo Vipdomet skupaj z insulinom ali s tiazolidindionom. Zdravnik se bo morda odločil za zmanjšanje odmerka insulina ali tiazolidindiona, če ga boste jemali skupaj z zdravilom Vipdomet, da prepreči pojav prenizkega krvnega sladkorja (hipoglikemije).
- če jemljete drugo zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni, ki vsebuje "sulfonilsečnino", zdravila Vipdomet ne smete začeti jemati.
- če imate ali ste kdaj imeli bolezen trebušne slinavke.
- če se pojavijo simptomi poškodbe jeter med jemanjem zdravila Vipdomet.

Če se vam pojavijo mehurji na koži, se posvetujte z zdravnikom, saj lahko gre za bolezen, ki se imenuje bulozni pemfigoid. Zdravnik vam bo morda naročil, da prekinete zdravljenje z alogliptinom.

Tveganje za laktacidozo

Zdravilo Vipdomet lahko povzroči zelo redek, a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza, zlasti če ledvice ne delujejo pravilno. Tveganje za razvoj laktacidoze je večje tudi ob sočasni nenadzorovani sladkorni bolezni, resnih okužbah, dolgotrajnem postenju ali čezmernem uživanju alkohola, dehidraciji (glejte dodatne informacije spodaj), težavah z jetri ali katerih koli bolezenskih stanjih, pri katerih je oskrba dela telesa s kisikom zmanjšana (na primer akutna huda bolezen srca). Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, se za več navodil posvetujte z zdravnikom.

Za kratek čas prenehajte jemati zdravilo Vipdomet, če imate stanje, ki je lahko povezano z dehidracijo (znatna izguba telesnih tekočin), kot je hudo bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura, izpostavljenost vročini ali če pijete manj tekočine, kot običajno. Za več navodil se posvetujte z zdravnikom.

Takoj prenehajte jemati zdravilo Vipdomet in se obrnite na zdravnika ali najbližjo bolnišnico, če se pojavijo nekateri od simptomov laktacidoze, saj lahko to stanje vodi v komo.

Laktacidoza je urgentno zdravstveno stanje, ki ga je treba zdraviti v bolnišnici. Če sumite na laktacidozo, poiščite zdravniško pomoč pri zdravniku ali v bolnišnici.

Simptomi laktacidoze vključujejo:

- bruhanje
- bolečina v trebuhu (abdominalna bolečina)
- mišične krče
- splošno slabo počutje s hudo utrujenostjo
- težave z dihanjem
- znižano telesno temperaturo in počasen srčni utrip.

Če morate na večji kirurški poseg, morate v času posega in še nekaj časa po tem prenehati z jemanjem zdravila Vipdomet. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Vipdomet prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Med zdravljenjem z zdravilom Vipdomet bo zdravnik vsaj enkrat letno preveril delovanje ledvic, če pa ste starejša oseba in/ali se vam delovanje ledvic slabša, pa še pogosteje.

Otroci in mladostniki

Zaradi pomanjkanja podatkov uporaba zdravila Vipdomet pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Vipdomet

Če vam bodo v krvni obtok injicirali kontrastno sredstvo, ki vsebuje jod, na primer zaradi rentgenskega ali drugega slikanja, morate pred časom injiciranja ali v tem času prenehati z jemanjem zdravila Vipdomet. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Vipdomet prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Morda boste morali pogosteje opravljati preiskave glukoze v krvi in delovanja ledvic, zdravnik pa bo morda moral prilagoditi odmerek zdravila Vipdomet. Posebno pomembno je omeniti naslednje:

- hidrokortizon in prednizolon (kortikosteroida), ki ju uporabljamo za zdravljenje bolezni, ki vključujejo vnetja, kot sta astma in artritis.
- cimetidin, ki ga uporabljamo za zdravljenje težav z želodcem.
- bronhodilatatorje (agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2), ki jih uporabljamo za zdravljenje astme.
- zdravila, ki povečajo nastajanje urina (diuretiki).
- zdravila za zdravljenje bolečine in vnetja (nesteroidna protivnetna zdravila in ali zaviralci COX-2, kot sta ibuprofen in celekoksib).
- nekatera zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka (zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II).
- zdravila, ki vsebujejo alkohol.

Zdravilo Vipdomet skupaj z alkoholom

Med jemanjem zdravila Vipdomet ne uživajte čezmernih količin alkohola, saj lahko to poveča tveganje za laktacidozo (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Med nosečnostjo zdravila Vipdomet ne smete jemati.

Uporaba zdravila Vipdomet med dojenjem ni priporočljiva, saj metformin prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni znano, če zdravilo Vipdomet vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji. Pri jemanju zdravila Vipdomet v kombinaciji s pioglitazonom ali z insulinom se lahko vrednost krvnega sladkorja prekomerno zniža (hipoglikemija), kar lahko vpliva na sposobnost za vožnjo vozil in upravljanje strojev.

3. Kako jemati zdravilo Vipdomet

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Zdravnik vam bo natančno povedal kakšen odmerek zdravila Vipdomet morate jemati. Odmerek zdravila Vipdomet je odvisen od vašega zdravstvenega stanja in odmerkov zdravil, ki jih trenutno jemljete, to je metformina samega, metformina v kombinaciji s pioglitazonom, insulina in/ali posameznih tablet alogliptina in metformina.

Priporočeni odmerek je ena tableta dvakrat na dan. Če imate zmanjšano delovanje ledvic, vam bo morda zdravnik predpisal manjši odmerek, ki ga bo morda treba vzeti kot ločeni tableti alogliptina in metformina.

Tableto (tablete) pogoltnite celo (cele) skupaj z vodo. To zdravilo morate jemati skupaj s hrano, saj se tako zmanjša možnost za draženje želodca.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Vipdomet kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot bi smeli, ali pa je vaše zdravilo vzela druga oseba ali otrok, se nemudoma obrnite na najbližji center za nujno medicinsko pomoč ali se odpravite tja. S seboj vzemite to navodilo za uporabo ali nekaj tablet, da bo zdravnik natančno vedel, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Vipdomet

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Vipdomet

Ne prenehajte jemati zdravila Vipdomet, ne da bi se pred tem posvetovali z zdravnikom. Po prenehanju jemanja zdravila Vipdomet se vrednost krvnega sladkorja lahko zviša.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj PRENEHAJTE jemati zdravilo Vipdomet in se obrnite na zdravnika ali najbližjo bolnišnico, če opazite katerega koli od simptomov naslednjih **resnih neželenih učinkov**:

Zelo redki (pojavi se lahko pri do 1 od 10.000 bolnikov):

- **Laktacidoza** (kopičenje mlečne kisline v krvi) je zelo resen neželeni učinek, ki lahko povzroči komo. Za simptome glejte poglavje »Opozorila in previdnostni ukrepi«.

Neznana pogostnost (pogostosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- **Alergijska reakcija**. Simptomi lahko vključujejo: izpuščaj, koprivnico, težave s požiranjem ali z dihanjem, otekanje ustnic, obraza, žrela ali jezika in omedlevico.
- **Huda alergijska reakcija**: pojav kožnih sprememb ali lis na koži, ki lahko napredujejo do razjed, obdanih z bledimi ali rdečimi obročki, spremljajo pa jih lahko simptomi, kot so srbenje,

zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, bolečine v sklepih, težave z vidom, pekoče, boleče ali srbeče oči in razjede v ustih (Stevens-Johnsonov sindrom in multififormni eritem).

- **Huda in trdovratna bolečina** v trebuhu (v predelu želodca), ki lahko izžareva v hrbet, pa tudi siljenje na bruhanje in bruhanje, so lahko znak vnetja trebušne slinavke (pankreatitisa).

Posvetujte se z zdravnikom tudi, če se pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- Bolečina v želodcu.
- Driska.
- Izguba apetita.
- Siljenje na bruhanje.
- Bruhanje.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- **Simptomi nizkega krvnega sladkorja** (hipoglikemije) se lahko pojavijo, če zdravilo Vipdomet jemljete skupaj z insulinom ali s sulfonilsečninami (npr. glipizid, tolbutamid, glibenklamid). **Simptomi lahko vključujejo:** tresenje, znojenje, tesnobo, zamegljen vid, občutek ščemenja v ustnicah, bledico, spremembo razpoloženja ali zmedenost. Vrednost krvnega sladkorja se lahko zniža pod normalno, vendar pa se jo z zaužitjem sladkorja lahko spet zviša. Priporočamo, da imate pri sebi nekaj kock sladkorja, sladkarij, piškotov ali sladek sadni sok.
- Prehladu podobni simptomi, kot so boleče žrelo, zamašen nos, občutek utrujenosti, zvišana telesna temperatura, mrzlica, suh kašelj.
- Izpuščaj.
- Srbeča koža s koprivnico ali brez nje.
- Glavobol.
- Prebavne motnje, zgaga.
- Bruhanje in/ali driska.
- Kovinski okus.
- Znižana ali nizka koncentracija vitamina B₁₂ v krvi (simptomi lahko vključujejo izjemno utrujenost (izčrpanost), boleč in rdeč jezik (glositis), mravljinčenje (parestezija) ali blede ali rumeno kožo). Zdravnik bo morda naročil nekaj preiskav, da bi ugotovil vzrok vaših simptomov, saj so nekateri od njih lahko tudi posledica sladkorne bolezni ali drugih nepovezanih zdravstvenih težav.

Zelo redki:

- Težave z jetri (vnetje jeter, nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter).
- Eritem (pordelost kože).

Neznana pogostnost:

- Težave z jetri, kot so siljenje na bruhanje, bruhanje, bolečina v trebuhu, neobičajna ali nepojasnjena utrujenost, izguba apetita, temen urin ali rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic.
- Vnetje vezivnega tkiva v ledvicah (intersticijski nefritis).
- Mehurji na koži (bulozni pemfigoid).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Vipdomet

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Vipdomet

- **Zdravilni učinkovini** sta alogliptin in metforminijev klorid.
Ena 12,5 mg/850 mg filmsko obložena tableta vsebuje alogliptinijev benzoat v količini, ki ustreza 12,5 mg alogliptina, in 850 mg metforminijevega klorida.
Ena 12,5 mg/1.000 mg filmsko obložena tableta vsebuje alogliptinijev benzoat v količini, ki ustreza 12,5 mg alogliptina, in 1.000 mg metforminijevega klorida.
- **Pomožne snovi** so: manitol, mikrokristalna celuloza, povidon K30, krosopovidon Tipa A, magnezijev stearat, hipromeloza, smukec, titanov dioksid (E171) in rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Vipdomet in vsebina pakiranja

- Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete (tablete) so svetlo rumene, podolgovate (približno 21,0 mm dolge in 10,1 mm široke), obojestransko izbočene, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "12.5/850" na eni in "322M" na drugi strani.
- Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete (tablete) so blede rumene, podolgovate (približno 22,3 mm dolge in 10,7 mm široke), obojestransko izbočene, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "12.5/1000" na eni in "322M" na drugi strani.

Zdravilo Vipdomet je na voljo v pretisnih omotih, ki vsebujejo 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 tablet, ali v večodmernem pakiranju, ki vsebuje 2 pakiranja po 98 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +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 AS
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
Tel: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.