

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vipdomet 12,5 mg/850 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа алоглиптинов бензоат, еквивалентно на 12,5 mg алоглиптин, и 850 mg метформинов хидрохлорид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Светложълти, продълговати (приблизително 21,0 mm дълги и 10,1 mm широки), двойноизпъкнали, филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „12.5/850“ от едната страна и „322M“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vipdomet е показан при лечението на възрастни пациенти на 18 и повече години със захарен диабет тип 2:

- като допълнение към диета и физически упражнения за подобряване на гликемичния контрол при възрастни пациенти, неадекватно контролирани само с максималната поносима за тях доза метформин, или при онези, които вече се лекуват с комбинацията от алоглиптин и метформин.
- в комбинация с пиоглитазон (т.е. тройна комбинирана терапия) като допълнение към диета и упражнения при възрастни пациенти, неадекватно контролирани с максималните поносими за тях дози метформин и пиоглитазон.
- в комбинация с инсулин (т.е. тройна комбинирана терапия) като допълнение към диета и упражнения за подобряване на гликемичния контрол при пациенти в случаите, когато само инсулин в стабилна доза и метформин не осигуряват адекватен гликемичен контрол.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За различните схеми на прилагане Vipdomet се предлага с количества на активното вещество 12,5 mg/850 mg и 12,5 mg/1 000 mg във филмирани таблетки.

Възрастни (≥ 18 години)

Дозата на Vipdomet трябва да бъде индивидуализирана на базата на текущата схема на лечение на пациента.

При пациенти, неадекватно контролирани само с максималната поносима доза метформинов хидрохлорид, препоръчителната доза е една таблетка от 12,5 mg/850 mg или 12,5 mg/1 000 mg два пъти дневно, съответстващо на 25 mg алоглиптин плюс 1 700 mg или 2 000 mg метформинов хидрохлорид дневно, в зависимост от дозата метформинов хидрохлорид, която вече е приемана.

При пациенти, недостатъчно контролирани с двойна терапия с максималната поносима доза метформин и пиоглитазон, дозата на пиоглитазон трябва да бъде поддържана, а Vipdomet се прилага едновременно; дозата на алоглиптин трябва да бъде 12,5 mg два пъти дневно (25 mg обща дневна доза) и се прилага метформинов хидрохлорид в доза, подобна на вече приеманата (850 mg или 1 000 mg два пъти дневно).

Необходимо е повишено внимание, когато алоглиптин се използва в комбинация с метформин и тиазолидиндион, тъй като при тази тройна терапия е наблюдаван повишен риск от хипогликемия (вж. точка 4.4). В случай на хипогликемия може да се обмисли по-ниска доза на тиазолидиндиона или на метформин.

При пациенти, които преминават от прием на отделни таблетки алоглиптин и метформин (като двойна терапия или като част от тройна терапия с инсулин), се прилагат общите дневни дози на алоглиптин и метформин, които вече са приемани; дозата на алоглиптин трябва да се раздели наполовина, тъй като ще се приема два пъти дневно, докато дозата на метформин трябва да остане непроменена.

При пациенти, недостатъчно контролирани с двойна комбинирана терапия с инсулин и максималната поносима доза метформин, дозата на Vipdomet следва да осигури алоглиптин в доза 12,5 mg два пъти дневно (25 mg обща дневна доза) и метформин в доза, подобна на вече приеманата.

Може да се обмисли по-ниска доза инсулин с цел намаляване на риска от хипогликемия.

Максималната препоръчителна дневна доза от 25 mg алоглиптин не трябва да се надвишава.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходима корекция на дозата въз основа на възрастта. Въпреки това дозирането на алоглиптин трябва да бъде консервативно при пациенти в напреднала възраст поради възможността за намалена бъбречна функция при тази популация.

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 60 ml/min) не е необходима корекция на дозата на Vipdomet (вж. точка 5.2).

Тъй като Vipdomet съдържа метформин, той не трябва да се използва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане или с терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа (креатининов клирънс < 60 ml/min) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Препоръчва се подходящо оценяване на бъбречната функция преди започването на лечение с Vipdomet и периодично след това (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Vipdomet не трябва да се използва при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Vipdomet при деца и юноши на възраст < 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Vipdomet трябва да се приема два пъти дневно поради фармакокинетиката на метформиновата си съставка. Трябва да се приема също така по време на хранене с цел да се намалят гастроинтестиналните нежелани реакции, свързани с метформин. Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода.

При пропускане на доза тя трябва да се приеме веднага след като пациентът си спомни. Не трябва да се приема двойна доза по същото време. В такъв случай пропуснатата доза не трябва да се приема.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или анамнеза за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, анафилактичен шок и ангиоедем, към който и да е инхибитор на дипептидил пептидаза 4 (dipeptidyl-peptidase-4, DPP-4) (вж. точки 4.4 и 4.8)
- Диабетна кетоацидоза, диабетна прекома
- Умерено или тежко бъбречно увреждане и терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 60 ml/min; вж. точка 4.4)
- Остри заболявания с потенциал да променят бъбречната функция, например:
 - дехидратация
 - тежка инфекция
 - шок
- Остро или хронично заболяване, което може да причини тъканна хипоксия (вж. точка 4.4), например:
 - сърдечна или дихателна недостатъчност
 - скорошен инфаркт на миокарда
 - шок
- Чернодробно увреждане (вж. точка 4.4)
- Остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Vipdomet не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1. Vipdomet не е заместител на инсулина за инсулин-зависими пациенти.

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза е много рядко, но сериозно (с висока смъртност при липса на навременно лечение) метаболитно усложнение, което може да се появи в резултат на кумулирането на метформин. Съобщените случаи на лактатна ацидоза при пациенти на метформин се появяват предимно при пациенти с диабет и значима бъбречна недостатъчност. Честотата на лактатната ацидоза може и трябва да се намали чрез оценяване и на други свързани рискови фактори, например лошо контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване, ексцесивен прием на алкохол, чернодробно увреждане и всякакви заболявания, свързани с хипоксия.

Диагноза

Диагнозата лактатна ацидоза трябва да се има предвид в случай на неспецифични симптоми като мускулни крампи и/или болка в корема и/или тежка астения. Лактатната ацидоза се характеризира още с ацидозна диспнея и хипотермия, последвана от кома. Лабораторните данни за поставяне на диагнозата са понижено рН на кръвта, плазмени нива на лактат над 5 mmol/l, повишени анионна разлика и съотношение лактат/пируват. Ако има съмнение за метаболитна ацидоза, лечението с Vipdomet трябва да се преустанови, а пациентът незабавно да се хоспитализира (вж. точка 4.9).

Бъбречна функция

Алоглиптин и метформин се екскретират основно чрез бъбреците. Рискът от свързана с метформин лактатна ацидоза нараства със степента на бъбречното увреждане, следователно серумните концентрации на креатинин трябва да бъдат определяни (и да се изчисляват съответните очаквани стойности за скоростта на гломерулна филтрация или креатининов клирънс) преди започване на лечението и редовно след това:

- най-малко веднъж годишно при пациенти с нормална бъбречна функция
- най-малко два до четири пъти годишно при пациенти със серумни концентрации на креатинин на горната граница на нормата и при пациенти в старческа възраст.

При пациенти в старческа възраст намалената бъбречна функция е честа и асимптомна. Повишено внимание е особено необходимо в случаите, когато бъбречната функция може да бъде нарушена, например при започване на антихипертензивна или диуретична терапия, или когато се започва лечение с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Vipdomet не се препоръчва при пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане или с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 60 ml/min) (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Алоглиптин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ сбор > 9 точки по скалата на Child-Pugh) и поради това употребата му при такива пациенти не се препоръчва (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Хирургия

Тъй като Vipdomet съдържа метформин, лечението трябва да се преустанови 48 часа преди планирана хирургична интервенция с обща, спинална или епидурална анестезия. Лечението обикновено не трябва да се подновява по-рано от 48 часа след това, и то само след като бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е нормална.

Приложение на йод-съдържащи контрастни вещества

Вътресъдовото приложение на йод-съдържащи контрастни вещества при рентгенологични изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност, свързана с лактатна ацидоза при пациенти, получаващи метформин. Поради това прилагането на Vipdomet трябва да се преустанови преди или към момента на изследването и да се възобнови не по-рано от 48 часа след това, и то само след като бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е нормална (вж. точка 4.5).

Употреба с други антихипергликемични лекарствени продукти и хипогликемия

Известно е, че инсулинът причинява хипогликемия. Поради това може да обмисли по-ниска доза на инсулина, за да се намали рискът от хипогликемия, когато този лекарствен продукт се използва в комбинация с Vipdomet (вж. точка 4.2).

Поради повишения риск от хипогликемия в комбинация с пиоглитазон, може да се обмисли по-ниска доза пиоглитазон, за да се намали рискът от хипогликемия, когато това лекарство се използва в комбинация с Vipdomet (вж. точка 4.2).

Непроучени комбинации

Vipdomet не трябва да се използва в комбинация със сулфанилурейно производно, тъй като безопасността и ефикасността на тази комбинация не са напълно установени.

Промяна в клиничния статус на пациенти с контролиран преди това захарен диабет тип 2

Тъй като Vipdomet съдържа метформин, всеки пациент със захарен диабет тип 2, преди това добре контролиран с Vipdomet, при когото се появят отклонения в лабораторните показатели или се развие клинично проявено заболяване (особено неясно или не добре уточнено заболяване), трябва незабавно да се изследва за наличие на кетоацидоза или лактатна ацидоза. Изследването трябва да включва серумни електролити и кетони, кръвна захар и – при наличие на показания – рН на кръвта, лактат, пируват и нива на метформин. При поява на ацидоза в каквато и да е форма приемът на Vipdomet трябва се преустанови незабавно и да се предприемат други подходящи корективни мерки.

Реакции на свръхчувствителност

Реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, ангиоедем и ексфолиативни кожни заболявания, включително синдром на Stevens-Johnson, са наблюдавани за инхибитори на DPP-4 и са съобщавани спонтанно за алоглиптин в постмаркетинговия период. При клинични проучвания на алоглиптин са съобщавани анафилактични реакции с ниска честота.

Остър панкреатит

Употребата на инхибитори на DPP-4 е свързвана с риск от развитие на остър панкреатит. В сборен анализ на данните от 13 проучвания общата честота на съобщенията за панкреатит при пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, 12,5 mg алоглиптин, активна контрола или плацебо, е съответно 2, 1, 1 или 0 събития на 1 000 пациентогодини. В проучването за сърдечно-съдови резултати честотата на съобщенията за панкреатит при пациенти, лекувани с алоглиптин или плацебо, са съответно 3 или 2 събития на 1 000 пациентогодини. В постмаркетинговия период има спонтанни съобщения за нежелани реакции на остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерния симптом на остър панкреатит: персистираща, много силна коремна болка, която може да ирадира към гърба. При съмнение за панкреатит приемът на Vipdomet трябва да се преустанови; ако диагнозата остър панкреатит се потвърди, приемът на Vipdomet не трябва да се подновява. Не е известно дали пациенти с анамнеза за панкреатит са с повишен риск за развитие на панкреатит по време на употребата на Vipdomet. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

Чернодробни ефекти

Получени са постмаркетингови съобщения за чернодробна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност. Причинно-следствена връзка не е установена. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за възможни чернодробни аномалии. Необходимо е своевременно да се получат резултати от изследвания на чернодробната функция при пациенти със симптоми, предполагащи увреждане на черния дроб. Ако се открие аномалия и не се установи алтернативна етиология, да се обмисли прекратяване на лечението с алоглиптин.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременно приложение на 100 mg алоглиптин веднъж дневно и 1 000 mg метформин хидрохлорид два пъти дневно в продължение на 6 дни при здрави индивиди няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на алоглиптин или метформин.

Конкретни фармакокинетични проучвания за лекарствени взаимодействия не са провеждани с Vipdomet. В тази точка са изложени накратко наблюдаваните взаимодействия с отделните съставки на Vipdomet (алоглиптин/метформин), както са посочени в съответната им Кратка характеристика на продукта.

Ефекти на други лекарствени продукти върху алоглиптин

Алоглиптин се екскретира основно в непроменен вид в урината и метаболизмът от ензимната система на цитохром (CYP) P450 е незначителен (вж. точка 5.2). Взаимодействия с CYP инхибитори следователно не се очакват и не са доказани.

Резултати от клинични проучвания за взаимодействия също не показват клинично значими ефекти на гемфиброзил (инхибитор на CYP2C8/9), флуконазол (инхибитор на CYP2C9), кетоназол (инхибитор на CYP3A4), циклоспорин (инхибитор на р-гликопротеин), воглибоза (алфа-глюкозидазен инхибитор), дигоксин, метформин, циметидин, пиоглитазон или аторвастатин върху фармакокинетиката на алоглиптин.

Ефекти на алоглиптин върху други лекарствени продукти

In vitro проучвания показват, че алоглиптин не инхибира и не индуцира изоформите на CYP 450 в концентрации, постигнати с препоръчителната доза от 25 mg алоглиптин (вж. точка 5.2). Взаимодействия със субстрати на изоформи на CYP 450 следователно не се очакват и не са доказани. При проучвания *in vitro* е установено, че алоглиптин не е нито субстрат, нито инхибитор на ключовите транспортери, свързани с разпределението на лекарства в бъбреците: транспортер на органични аниони -1, транспортер на органични аниони -3 или транспортер на органични катиони -2 (OCT2). Освен това клиничните данни не предполагат взаимодействие с инхибитори или субстрати на р-гликопротеин.

При клинични проучвания алоглиптин не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на кофеин, (R)-варфарин, пиоглитазон, глибурид, толбутамид, (S)-варфарин, декстрометорфан, аторвастатин, мидазолам, перорален контрацептив (норетиндрон и етинилестрадиол), дигоксин, фексофенадин, метформин или циметидин; като по този начин се предоставят *in vivo* данни, че тенденцията за предизвикване на взаимодействия със субстрати на CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, р-гликопротеин и OCT2, е слаба.

При здрави индивиди алоглиптин няма ефект върху протромбиновото време или международното нормализирано съотношение (INR) при едновременно приложение с варфарин.

Комбинация на алоглиптин с други антидиабетни лекарствени продукти

Резултатите от проучвания с метформин, пиоглитазон (тиазолидиндион), воглибоза (алфа-глюкозидазен инхибитор) и глибурид (сулфанилурейно производно) не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Взаимодействия с метформин

Комбинации, които не се препоръчват

Алкохол

Има повишен риск от лактатна ацидоза при остра алкохолна интоксикация (особено при гладуване, недохранване или чернодробна недостатъчност), дължаща се на метформиновата съставка (вж. точка 4.4). Да се избягва консумацията на алкохол и лекарствени продукти, съдържащи алкохол.

Катионни лекарствени продукти

Катионни вещества, които се елиминират чрез тубулна бъбречна секреция (напр. циметидин), могат да взаимодействат с метформин чрез конкуриране за общи транспортни системи в бъбречните тубули. Проучване, проведено при седем здрави доброволци, показва, че циметидин (400 mg два пъти дневно) повишава системната експозиция на метформин (площ под кривата, AUC) с 50% и C_{max} с 81%. Поради това трябва да се обмисли стриктно проследяване на гликемичния контрол, коригиране на дозата в рамките на препоръчителната дозировка и промени в лечението на диабета при едновременно приложение на катионни лекарствени продукти, които се елиминират чрез тубулна бъбречна секреция.

Йод-съдържащи контрастни вещества

Вътресъдовото приложение на йод-съдържащи контрастни вещества може да доведе до бъбречна недостатъчност, която води до кумулиране на метформин и риск от лактатна ацидоза. Поради това прилагането на Vipdomet трябва да се преустанови преди или към момента на изследването и да се възобнови не по-рано от 48 часа след това, и то само след като бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е нормална (вж. точка 4.4).

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Лекарствени продукти с присъща хипергликемична активност

Глюкокортикоидите (приложени системно или локално), бета-2 агонистите и диуретиците (вж. също точка 4.4) имат присъща хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде информиран и да се извършва по-често проследяване на кръвната захар, особено в началото на лечението с подобни лекарствени продукти. Ако е необходимо, дозата на Vipdomet трябва да се коригира по време на терапията с другия лекарствен продукт и при нейното преустановяване.

АСЕ-инхибитори

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) могат да понижат нивата на кръвната захар. Ако е необходимо, дозата на Vipdomet трябва да се коригира по време на терапията с другия лекарствен продукт и при нейното преустановяване.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на Vipdomet при бременни жени. Проучванията при бременни плъхове на комбинирано лечение с алоглиптин плюс метформин показват репродуктивна токсичност при експозиция 5-20 пъти по-висока (съответно за метформин и алоглиптин) от експозицията при хора при препоръчителната доза.

Vipdomet не трябва да се прилага по време на бременност.

Риск, свързан с алоглиптин

Липсват данни от употребата на алоглиптин при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Риск, свързан с метформин

Ограничени данни от употребата на метформин при бременни жени не показват повишен риск от вродени аномалии. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност, при клинично значими дози (вж. точка 5.3).

Кърмене

Не са провеждани проучвания при плъхове с лактация с комбинирани активни вещества на Vipdomet. При проучвания, проведени с отделните активни вещества, както алоглиптин, така и метформин се екскретират в млякото на лактиращи плъхове. Не е известно дали алоглиптин се екскретира в кърмата. Малки количества метформин се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Vipdomet, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с Vipdomet за жената.

Фертилитет

Ефектът на Vipdomet върху фертилитета при хора не е проучен. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху фертилитета в проучванията при животни, проведени с алоглиптин или с метформин (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vipdomet не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от хипогликемия, особено, когато се използва в комбинация с инсулин или пиоглитазон.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Клиничните проучвания, проведени в подкрепа на ефикасността и безопасността на Vipdomet, включват едновременно приложение на алоглиптин и метформин като отделни таблетки. Резултатите от проучвания за биоеквивалентност обаче показват, че филмираните таблетки Vipdomet са биоеквивалентни на съответстващите дози алоглиптин и метформин, прилагани едновременно като отделни таблетки.

Предоставената информация се основава на общо 7 150 пациенти със захарен диабет тип 2, включително 4 201 пациенти, лекувани с алоглиптин и метформин, които участват в 7 фаза 3 двойнослепи, плацебо- или активно контролирани клинични проучвания. Тези проучвания оценяват ефектите на едновременно приложение на алоглиптин и метформин върху гликемичния контрол и тяхната безопасност като начална комбинирана терапия, като двойна терапия при пациенти, лекувани първоначално само с метформин, и като допълваща терапия към тиазолидиндион или инсулин.

Профилът на безопасност на едновременно приложените алоглиптин и метформин е в съответствие с този на отделните съставки, както е показано в клинични проучвания за алоглиптин и от наличните цялостни данни за метформин. При това положение в тази точка са изложени накратко нежеланите реакции на отделните съставки на Vipdomet (алоглиптин/метформин), както са посочени в съответната им Кратка характеристика на продукта.

Алоглиптин

Предоставената информация се основава на общо 9 405 пациенти със захарен диабет тип 2, включително 3 750 пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, и 2 476 пациенти, лекувани с 12,5 mg алоглиптин, които участват в едно фаза 2 или 12 фаза 3 двойнослепи, плацебо- или активно контролирани клинични проучвания. Освен това е проведено проучване за сърдечно-съдови резултати с 5 380 пациенти със захарен диабет тип 2 и скорошен остър коронарен синдром, в което 2 701 пациенти са рандомизирани за прием на алоглиптин и 2 679 са рандомизирани за прием на плацебо. Тези проучвания оценяват ефектите на алоглиптин върху гликемичния контрол и безопасността му като монотерапия, като начална комбинирана терапия с метформин или тиазолидиндион и като добавка към терапията с метформин, сулфанилурейно производно, тиазолидиндион (със или без метформин или сулфанилурейно производно) или инсулин (със или без метформин).

В сборен анализ на данните от 13 проучвания общата честота на нежеланите събития, сериозните нежелани събития и нежеланите събития, водещи до преустановяване на терапията, са сравними при пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, 12,5 mg алоглиптин, активна контрола или плацебо. Най-честата нежелана реакция при пациентите, лекувани с 25 mg алоглиптин, е главоболие.

Безопасността на алоглиптин при пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) и по-младите пациенти (< 65 години) е сходна.

Табличен списък на нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по системо-органни класове и честота. Честотите са определени по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Алоглиптин

Наблюдаваните нежелани реакции в сборни основни фаза 3 контролирани клинични проучвания на алоглиптин като монотерапия и като добавено лекарство за комбинирана терапия с участието на 5 659 пациенти са изброени по-долу (Таблица 1).

Таблица 1: Нежелани реакции, наблюдавани в обобщени основни фаза 3 контролирани клинични проучвания	
Системо-органни класове	Честота на нежеланите реакции
Нежелана реакция	
<i>Инфекции и инфестации</i>	
Инфекции на горните дихателни пътища	Чести
Назофарингит	Чести
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Главоболие	Чести
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Коремна болка	Чести
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Чести
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Сърбеж	Чести
Обрив	Чести

Алоглиптин/метформин

Наблюдаваните нежелани реакции в обобщените основни фаза 3 контролирани клинични проучвания на алоглиптин като добавено лекарство за комбинирана терапия с метформин с участието на 7 151 пациенти са изброени по-долу (Таблица 2).

Таблица 2: Нежелани реакции, наблюдавани в обобщени основни фаза 3 контролирани клинични проучвания	
Системо-органични класове Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции
<i>Инфекции и инфестации</i> Инфекции на горните дихателни пътища Назофарингит	Чести Чести
<i>Нарушения на нервната система</i> Главоболие	Чести
<i>Стомашно-чревни нарушения</i> Гастроентерит Коремна болка Диария Повръщане Гастрит Гастроезофагеална рефлуксна болест	Чести Чести Чести Чести Чести Чести
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i> Сърбеж Обрив	Чести Чести

Алоглиптин

Постмаркетингов опит

В Таблица 3 са показани допълнителни нежелани реакции, които са съобщавани спонтанно в постмаркетинговия период.

Таблица 3: Спонтанно съобщавани постмаркетингови нежелани реакции към алоглиптин	
Системо-органични класове Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции
<i>Нарушения на имунната система</i> Свръхчувствителност	С неизвестна честота
<i>Стомашно-чревни нарушения</i> Остър панкреатит	С неизвестна честота
<i>Хепатобилиарни нарушения</i> Чернодробна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност	С неизвестна честота
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i> Ексфолиативни кожни заболявания, включително синдром на Stevens-Johnson Ангиоедем Уртикария	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота

Метформин

Данни от клинични изпитвания и постмаркетингов опит

В Таблица 4 са показани допълнителни нежелани реакции, които са съобщавани от клинични проучвания и постмаркетинговия период.

Таблица 4: Честота на нежеланите реакции към метформин, идентифицирани по данни от клинични проучвания и постмаркетингов опит	
Системо-органични класове	Честота на нежеланите реакции
Нежелана реакция	
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
Лактатна ацидоза	Много редки
Дефицит на витамин В12	Много редки
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Метален вкус	Чести
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Коремна болка	Много чести
Диария	Много чести
Загуба на апетит	Много чести
Гадене	Много чести
Повръщане	Много чести
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Хепатит	Много редки
Отклонения в показателите на чернодробните функционални тестове	Много редки
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Еритем	Много редки
Сърбеж	Много редки
Уртикария	Много редки

Описание на избрани нежелани реакции

Лактатна ацидоза: 0,03 случая/1 000 пациентогодини (вж. точка 4.4).

Дългосрочното лечение с метформин е свързано с намалена абсорбция на витамин В12, което като цяло изглежда няма клинично значение. В много редки случаи обаче това може доведе до клинично значим дефицит на витамин В12 (напр. мегалобластна анемия).

Стомашно-чревни нарушения се появяват най-често при започване на лечението и изчезват спонтанно в повечето случаи. Тези нарушения може да се предотвратят чрез прием на метформин 2 пъти дневно по време на хранене или след нахранване.

Съобщава се за отделни случаи на хепатит или абнормни стойности на чернодробните функционални изследвания, които отзвучават след преустановяване на лечението с метформин.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Липсват данни по отношение на предозирането на Vipdomet.

Алоглиптин

Най-високите дози алоглиптин, прилагани в клинични проучвания, са еднократни дози от 800 mg при здрави индивиди и дози от 400 mg веднъж дневно в продължение на 14 дни при пациенти със захарен диабет тип 2 (еквивалентни съответно на 32 пъти и 16 пъти повече от препоръчителната обща дневна доза от 25 mg алоглиптин).

Метформин

Значително предозиране на метформин или съпътстващи рискове могат да доведат до лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза представлява спешен медицински проблем и трябва да се лекува в болница.

Лечение

В случай на предозиране трябва да се прилагат подходящи поддържащи мерки, както се налага от клиничния статус на пациента.

Минимални количества алоглиптин се отстраняват чрез хемодиализа (приблизително 7% от веществото се отстранява по време на 3-часова сесия за хемодиализа). Следователно хемодиализата е от малка клинична полза за отстраняване на алоглиптин при предозиране. Не е известно дали алоглиптин се отстранява чрез перитонеална диализа.

Най-ефикасният метод за отстраняване на лактат и метформин е хемодиализата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антидиабетни лекарства; комбинации от перорални лекарства, намаляващи кръвната захар.

АТС код: A10BD13.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Vipdomet комбинира две антихипергликемични лекарства с допълващи се и различни механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти със захарен диабет тип 2: алоглиптин, инхибитор на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4), и метформин от класа бигванидини.

Алоглиптин

Алоглиптин е мощен и високоселективен инхибитор на DPP-4, над 10 000 пъти по-селективен за DPP-4 от другите свързани ензими, включително DPP-8 и DPP-9. DPP-4 е основният ензим, участващ в бързото разграждане на инкретин-хормоните, глюкагон-подобния пептид-1 (GLP-1) и GIP (глюкозозависим инсулиноотропен полипептид), които се освобождават от червата и нивата им се увеличават в отговор на хранене. GLP-1 и GIP повишават биосинтеза и секрецията на инсулин от бета-клетките на панкреаса, а GLP-1 освен това потиска секрецията на глюкагон и производството на глюкоза в черния дроб. Алоглиптин следователно подобрява гликемичния контрол чрез глюкозозависим механизъм, с което се засилва освобождаването на инсулин, а нивата на глюкагон се потискат, когато нивата на глюкозата са високи.

Метформин

Метформин е бигванидин с антихипергликемични ефекти, който понижава както базалната, така и постпрандиалната плазмена глюкоза. Той не стимулира инсулиновата секреция, поради което не причинява хипогликемия.

Метформин може да действа по 3 механизма:

- чрез намаляване на производството на глюкоза в черния дроб, като инхибира глюконеогенезата и гликогенолизата
- чрез умерено повишаване на чувствителността към инсулин на мускулите, което подобрява периферното поемане и усвояване на глюкозата
- чрез забавяне на чревната абсорбция на глюкозата.

Метформин стимулира интрацелуларния синтез на гликоген, като действа върху гликоген синтазата. Той също така повишава транспортния капацитет на определени видове мембранни транспортери на глюкозата (GLUT-1 и GLUT-4).

При хората, независимо от действието си върху гликемията, метформин има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. Това е доказано при терапевтични дози в контролирани, средносрочни или дългосрочни клинични проучвания; метформин намалява нивата на общия холестерол, LDL холестерола и триглицеридите.

Клинична ефикасност

Клиничните проучвания, проведени в подкрепа на ефикасността на Vipdomet, включват едновременно приложение на алоглиптин и метформин като отделни таблетки. Резултатите от проучвания за биоеквивалентност обаче показват, че филмираните таблетки Vipdomet са биоеквивалентни на съответстващите дози алоглиптин и метформин, прилагани едновременно като отделни таблетки.

Едновременно приложение на алоглиптин и метформин е проучено като двойна терапия при пациенти, които първоначално са лекувани само с метформин, и като допълваща терапия към тиазолидиндион или инсулин.

Прилагането на 25 mg алоглиптин при пациенти със захарен диабет тип 2 дава пиково инхибиране на DPP-4 в рамките на 1-2 часа, което надвишава 93% както след еднократна доза от 25 mg, така и след прием веднъж дневно в продължение на 14 дни. Инхибирането на DPP-4 остава над 81% на 24-я час след 14-дневен прием. Когато 4-часовите постпрандиални концентрации на глюкозата се усреднят за закуската, обяда и вечерята, 14-дневното лечение с 25 mg алоглиптин дава средно плацебо-коригирано намаление от -35,2 mg/dl в сравнение с изходното ниво.

Както самостоятелно, така и в комбинация с 30 mg пиоглитазон дозата от 25 mg алоглиптин значимо понижава постпрандиалната глюкоза и постпрандиалния глюкагон, като същевременно значимо повишава постпрандиалните нива на активния GLP-1 в седмица 16, в сравнение с плацебо ($p < 0,05$). Освен това 25 mg алоглиптин самостоятелно и в комбинация с 30 mg пиоглитазон води до статистически значимо ($p < 0,001$) понижаване на общите триглицериди в седмица 16, измерено чрез постпрандиалната нарастваща промяна на $AUC_{(0-8)}$ спрямо изходното ниво, в сравнение с плацебо.

Общо 7 151 пациенти със захарен диабет тип 2, включително 4 202 пациенти, лекувани с алоглиптин и метформин, участват в 7 фаза 3 двойнослепи, плацебо- или активно контролирани клинични проучвания, проведени с цел оценка на ефектите на едновременно приложение на алоглиптин и метформин върху гликемичния контрол и тяхната безопасност. В тези проучвания 696 от лекуваните с алоглиптин/метформин пациенти са на възраст ≥ 65 години.

Като цяло лечението с препоръчителната обща дневна доза от 25 mg алоглиптин в комбинация с метформин подобрява гликемичния контрол. Това е определено от клинично значимо и статистически значимо понижаване на гликирания хемоглобин (HbA1c) и плазмената глюкоза на гладно, в сравнение с контролата от изходното ниво до крайната точка на проучването. Понижаването на HbA1c е подобно в различните подгрупи, включително за бъбречно увреждане, възраст, пол и индекс на телесна маса, а междурасовите различия (напр. между хора от бялата раса и представители на други раси) са малки. Клинично значимо понижаване на HbA1c в сравнение с контролите също са наблюдавани независимо от изходното фоновото лечение. По-висока изходна стойност на HbA1c е свързана с по-голямо понижаване на HbA1c. По принцип ефектите на алоглиптин върху телесното тегло и липидите са били неутрални.

Алоглиптин като допълваща терапия към метформин

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 847 mg) води до статистически значими подобрения спрямо изходните нива на HbA1c и плазмената глюкоза на гладно в седмица 26, в сравнение с добавянето на плацебо (Таблица 5). Значимо по-голям брой пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин (44,4%), в сравнение с получаващите плацебо (18,3%), постигат таргетни нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 26 ($p < 0,001$).

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 835 mg) води до подобрения спрямо изходното ниво на HbA1c на седмица 52 и седмица 104. В седмица 52 намалението на HbA1c с 25 mg алоглиптин плюс метформин (-0,76%, Таблица 6) е подобно на полученото с глипизид (средна доза = 5,2 mg) плюс терапия с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 824 mg, -0,73%). На седмица 104 намалението на HbA1c с 25 mg алоглиптин плюс метформин (-0,72%, Таблица 6) е по-голямо от полученото с глипизид плюс метформин (-0,59%). Средната промяна спрямо изходното ниво на плазмената глюкоза на гладно на седмица 52 за 25 mg алоглиптин и метформин е значимо по-голяма от тази за глипизид и метформин ($p < 0,001$). До седмица 104 средната промяна спрямо изходното ниво на плазмената глюкоза на гладно за 25 mg алоглиптин и метформин е -3,2 mg/dl в сравнение с 5,4 mg/dl за глипизид и метформин. Повече пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин и метформин (48,5%) постигат целеви нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в сравнение с получаващите глипизид и метформин (42,8%) ($p=0,004$).

Едновременното приложение на 12,5 mg алоглиптин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид два пъти дневно води до статистически значими подобрения спрямо изходните нива на HbA1c и плазмената глюкоза на гладно в седмица 26, в сравнение със самостоятелното приложение на 12,5 mg алоглиптин два пъти дневно или на 1 000 mg метформинов хидрохлорид два пъти дневно. Значимо по-голям брой пациенти, получаващи 12,5 mg алоглиптин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид два пъти дневно (59,5%), в сравнение с получаващите само 12,5 mg алоглиптин два пъти дневно (20,2%, $p < 0,001$) или 1 000 mg метформинов хидрохлорид два пъти дневно (34,3%, $p < 0,001$), постигат целеви нива на HbA1c $< 7,0\%$ в седмица 26.

Алоглиптин като допълваща терапията към метформин плюс тиазолидиндион

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с пиоглитазон (средна доза = 35,0 mg, със или без метформин или сулфанилурейно производно) води до статистически значими подобрения спрямо изходните нива на HbA1c и плазмената глюкоза на гладно в седмица 26, в сравнение с добавянето на плацебо (Таблица 5). Клинично значимо понижаване на HbA1c в сравнение с плацебо също е наблюдавано за 25 mg алоглиптин, независимо от това дали пациентите са получавали едновременно терапия с метформин или сулфанилурейно производно. Значимо по-голям брой пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин (49,2%), в сравнение с получаващите плацебо (34,0%), постигат целеви нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 26 ($p = 0,004$).

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с 30 mg пиоглитазон в комбинация с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 867,9 mg) води до подобрения спрямо изходното ниво на HbA1c в седмица 52, които са както с не по-малка ефективност, така и със статистическо превъзходство спрямо подобренията при терапия с 45 mg пиоглитазон в комбинация с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 847,6 mg, Таблица 6). Значимото понижаване на HbA1c, наблюдавано при 25 mg алоглиптин плюс 30 mg пиоглитазон и метформин, е трайно през целия 52-седмичен период на лечение, в сравнение с 45 mg пиоглитазон и метформин ($p < 0,001$ във всички времеви точки). Освен това средната промяна спрямо изходното ниво на плазмената глюкоза на гладно в седмица 52 за 25 mg алоглиптин плюс 30 mg пиоглитазон и метформин е значимо по-голяма от тази за 45 mg пиоглитазон и метформин ($p < 0,001$). Значимо по-голям брой пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин плюс 30 mg пиоглитазон и метформин (33,2%), в сравнение с получаващите 45 mg пиоглитазон и метформин (21,3%), постигат целеви нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 52 ($p < 0,001$).

Алоглиптин като допълваща терапията към метформин плюс инсулин

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с инсулин (средна доза = 56,5 IU, със или без метформин) води до статистически значими подобрения спрямо изходните нива на HbA1c и плазмената глюкоза на гладно в седмица 26, в сравнение с добавянето на плацебо (Таблица 5). Клинично значими намаления на HbA1c в сравнение с плацебо също са наблюдавани за 25 mg алоглиптин, независимо от това дали пациентите са получавали едновременно терапия с метформин. Повече пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин (7,8%), в сравнение с получаващите плацебо (0,8%), постигат целеви нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 26.

Таблица 5: Промяна в HbA1c (%) спрямо изходното ниво с алоглиптин 25 mg в седмица 26 по плацебо- или активно контролирано проучване (FAS, LOCF)			
Проучване	Средно изходно ниво на HbA1c (%) (SD)	Средна промяна спрямо изходното ниво на HbA1c (%)[†] (SE)	Коригирана спрямо плацебо промяна спрямо изходното ниво на HbA1c (%)[†] (2-странен 95% CI)
<i>Плацебо-контролирани проучвания на комбинирана терапия с добавено лекарство</i>			
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с метформин (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно със сулфанилурейно производно (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с тиазолидиндион ± метформин или сулфанилурейно производно (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с инсулин ± метформин (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = пълен набор от анализи LOCF = последно проведено екстраполирано наблюдение [†] Средни стойности на най-малките квадрати, коригирани за предшестващия статус на антихипергликемичната терапия и изходните стойности * p<0,001 в сравнение с плацебо или плацебо+комбинирано лечение			

Таблица 6: Промяна в HbA1c (%) спрямо изходното ниво с алоглиптин 25 mg по активно контролирано проучване (PPS, LOCF)			
Проучване	Средно изходно ниво на HbA1c (%) (SD)	Средна промяна спрямо изходното ниво на HbA1c (%)[†] (SE)	Коригирана спрямо лечението промяна спрямо изходното ниво на HbA1c (%)[†] (1-странен CI)
<i>Проучвания на комбинирана терапия с добавено лекарство</i>			
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с метформин спрямо сулфанилурейно производно + метформин			
Промяна в седмица 52 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-безкрайност, 0,059)
Промяна в седмица 104 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-безкрайност, -0,006)
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с тиазолидиндион + метформин спрямо титриран тиазолидиндион + метформин			
Промяна в седмица 26 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-безкрайност, -0,35)
Промяна в седмица 52 n=(303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-безкрайност, 0,28)
PPS = набор по протокол LOCF = последно проведено екстраполирано наблюдение * Статистически демонстрирани не по-малка ефикасност и превъзходство [†] Средни стойности на най-малките квадрати, коригирани за предшестващия статус на антихипергликемичната терапия и изходните стойности			

Старческа възраст (≥ 65 години)

Ефикасността и безопасността на препоръчителните дози алоглиптин и метформин в подгрупа от пациенти със захарен диабет тип 2 и възраст ≥ 65 години са прегледани и е установено, че съответстват на профила, получен при пациенти на възраст < 65 години.

Клинична безопасност

Безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система

В сборен анализ на данните от 13 проучвания общите честоти на сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален инсулт са били сравними при пациенти на лечение с 25 mg алоглиптин, активна контрола или плацебо.

Освен това е проведено проспективно рандомизирано проучване по отношение безопасност за сърдечно-съдови резултати при 5 380 пациенти с висок фонов сърдечно-съдов риск, за да се изследва ефекта от алоглиптин спрямо плацебо (когато се прибави към стандартно лечение) върху големи нежелани сърдечно-съдови събития (major adverse cardiovascular events, MACE), включително времето до първо настъпване на събитие в съставната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален инсулт при пациенти със скорошно (15 до 90 дни) остро коронарно събитие. На изходно ниво пациентите са били на средна възраст 61 години, средна давност на диабета 9,2 години и средна стойност на HbA1c 8,0%.

Проучването демонстрира, че алоглиптин не повишава риска от настъпване на MACE спрямо плацебо [Коефициент на риск: 0,96; 1-странен 99% доверителен интервал: 0-1,16]. В групата на алоглиптин при 11,3% от пациентите е възникнало MACE спрямо 11,8% от пациентите в групата на плацебо.

Таблица 7. MACE, съобщени в проучването за сърдечно-съдови резултати		
	Брой пациенти (%)	
	Алоглиптин 25 mg	Плацебо
	N=2 701	N=2 679
Основна съставна крайна точка [Първо събитие на СС смърт, нефатален МИ и нефатален инсулт]	305 (11,3)	316 (11,8)
Сърдечно-съдова смърт*	89 (3,3)	111 (4,1)
Нефатален инфаркт на миокарда	187 (6,9)	173 (6,5)
Нефатален инсулт	29 (1,1)	32 (1,2)
*Общо има 153 участници (5,7%) в групата с алоглиптин и 173 участници (6,5%) в групата с плацебо, които са починали (смъртност по всякакви причини).		

Има 703 пациенти, при които е настъпило събитие в рамките на вторичната съставна точка MACE (първо събитие на сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален инсулт и реваскуларизация по спешност поради нестабилна стенокардия). В групата с алоглиптин при 12,7% (344 участници) е настъпило събитие в рамките на вторичната съставна точка MACE, спрямо 13,4% (359 участници) в групата с плацебо [Коефициент на риск = 0,95; 1-странен 99% доверителен интервал: 0-1,14].

Хипогликемия

В обобщен анализ на данните от 12 проучвания общата честота на епизодите на хипогликемия е по-ниска при пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, отколкото при пациенти, лекувани с 12,5 mg алоглиптин, активна контрола или плацебо (съответно 3,6%, 4,6%, 12,9% и 6,2%). По-голямата част от тези епизоди са леки до умерени по интензитет. Общата честота на епизодите на тежка хипогликемия е сравнима при пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин или 12,5 mg алоглиптин, и е по-ниска от честотата при пациенти, лекувани с активен контрол или плацебо (съответно 0,1%, 0,1%, 0,4% и 0,4%). В проспективното рандомизирано контролирано проучване по отношение на сърдечно-съдови резултати съобщените от изследователите събития на хипогликемия са подобни при пациенти, получаващи плацебо (6,5%) и пациенти, получаващи алоглиптин (6,7%) в допълнение към стандартното лечение.

В клинично проучване на алоглиптин като монотерапия честотата на хипогликемията е подобна на тази при плацебо и по-ниска в сравнение с плацебо в друго проучване – като добавено лекарство към сулфанилурейно производно.

По-високи стойности за хипогликемия са наблюдавани при тройна терапия с тиазолидиндион и метформин и в комбинация с инсулин, както е наблюдавано при други инхибитори на DPP-4.

Пациенти (≥ 65 години) със захарен диабет тип 2 се считат за по-податливи на епизоди на хипогликемия, отколкото пациенти на възраст < 65 години. В обобщен анализ на данните от 12 проучвания общата честота на епизодите на хипогликемия при пациенти на възраст ≥ 65 години, лекувани с 25 mg алоглиптин (3,8%), е подобна на тази при пациенти на възраст < 65 години (3,6%).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vipdomet във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Резултатите от проучвания за биоеквивалентност показват, че филмираните таблетки Vipdomet са биоеквивалентни на съответстващите дози алоглиптин и метформин, прилагани едновременно като отделни таблетки.

Едновременното приложение на 100 mg алоглиптин веднъж дневно и 1 000 mg метформинов хидрохлорид два пъти дневно в продължение на 6 дни при здрави индивиди няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на алоглиптин или метформин.

Приложението на Vipdomet с храна не води до промяна в общата експозиция (AUC) на алоглиптин или метформин. Пиковите плазмени концентрации на алоглиптин и метформин обаче намаляват съответно с 13% и 28%, когато Vipdomet е прилаган с храна. Няма промяна във времето за достигане на пикова плазмена концентрация (T_{max}) на алоглиптин, но T_{max} на метформин закъснява с 1,5 часа. Тези промени вероятно нямат клинично значение (вж. по-долу).

Vipdomet трябва да се приема два пъти дневно поради фармакокинетиката на метформиновата си съставка. Трябва да се приема също така по време на хранене с цел да се намалят гастроинтестиналните нежелани реакции, свързани с метформин (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на Vipdomet при деца и юноши на възраст < 18 години все още не е установена. Липсват данни (вж. точка 4.2).

В тази точка са изложени накратко фармакокинетичните свойства на отделните съставки на Vipdomet (алоглиптин/метформин), както са посочени в съответната им Кратка характеристика на продукта.

Алоглиптин

Доказано е, че фармакокинетиката на алоглиптин е сходна при здрави индивиди и при пациенти със захарен диабет тип 2.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на алоглиптин е приблизително 100%.

Прилагането заедно с храна с високо съдържание на мазнини не води до промяна в общата и пиковата експозиция на алоглиптин. Алоглиптин следователно може да се прилага със или без храна.

След прилагане на единични перорални дози до 800 mg при здрави индивиди алоглиптин се абсорбира бързо с пикови плазмени концентрации, настъпващи 1 до 2 часа (медианно T_{max}) след приема.

Не е наблюдавано клинично значимо кумулиране след многократен прием както при здрави индивиди, така и при пациенти със захарен диабет тип 2.

Общата и пиковата експозиция на алоглиптин се повишават пропорционално при еднократни дози от 6,25 mg до 100 mg алоглиптин (покриващи диапазона на терапевтичната доза). Коефициентът на вариация между различните индивиди е малък за AUC на алоглиптин (17%).

Разпределение

След еднократна интравенозна доза от 12,5 mg алоглиптин при здрави индивиди обемът на разпределение през терминалната фаза е 417 l, което показва, че лекарството е добре разпределено в тъканите.

Алоглиптин е 20-30% свързан с плазмените протеини.

Биотрансформация

Алоглиптин не претърпява екстензивен метаболизъм – 60-70% от дозата се екскретира като непроменено лекарство в урината.

Два второстепенни метаболита са открити след прилагане на перорална доза [^{14}C] алоглиптин – N-деметилян алоглиптин, M-I (< 1% от изходното съединение) и N-ацетилян алоглиптин, M-II (< 6% от изходното съединение). M-I е активен метаболит и е високоселективен инхибитор на DPP-4, подобно на алоглиптин; M-II не показва каквато и да е инхибиторна активност спрямо DPP-4 или други DPP-свързани ензими. *In vitro* данни показват, че CYP2D6 и CYP3A4 допринасят за ограниченото метаболизиране на алоглиптин.

In vitro проучвания показват, че алоглиптин не индуцира CYP1A2, CYP2B6 и CYP2C9 и не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 при концентрации, постигнати с препоръчителната обща дневна доза от 25 mg алоглиптин. Проучвания *in vitro* са доказали, че алоглиптин е слаб индуктор на CYP3A4, но няма данни, които показват, че алоглиптин индуцира CYP3A4 в проучвания *in vivo*.

В проучвания *in vitro* алоглиптин не е бил инхибитор на следните бъбречни транспортери: OAT1, OAT3 и OCT2.

Алоглиптин съществува предимно под формата на своя (R)-енантиомер (> 99%) и претърпява слабо или никакво хирално превръщане *in vivo* в (S)-енантиомера. (S)-енантиомерът е неоткриваем при терапевтични дози.

Елиминиране

Алоглиптин се елиминира със среден терминален полуживот ($T_{1/2}$) приблизително 21 часа.

След прилагане на перорална доза [^{14}C] алоглиптин 76% от общата радиоактивност се елиминира в урината, а 13% се открива в изпражненията.

Средният бъбречен клирънс на алоглиптин (170 ml/min) е по-голям от средната приблизителна скорост на гломерулна филтрация (около 120 ml/min), което предполага активна бъбречна екскреция в някаква степен.

Зависимост от времето

Общата експозиция ($AUC_{(0-\infty)}$) на алоглиптин след прилагане на единична доза е подобна на експозицията по време на един интервал на прилагане ($AUC_{(0-24)}$) след 6 дни на прием веднъж дневно. Това показва липса на зависимост от времето в кинетиката на алоглиптин след многократно прилагане.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Единична доза от 50 mg алоглиптин е прилагана на четири групи пациенти с различни степени на бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCl) по формулата на Cockcroft-Gault): лека (CrCl = > 50 до ≤ 80 ml/min), умерена (CrCl = ≥ 30 до ≤ 50 ml/min), тежка (CrCl = < 30 ml/min) и терминална бъбречна недостатъчност на хемодиализа.

Приблизително 1,7-кратно увеличение на AUC за алоглиптин е наблюдавано при пациенти с леко бъбречно увреждане. Въпреки това, тъй като разпределението на стойностите на AUC за алоглиптин при тези пациенти е в същия диапазон както при участниците от контролната група, не е необходима корекция на дозата на алоглиптин за пациенти с леко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане, или с терминална бъбречна недостатъчност на хемодиализа е наблюдавано съответно приблизително 2- и 4-кратно повишаване на системната експозиция на алоглиптин. (Пациенти с терминална бъбречна недостатъчност се подлагат на хемодиализа веднага след приема на алоглиптин. На базата на средните концентрации в диализата е установено, че около 7% от лекарството се отстранява по време на 3-часова сесия за хемодиализа). Следователно, за да се поддържа системна експозиция на алоглиптин, сходна с наблюдаваната при пациенти с нормална бъбречна функция, по-ниски дози алоглиптин трябва да се използват при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане, или с терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа (вж. по-горе и точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Общата експозиция на алоглиптин е приблизително 10% по-ниска, а пиковата експозиция е приблизително 8% по-ниска при пациенти с умерено чернодробно увреждане в сравнение с индивиди от контролната група. Величината на това намаляване не се счита за клинично значима. Следователно не е необходима корекция на дозата на алоглиптин при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (общ сбор от 5 до 9 точки по скалата на Child-Pugh). Алоглиптин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ сбор > 9 точки по скалата на Child-Pugh).

Възраст, пол, раса, телесно тегло

Възрастта (65-81 години), полът, расата (бели, чернокожи и азиатци) и телесното тегло нямат никакъв клинично значим ефект върху фармакокинетиката на алоглиптин. Не е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на алоглиптин при деца и юноши на възраст < 18 години не е установена. Липсват данни (вж. точка 4.2 и по-горе).

Метформин

Абсорбция

След перорален прием на метформин максималната плазмена концентрация (C_{max}) се достига след приблизително 2,5 часа (T_{max}). Абсолютната бионаличност на таблетка от 500 mg или 850 mg метформинов хидрохлорид е 50-60% при здрави индивиди. След перорален прием неабсорбираната фракция, установена в изпражненията, е 20-30%.

След перорално приложение абсорбцията на метформин е непълна и зависи от насищането. Предполага се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин е нелинейна.

При препоръчителните дози и схеми на прилагане на метформин стационарни плазмени концентрации се постигат за 24-48 часа и обикновено са под 1 микрограм/ml. При

контролирани клинични проучвания максималните плазмени нива на метформин ($C_{\max}$) не превишават 4 микрограма/ml, дори при максимални дози.

Храната леко забавя и намалява степента на абсорбцията на метформин. След перорално приложение на таблетка с 850 mg метформинов хидрохлорид са наблюдавани 40% по-ниски пикови плазмени концентрации, 25% намаление на AUC и 35-минутно удължаване на времето до пикова плазмена концентрация ($T_{\max}$). Клиничното значение на тези находки не е известно.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформин се разпределя в еритроцитите. Кръвната пикова концентрация е по-ниска от плазмената пикова концентрация и се появява приблизително по същото време. Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен компартимент на разпределение. Средният обем на разпределение (V_d) е в границите на 63-276 l.

Биотрансформация

Метформин се екскретира непроменен в урината. Няма установени метаболити при хора.

Елиминиране

Бъбречният клирънс на метформин е > 400 ml/min, което показва, че метформин се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорална доза наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е приблизително 6,5 часа.

Когато бъбречната функция е нарушена, бъбречният клирънс е намален пропорционално на този на креатинина и така елиминационният полуживот се удължава, което води до повишени нива на метформин в плазмата.

Vipdomet

Специални популации

Бъбречно увреждане

Поради метформиновата си съставка Vipdomet не трябва да се използва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане, или с терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Vipdomet не трябва да се използва при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Едновременното лечение с алоглиптин и метформин не създава нови токсичности и не са наблюдавани ефекти върху токсикокинетиката на което и да е от двете съединения.

При плъхове не се появяват свързани с лечението фетални аномалии след едновременното приложение в границите на експозиция приблизително 28 до 29 пъти на алоглиптин и 2 до 2,5 пъти на метформин спрямо максималната препоръчителна доза за хора съответно 25 mg дневно и 2 000 mg дневно. Комбинацията показва тератогенен потенциал при малък брой фетуси (микрофталмия, малка очна изпъкналост и „вълча паст“) при по-високи дози на метформин (граница на експозиция приблизително 20 пъти и 5-6 пъти над максималната препоръчителна доза за хора съответно за алоглиптин и метформин).

Следващите данни са находки от проучвания, проведени с алоглиптин или метформин поотделно.

Алоглиптин

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и токсичност.

Дозата, при която не се наблюдава нежелан ефект (NOAEL) в проучванията за токсичност при многократно прилагане на плъхове и кучета с продължителност съответно до 26 и 39 седмици дава граници за експозиция, които са приблизително съответно 147 и 227 пъти над експозицията при хора при препоръчителната обща дневна доза от 25 mg алоглиптин.

Алоглиптин не е генотоксичен при стандартен набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност.

Алоглиптин не е карциногенен при 2-годишни проучвания за карциногенност, проведени при плъхове и мишки. Минимална до лека преходноклетъчна хиперплазия е наблюдавана в пикочния мехур на мъжки плъхове при най-ниската доза (27-кратната експозиция при хора) без установяване на ясен NOEL (доза, при която не се наблюдава ефект).

Не са наблюдавани нежелани ефекти на алоглиптин върху фертилитета, репродуктивните качества или ранното ембрионално развитие при плъхове със системна експозиция много над експозицията при хора при препоръчителната доза. Въпреки че фертилитетът не е засегнат, слабо статистическо повишение в броя на абнормните сперматозоиди е наблюдавано при мъжките животни с експозиция много над експозицията при хора при препоръчителната доза.

Алоглиптин преминава през плацентата при плъхове.

Алоглиптин не е тератогенен при плъхове или зайци със системна експозиция при NOAEL много над експозицията при хора за препоръчителната доза. По-високи дози на алоглиптин не са тератогенни, но водят до токсичност за майката и са свързани със забавена и/или липсваща осификация на костите и с намалено телесно тегло на фетусите.

При проучвания на пре- и постнаталното развитие при плъхове, експозиция много над експозицията при хора при препоръчителната доза, не уврежда развиващия се ембрион и не засяга растежа и развитието на потомството. По-високи дози алоглиптин намаляват телесното тегло на потомството и упражняват някои ефекти върху развитието, считани за вторични по отношение на малкото телесно тегло.

Проучванията при плъхове с лактация показват, че алоглиптин се екскретира в млякото.

Не са наблюдавани свързани с алоглиптин ефекти при млади плъхове след многократно прилагане на дозата в продължение на 4 и 8 седмици.

Метформин

Предклиничните данни за метформин не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол
Микрокристална целулоза
Повидон
Кросповидон
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Талк
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от полихлоротрифлуороетилен (PCTFE)/поливинилхлорид (PVC) с алуминиево покритие Опаковки с 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196 или 200 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharma A/S
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Дания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/843/001-012

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19/09/2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа алоглиптинов бензоат, еквивалентно на 12,5 mg алоглиптин, и 1 000 mg метформин хидрохлорид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бледожълти, продълговати (приблизително 22,3 mm дълги и 10,7 mm широки), двойноизпъкнали, филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „12.5/1000“ от едната страна и „322M“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vipdomet е показан при лечението на възрастни пациенти на 18 и повече години със захарен диабет тип 2:

- като допълнение към диета и физически упражнения за подобряване на гликемичния контрол при възрастни пациенти, неадекватно контролирани само с максималната поносима за тях доза метформин, или при онези, които вече се лекуват с комбинацията от алоглиптин и метформин.
- в комбинация с пиоглитазон (т.е. тройна комбинирана терапия) като допълнение към диета и упражнения при възрастни пациенти, неадекватно контролирани с максималните поносими за тях дози метформин и пиоглитазон.
- в комбинация с инсулин (т.е. тройна комбинирана терапия) като допълнение към диета и упражнения за подобряване на гликемичния контрол при пациенти в случаите, когато само инсулин в стабилна доза и метформин не осигуряват адекватен гликемичен контрол.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За различните схеми на прилагане Vipdomet се предлага с количества на активното вещество 12,5 mg/850 mg и 12,5 mg/1 000 mg във филмирани таблетки.

Възрастни (≥ 18 години)

Дозата на Vipdomet трябва да бъде индивидуализирана на базата на текущата схема на лечение на пациента.

При пациенти, неадекватно контролирани само с максималната поносима доза метформинов хидрохлорид, препоръчителната доза е една таблетка от 12,5 mg/850 mg или 12,5 mg/1 000 mg два пъти дневно, съответстващо на 25 mg алоглиптин плюс 1 700 mg или 2 000 mg метформинов хидрохлорид дневно, в зависимост от дозата метформинов хидрохлорид, която вече е приемана.

При пациенти, недостатъчно контролирани с двойна терапия с максималната поносима доза метформин и пиоглитазон, дозата на пиоглитазон трябва да бъде поддържана, а Vipdomet се прилага едновременно; дозата на алоглиптин трябва да бъде 12,5 mg два пъти дневно (25 mg обща дневна доза) и се прилага метформинов хидрохлорид в доза, подобна на вече приеманата (850 mg или 1 000 mg два пъти дневно).

Необходимо е повишено внимание, когато алоглиптин се използва в комбинация с метформин и тиазолидиндион, тъй като при тази тройна терапия е наблюдаван повишен риск от хипогликемия (вж. точка 4.4). В случай на хипогликемия може да се обмисли по-ниска доза на тиазолидиндиона или на метформин.

При пациенти, които преминават от прием на отделни таблетки алоглиптин и метформин (като двойна терапия или като част от тройна терапия с инсулин), се прилагат общите дневни дози на алоглиптин и метформин, които вече са приемани; дозата на алоглиптин трябва да се раздели наполовина, тъй като ще се приема два пъти дневно, докато дозата на метформин трябва да остане непроменена.

При пациенти, недостатъчно контролирани с двойна комбинирана терапия с инсулин и максималната поносима доза метформин, дозата на Vipdomet следва да осигури алоглиптин в доза 12,5 mg два пъти дневно (25 mg обща дневна доза) и метформин в доза, подобна на вече приеманата.

Може да се обмисли по-ниска доза инсулин с цел намаляване на риска от хипогликемия.

Максималната препоръчителна дневна доза от 25 mg алоглиптин не трябва да се надвишава.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходима корекция на дозата въз основа на възрастта. Въпреки това дозирането на алоглиптин трябва да бъде консервативно при пациенти в напреднала възраст поради възможността за намалена бъбречна функция при тази популация.

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 60 ml/min) не е необходима корекция на дозата на Vipdomet (вж. точка 5.2).

Тъй като Vipdomet съдържа метформин, той не трябва да се използва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане или с терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа (креатининов клирънс < 60 ml/min) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Препоръчва се подходящо оценяване на бъбречната функция преди започването на лечение с Vipdomet и периодично след това (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Vipdomet не трябва да се използва при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Vipdomet при деца и юноши на възраст < 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Vipdomet трябва да се приема два пъти дневно поради фармакокинетиката на метформиновата си съставка. Трябва да се приема също така по време на хранене с цел да се намалят гастроинтестиналните нежелани реакции, свързани с метформин. Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода.

При пропускане на доза тя трябва да се приеме веднага след като пациентът си спомни. Не трябва да се приема двойна доза по същото време. В такъв случай пропуснатата доза не трябва да се приема.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или анамнеза за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, анафилактичен шок и ангиоедем, към който и да е инхибитор на дипептидил пептидаза 4 (dipeptidyl-peptidase-4, DPP-4) (вж. точки 4.4 и 4.8)
- Диабетна кетоацидоза, диабетна прекома
- Умерено или тежко бъбречно увреждане и терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 60 ml/min; вж. точка 4.4)
- Остри заболявания с потенциал да променят бъбречната функция, например:
 - дехидратация
 - тежка инфекция
 - шок
- Остро или хронично заболяване, което може да причини тъканна хипоксия (вж. точка 4.4), например:
 - сърдечна или дихателна недостатъчност
 - скорошен инфаркт на миокарда
 - шок
- Чернодробно увреждане (вж. точка 4.4)
- Остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Vipdomet не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1. Vipdomet не е заместител на инсулина за инсулин-зависими пациенти.

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза е много рядко, но сериозно (с висока смъртност при липса на навременно лечение) метаболитно усложнение, което може да се появи в резултат на кумулирането на метформин. Съобщените случаи на лактатна ацидоза при пациенти на метформин се появяват предимно при пациенти с диабет и значима бъбречна недостатъчност. Честотата на лактатната ацидоза може и трябва да се намали чрез оценяване и на други свързани рискови фактори, например лошо контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване, ексцесивен прием на алкохол, чернодробно увреждане и всякакви заболявания, свързани с хипоксия.

Диагноза

Диагнозата лактатна ацидоза трябва да се има предвид в случай на неспецифични симптоми като мускулни крампи и/или болка в корема и/или тежка астения. Лактатната ацидоза се характеризира още с ацидозна диспнея и хипотермия, последвана от кома. Лабораторните данни за поставяне на диагнозата са понижено рН на кръвта, плазмени нива на лактат над 5 mmol/l, повишени анионна разлика и съотношение лактат/пируват. Ако има съмнение за метаболитна ацидоза, лечението с Vipdomet трябва да се преустанови, а пациентът незабавно да се хоспитализира (вж. точка 4.9).

Бъбречна функция

Алоглиптин и метформин се екскретират основно чрез бъбреците. Рискът от свързана с метформин лактатна ацидоза нараства със степента на бъбречното увреждане, следователно серумните концентрации на креатинин трябва да бъдат определяни (и да се изчисляват съответните очаквани стойности за скоростта на гломерулна филтрация или креатининов клирънс) преди започване на лечението и редовно след това:

- най-малко веднъж годишно при пациенти с нормална бъбречна функция
- най-малко два до четири пъти годишно при пациенти със серумни концентрации на креатинин на горната граница на нормата и при пациенти в старческа възраст.

При пациенти в старческа възраст намалената бъбречна функция е честа и асимптомна. Повишено внимание е особено необходимо в случаите, когато бъбречната функция може да бъде нарушена, например при започване на антихипертензивна или диуретична терапия, или когато се започва лечение с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Vipdomet не се препоръчва при пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане или с терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 60 ml/min) (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Алоглиптин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ сбор > 9 точки по скалата на Child-Pugh) и поради това употребата му при такива пациенти не се препоръчва (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Хирургия

Тъй като Vipdomet съдържа метформин, лечението трябва да се преустанови 48 часа преди планирана хирургична интервенция с обща, спинална или епидурална анестезия. Лечението обикновено не трябва да се подновява по-рано от 48 часа след това, и то само след като бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е нормална.

Приложение на йод-съдържащи контрастни вещества

Вътресъдовото приложение на йод-съдържащи контрастни вещества при рентгенологични изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност, свързана с лактатна ацидоза при пациенти, получаващи метформин. Поради това прилагането на Vipdomet трябва да се преустанови преди или към момента на изследването и да се възобнови не по-рано от 48 часа след това, и то само след като бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е нормална (вж. точка 4.5).

Употреба с други антихипергликемични лекарствени продукти и хипогликемия

Известно е, че инсулинът причинява хипогликемия. Поради това може да обмисли по-ниска доза на инсулина, за да се намали рискът от хипогликемия, когато този лекарствен продукт се използва в комбинация с Vipdomet (вж. точка 4.2).

Поради повишения риск от хипогликемия в комбинация с пиоглитазон, може да се обмисли по-ниска доза пиоглитазон, за да се намали рискът от хипогликемия, когато това лекарство се използва в комбинация с Vipdomet (вж. точка 4.2).

Непроучени комбинации

Vipdomet не трябва да се използва в комбинация със сулфанилурейно производно, тъй като безопасността и ефикасността на тази комбинация не са напълно установени.

Промяна в клиничния статус на пациенти с контролиран преди това захарен диабет тип 2

Тъй като Vipdomet съдържа метформин, всеки пациент със захарен диабет тип 2, преди това добре контролиран с Vipdomet, при когото се появят отклонения в лабораторните показатели или се развие клинично проявено заболяване (особено неясно или не добре уточнено заболяване), трябва незабавно да се изследва за наличие на кетоацидоза или лактатна ацидоза. Изследването трябва да включва серумни електролити и кетони, кръвна захар и – при наличие на показания – рН на кръвта, лактат, пируват и нива на метформин. При поява на ацидоза в каквато и да е форма приемът на Vipdomet трябва се преустанови незабавно и да се предприемат други подходящи корективни мерки.

Реакции на свръхчувствителност

Реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, ангиоедем и ексфолиативни кожни заболявания, включително синдром на Stevens-Johnson, са наблюдавани за инхибитори на DPP-4 и са съобщавани спонтанно за алоглиптин в постмаркетинговия период. При клинични проучвания на алоглиптин са съобщавани анафилактични реакции с ниска честота.

Остър панкреатит

Употребата на инхибитори на DPP-4 е свързвана с риск от развитие на остър панкреатит. В сборен анализ на данните от 13 проучвания общата честота на съобщенията за панкреатит при пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, 12,5 mg алоглиптин, активна контрола или плацебо, е съответно 2, 1, 1 или 0 събития на 1 000 пациентогодини. В проучването за сърдечно-съдови резултати честотата на съобщенията за панкреатит при пациенти, лекувани с алоглиптин или плацебо, са съответно 3 или 2 събития на 1 000 пациентогодини. В постмаркетинговия период има спонтанни съобщения за нежелани реакции на остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерния симптом на остър панкреатит: персистираща, много силна коремна болка, която може да ирадира към гърба. При съмнение за панкреатит приемът на Vipdomet трябва да се преустанови; ако диагнозата остър панкреатит се потвърди, приемът на Vipdomet не трябва да се подновява. Не е известно дали пациенти с анамнеза за панкреатит са с повишен риск за развитие на панкреатит по време на употребата на Vipdomet. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

Чернодробни ефекти

Получени са постмаркетингови съобщения за чернодробна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност. Причинно-следствена връзка не е установена. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за възможни чернодробни аномалии. Необходимо е своевременно да се получат резултати от изследвания на чернодробната функция при пациенти със симптоми, предполагащи увреждане на черния дроб. Ако се открие аномалия и не се установи алтернативна етиология, да се обмисли прекратяване на лечението с алоглиптин.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременно приложение на 100 mg алоглиптин веднъж дневно и 1 000 mg метформин хидрохлорид два пъти дневно в продължение на 6 дни при здрави индивиди няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на алоглиптин или метформин.

Конкретни фармакокинетични проучвания за лекарствени взаимодействия не са провеждани с Vipdomet. В тази точка са изложени накратко наблюдаваните взаимодействия с отделните съставки на Vipdomet (алоглиптин/метформин), както са посочени в съответната им Кратка характеристика на продукта.

Ефекти на други лекарствени продукти върху алоглиптин

Алоглиптин се екскретира основно в непроменен вид в урината и метаболизмът от ензимната система на цитохром (CYP) P450 е незначителен (вж. точка 5.2). Взаимодействия с CYP инхибитори следователно не се очакват и не са доказани.

Резултати от клинични проучвания за взаимодействия също не показват клинично значими ефекти на гемфиброзил (инхибитор на CYP2C8/9), флуконазол (инхибитор на CYP2C9), кетоназол (инхибитор на CYP3A4), циклоспорин (инхибитор на р-гликопротеин), воглибоза (алфа-глюкозидазен инхибитор), дигоксин, метформин, циметидин, пиоглитазон или аторвастатин върху фармакокинетиката на алоглиптин.

Ефекти на алоглиптин върху други лекарствени продукти

In vitro проучвания показват, че алоглиптин не инхибира и не индуцира изоформите на CYP 450 в концентрации, постигнати с препоръчителната доза от 25 mg алоглиптин (вж. точка 5.2). Взаимодействия със субстрати на изоформи на CYP 450 следователно не се очакват и не са доказани. При проучвания *in vitro* е установено, че алоглиптин не е нито субстрат, нито инхибитор на ключовите транспортери, свързани с разпределението на лекарства в бъбреците: транспортер на органични аниони -1, транспортер на органични аниони -3 или транспортер на органични катиони -2 (OCT2). Освен това клиничните данни не предполагат взаимодействие с инхибитори или субстрати на р-гликопротеин.

При клинични проучвания алоглиптин не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на кофеин, (R)-варфарин, пиоглитазон, глибурид, толбутамид, (S)-варфарин, декстрометорфан, аторвастатин, мидазолам, перорален контрацептив (норетиндрон и етинилестрадиол), дигоксин, фексофенадин, метформин или циметидин; като по този начин се предоставят *in vivo* данни, че тенденцията за предизвикване на взаимодействия със субстрати на CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, р-гликопротеин и OCT2, е слаба.

При здрави индивиди алоглиптин няма ефект върху протромбиновото време или международното нормализирано съотношение (INR) при едновременно приложение с варфарин.

Комбинация на алоглиптин с други антидиабетни лекарствени продукти

Резултатите от проучвания с метформин, пиоглитазон (тиазолидиндион), воглибоза (алфа-глюкозидазен инхибитор) и глибурид (сулфанилурейно производно) не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Взаимодействия с метформин

Комбинации, които не се препоръчват

Алкохол

Има повишен риск от лактатна ацидоза при остра алкохолна интоксикация (особено при гладуване, недохранване или чернодробна недостатъчност), дължаща се на метформиновата съставка (вж. точка 4.4). Да се избягва консумацията на алкохол и лекарствени продукти, съдържащи алкохол.

Катионни лекарствени продукти

Катионни вещества, които се елиминират чрез тубулна бъбречна секреция (напр. циметидин), могат да взаимодействат с метформин чрез конкуриране за общи транспортни системи в бъбречните тубули. Проучване, проведено при седем здрави доброволци, показва, че циметидин (400 mg два пъти дневно) повишава системната експозиция на метформин (площ под кривата, AUC) с 50% и C_{max} с 81%. Поради това трябва да се обмисли стриктно проследяване на гликемичния контрол, коригиране на дозата в рамките на препоръчителната дозировка и промени в лечението на диабета при едновременно приложение на катионни лекарствени продукти, които се елиминират чрез тубулна бъбречна секреция.

Йод-съдържащи контрастни вещества

Вътресъдовото приложение на йод-съдържащи контрастни вещества може да доведе до бъбречна недостатъчност, която води до кумулиране на метформин и риск от лактатна ацидоза. Поради това прилагането на Vipdomet трябва да се преустанови преди или към момента на изследването и да се възобнови не по-рано от 48 часа след това, и то само след като бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е нормална (вж. точка 4.4).

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Лекарствени продукти с присъща хипергликемична активност

Глюкокортикоидите (приложени системно или локално), бета-2 агонистите и диуретиците (вж. също точка 4.4) имат присъща хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде информиран и да се извършва по-често проследяване на кръвната захар, особено в началото на лечението с подобни лекарствени продукти. Ако е необходимо, дозата на Vipdomet трябва да се коригира по време на терапията с другия лекарствен продукт и при нейното преустановяване.

АСЕ-инхибитори

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) могат да понижат нивата на кръвната захар. Ако е необходимо, дозата на Vipdomet трябва да се коригира по време на терапията с другия лекарствен продукт и при нейното преустановяване.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на Vipdomet при бременни жени. Проучванията при бременни плъхове на комбинирано лечение с алоглиптин плюс метформин показват репродуктивна токсичност при експозиция 5-20 пъти по-висока (съответно за метформин и алоглиптин) от експозицията при хора при препоръчителната доза.

Vipdomet не трябва да се прилага по време на бременност.

Риск, свързан с алоглиптин

Липсват данни от употребата на алоглиптин при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Риск, свързан с метформин

Ограничени данни от употребата на метформин при бременни жени не показват повишен риск от вродени аномалии. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност, при клинично значими дози (вж. точка 5.3).

Кърмене

Не са провеждани проучвания при плъхове с лактация с комбинирани активни вещества на Vipdomet. При проучвания, проведени с отделните активни вещества, както алоглиптин, така и метформин се екскретират в млякото на лактиращи плъхове. Не е известно дали алоглиптин се екскретира в кърмата. Малки количества метформин се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Vipdomet, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с Vipdomet за жената.

Фертилитет

Ефектът на Vipdomet върху фертилитета при хора не е проучен. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху фертилитета в проучванията при животни, проведени с алоглиптин или с метформин (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vipdomet не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от хипогликемия, особено, когато се използва в комбинация с инсулин или пиоглитазон.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Клиничните проучвания, проведени в подкрепа на ефикасността и безопасността на Vipdomet, включват едновременно приложение на алоглиптин и метформин като отделни таблетки. Резултатите от проучвания за биоеквивалентност обаче показват, че филмираните таблетки Vipdomet са биоеквивалентни на съответстващите дози алоглиптин и метформин, прилагани едновременно като отделни таблетки.

Предоставената информация се основава на общо 7 150 пациенти със захарен диабет тип 2, включително 4 201 пациенти, лекувани с алоглиптин и метформин, които участват в 7 фаза 3 двойнослепи, плацебо- или активно контролирани клинични проучвания. Тези проучвания оценяват ефектите на едновременно приложение на алоглиптин и метформин върху гликемичния контрол и тяхната безопасност като начална комбинирана терапия, като двойна терапия при пациенти, лекувани първоначално само с метформин, и като допълваща терапия към тиазолидиндион или инсулин.

Профилът на безопасност на едновременно приложените алоглиптин и метформин е в съответствие с този на отделните съставки, както е показано в клинични проучвания за алоглиптин и от наличните цялостни данни за метформин. При това положение в тази точка са изложени накратко нежеланите реакции на отделните съставки на Vipdomet (алоглиптин/метформин), както са посочени в съответната им Кратка характеристика на продукта.

Алоглиптин

Предоставената информация се основава на общо 9 405 пациенти със захарен диабет тип 2, включително 3 750 пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, и 2 476 пациенти, лекувани с 12,5 mg алоглиптин, които участват в едно фаза 2 или 12 фаза 3 двойнослепи, плацебо- или активно контролирани клинични проучвания. Освен това е проведено проучване за сърдечно-съдови резултати с 5 380 пациенти със захарен диабет тип 2 и скорошен остър коронарен синдром, в което 2 701 пациенти са рандомизирани за прием на алоглиптин и 2 679 са рандомизирани за прием на плацебо. Тези проучвания оценяват ефектите на алоглиптин върху гликемичния контрол и безопасността му като монотерапия, като начална комбинирана терапия с метформин или тиазолидиндион и като добавка към терапията с метформин, сулфанилурейно производно, тиазолидиндион (със или без метформин или сулфанилурейно производно) или инсулин (със или без метформин).

В сборен анализ на данните от 13 проучвания общата честота на нежеланите събития, сериозните нежелани събития и нежеланите събития, водещи до преустановяване на терапията, са сравними при пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, 12,5 mg алоглиптин, активна контрола или плацебо. Най-честата нежелана реакция при пациентите, лекувани с 25 mg алоглиптин, е главоболие.

Безопасността на алоглиптин при пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) и по-младите пациенти (< 65 години) е сходна.

Табличен списък на нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по системо-органни класове и честота. Честотите са определени по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Алоглиптин

Наблюдаваните нежелани реакции в сборни основни фаза 3 контролирани клинични проучвания на алоглиптин като монотерапия и като добавено лекарство за комбинирана терапия с участието на 5 659 пациенти са изброени по-долу (Таблица 1).

Таблица 1: Нежелани реакции, наблюдавани в обобщени основни фаза 3 контролирани клинични проучвания	
Системо-органни класове Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции
<i>Инфекции и инфестации</i> Инфекции на горните дихателни пътища Назофарингит	Чести Чести
<i>Нарушения на нервната система</i> Главоболие	Чести
<i>Стомашно-чревни нарушения</i> Коремна болка Гастроезофагеална рефлуксна болест	Чести Чести
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i> Сърбеж Обрив	Чести Чести

Алоглиптин/метформин

Наблюдаваните нежелани реакции в обобщените основни фаза 3 контролирани клинични проучвания на алоглиптин като добавено лекарство за комбинирана терапия с метформин с участието на 7 151 пациенти са изброени по-долу (Таблица 2).

Таблица 2: Нежелани реакции, наблюдавани в обобщени основни фаза 3 контролирани клинични проучвания	
Системо-органични класове Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции
<i>Инфекции и инфестации</i> Инфекции на горните дихателни пътища Назофарингит	Чести Чести
<i>Нарушения на нервната система</i> Главоболие	Чести
<i>Стомашно-чревни нарушения</i> Гастроентерит Коремна болка Диария Повръщане Гастрит Гастрорезофагеална рефлуксна болест	Чести Чести Чести Чести Чести Чести
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i> Сърбеж Обрив	Чести Чести

Алоглиптин

Постмаркетингов опит

В Таблица 3 са показани допълнителни нежелани реакции, които са съобщавани спонтанно в постмаркетинговия период.

Таблица 3: Спонтанно съобщавани постмаркетингови нежелани реакции към алоглиптин	
Системо-органични класове Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции
<i>Нарушения на имунната система</i> Свръхчувствителност	С неизвестна честота
<i>Стомашно-чревни нарушения</i> Остър панкреатит	С неизвестна честота
<i>Хепатобилиарни нарушения</i> Чернодробна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност	С неизвестна честота
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i> Екسفолитивни кожни заболявания, включително синдром на Stevens-Johnson Ангиоедем Уртикария	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота

Метформин

Данни от клинични изпитвания и постмаркетингов опит

В Таблица 4 са показани допълнителни нежелани реакции, които са съобщавани от клинични проучвания и постмаркетинговия период.

Таблица 4: Честота на нежеланите реакции към метформин, идентифицирани по данни от клинични проучвания и постмаркетингов опит	
Системо-органични класове	Честота на нежеланите реакции
Нежелана реакция	
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
Лактатна ацидоза	Много редки
Дефицит на витамин В12	Много редки
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Метален вкус	Чести
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Коремна болка	Много чести
Диария	Много чести
Загуба на апетит	Много чести
Гадене	Много чести
Повръщане	Много чести
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Хепатит	Много редки
Отклонения в показателите на чернодробните функционални тестове	Много редки
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Еритем	Много редки
Сърбеж	Много редки
Уртикария	Много редки

Описание на избрани нежелани реакции

Лактатна ацидоза: 0,03 случая/1 000 пациентогодини (вж. точка 4.4).

Дългосрочното лечение с метформин е свързано с намалена абсорбция на витамин В12, което като цяло изглежда няма клинично значение. В много редки случаи обаче това може доведе до клинично значим дефицит на витамин В12 (напр. мегалобластна анемия).

Стомашно-чревни нарушения се появяват най-често при започване на лечението и изчезват спонтанно в повечето случаи. Тези нарушения може да се предотвратят чрез прием на метформин 2 пъти дневно по време на хранене или след нахранване.

Съобщава се за отделни случаи на хепатит или абнормни стойности на чернодробните функционални изследвания, които отзвучават след преустановяване на лечението с метформин.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Липсват данни по отношение на предозирането на Vipdomet.

Алоглиптин

Най-високите дози алоглиптин, прилагани в клинични проучвания, са еднократни дози от 800 mg при здрави индивиди и дози от 400 mg веднъж дневно в продължение на 14 дни при пациенти със захарен диабет тип 2 (еквивалентни съответно на 32 пъти и 16 пъти повече от препоръчителната обща дневна доза от 25 mg алоглиптин).

Метформин

Значително предозиране на метформин или съпътстващи рискове могат да доведат до лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза представлява спешен медицински проблем и трябва да се лекува в болница.

Лечение

В случай на предозиране трябва да се прилагат подходящи поддържащи мерки, както се налага от клиничния статус на пациента.

Минимални количества алоглиптин се отстраняват чрез хемодиализа (приблизително 7% от веществото се отстранява по време на 3-часова сесия за хемодиализа). Следователно хемодиализата е от малка клинична полза за отстраняване на алоглиптин при предозиране. Не е известно дали алоглиптин се отстранява чрез перитонеална диализа.

Най-ефикасният метод за отстраняване на лактат и метформин е хемодиализата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антидиабетни лекарства; комбинации от перорални лекарства, намаляващи кръвната захар.

АТС код: A10BD13.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Vipdomet комбинира две антихипергликемични лекарства с допълващи се и различни механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти със захарен диабет тип 2: алоглиптин, инхибитор на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4), и метформин от класа бигванидини.

Алоглиптин

Алоглиптин е мощен и високоселективен инхибитор на DPP-4, над 10 000 пъти по-селективен за DPP-4 от другите свързани ензими, включително DPP-8 и DPP-9. DPP-4 е основният ензим, участващ в бързото разграждане на инкретин-хормоните, глюкагон-подобния пептид-1 (GLP-1) и GIP (глюкозозависим инсулиноотропен полипептид), които се освобождават от червата и нивата им се увеличават в отговор на хранене. GLP-1 и GIP повишават биосинтеза и секрецията на инсулин от бета-клетките на панкреаса, а GLP-1 освен това потиска секрецията на глюкагон и производството на глюкоза в черния дроб. Алоглиптин следователно подобрява гликемичния контрол чрез глюкозозависим механизъм, с което се засилва освобождаването на инсулин, а нивата на глюкагон се потискат, когато нивата на глюкозата са високи.

Метформин

Метформин е бигванидин с антихипергликемични ефекти, който понижава както базалната, така и постпрандиалната плазмена глюкоза. Той не стимулира инсулиновата секреция, поради което не причинява хипогликемия.

Метформин може да действа по 3 механизма:

- чрез намаляване на производството на глюкоза в черния дроб, като инхибира глюконеогенезата и гликогенолизата
- чрез умерено повишаване на чувствителността към инсулин на мускулите, което подобрява периферното поемане и усвояване на глюкозата
- чрез забавяне на чревната абсорбция на глюкозата.

Метформин стимулира интрацелуларния синтез на гликоген, като действа върху гликоген синтазата. Той също така повишава транспортния капацитет на определени видове мембранни транспортери на глюкозата (GLUT-1 и GLUT-4).

При хората, независимо от действието си върху гликемията, метформин има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. Това е доказано при терапевтични дози в контролирани, средносрочни или дългосрочни клинични проучвания; метформин намалява нивата на общия холестерол, LDL холестерола и триглицеридите.

Клинична ефикасност

Клиничните проучвания, проведени в подкрепа на ефикасността на Vipdomet, включват едновременно приложение на алоглиптин и метформин като отделни таблетки. Резултатите от проучвания за биоеквивалентност обаче показват, че филмираните таблетки Vipdomet са биоеквивалентни на съответстващите дози алоглиптин и метформин, прилагани едновременно като отделни таблетки.

Едновременно приложение на алоглиптин и метформин е проучено като двойна терапия при пациенти, които първоначално са лекувани само с метформин, и като допълваща терапия към тиазолидиндион или инсулин.

Прилагането на 25 mg алоглиптин при пациенти със захарен диабет тип 2 дава пиково инхибиране на DPP-4 в рамките на 1-2 часа, което надвишава 93% както след еднократна доза от 25 mg, така и след прием веднъж дневно в продължение на 14 дни. Инхибирането на DPP-4 остава над 81% на 24-я час след 14-дневен прием. Когато 4-часовите постпрандиални концентрации на глюкозата се усреднят за закуската, обяда и вечерята, 14-дневното лечение с 25 mg алоглиптин дава средно плацебо-коригирано намаление от -35,2 mg/dl в сравнение с изходното ниво.

Както самостоятелно, така и в комбинация с 30 mg пиоглитазон дозата от 25 mg алоглиптин значимо понижава постпрандиалната глюкоза и постпрандиалния глюкагон, като същевременно значимо повишава постпрандиалните нива на активния GLP-1 в седмица 16, в сравнение с плацебо ($p < 0,05$). Освен това 25 mg алоглиптин самостоятелно и в комбинация с 30 mg пиоглитазон води до статистически значимо ($p < 0,001$) понижаване на общите триглицериди в седмица 16, измерено чрез постпрандиалната нарастваща промяна на $AUC_{(0-8)}$ спрямо изходното ниво, в сравнение с плацебо.

Общо 7 151 пациенти със захарен диабет тип 2, включително 4 202 пациенти, лекувани с алоглиптин и метформин, участват в 7 фаза 3 двойнослепи, плацебо- или активно контролирани клинични проучвания, проведени с цел оценка на ефектите на едновременно приложение на алоглиптин и метформин върху гликемичния контрол и тяхната безопасност. В тези проучвания 696 от лекуваните с алоглиптин/метформин пациенти са на възраст ≥ 65 години.

Като цяло лечението с препоръчителната обща дневна доза от 25 mg алоглиптин в комбинация с метформин подобрява гликемичния контрол. Това е определено от клинично значимо и статистически значимо понижаване на гликирания хемоглобин (HbA1c) и плазмената глюкоза на гладно, в сравнение с контролата от изходното ниво до крайната точка на проучването. Понижаването на HbA1c е подобно в различните подгрупи, включително за бъбречно увреждане, възраст, пол и индекс на телесна маса, а междурасовите различия (напр. между хора от бялата раса и представители на други раси) са малки. Клинично значимо понижаване на HbA1c в сравнение с контролите също са наблюдавани независимо от изходното фоновото лечение. По-висока изходна стойност на HbA1c е свързана с по-голямо понижаване на HbA1c. По принцип ефектите на алоглиптин върху телесното тегло и липидите са били неутрални.

Алоглиптин като допълваща терапия към метформин

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 847 mg) води до статистически значими подобрения спрямо изходните нива на HbA1c и плазмената глюкоза на гладно в седмица 26, в сравнение с добавянето на плацебо (Таблица 5). Значимо по-голям брой пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин (44,4%), в сравнение с получаващите плацебо (18,3%), постигат таргетни нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 26 ($p < 0,001$).

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 835 mg) води до подобрения спрямо изходното ниво на HbA1c на седмица 52 и седмица 104. В седмица 52 намалението на HbA1c с 25 mg алоглиптин плюс метформин (-0,76%, Таблица 6) е подобно на полученото с глипизид (средна доза = 5,2 mg) плюс терапия с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 824 mg, -0,73%). На седмица 104 намалението на HbA1c с 25 mg алоглиптин плюс метформин (-0,72%, Таблица 6) е по-голямо от полученото с глипизид плюс метформин (-0,59%). Средната промяна спрямо изходното ниво на плазмената глюкоза на гладно на седмица 52 за 25 mg алоглиптин и метформин е значимо по-голяма от тази за глипизид и метформин ($p < 0,001$). До седмица 104 средната промяна спрямо изходното ниво на плазмената глюкоза на гладно за 25 mg алоглиптин и метформин е -3,2 mg/dl в сравнение с 5,4 mg/dl за глипизид и метформин. Повече пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин и метформин (48,5%) постигат целеви нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в сравнение с получаващите глипизид и метформин (42,8%) ($p=0,004$).

Едновременното приложение на 12,5 mg алоглиптин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид два пъти дневно води до статистически значими подобрения спрямо изходните нива на HbA1c и плазмената глюкоза на гладно в седмица 26, в сравнение със самостоятелното приложение на 12,5 mg алоглиптин два пъти дневно или на 1 000 mg метформинов хидрохлорид два пъти дневно. Значимо по-голям брой пациенти, получаващи 12,5 mg алоглиптин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид два пъти дневно (59,5%), в сравнение с получаващите само 12,5 mg алоглиптин два пъти дневно (20,2%, $p < 0,001$) или 1 000 mg метформинов хидрохлорид два пъти дневно (34,3%, $p < 0,001$), постигат целеви нива на HbA1c $< 7,0\%$ в седмица 26.

Алоглиптин като допълваща терапията към метформин плюс тиазолидиндион

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с пиоглитазон (средна доза = 35,0 mg, със или без метформин или сулфанилурейно производно) води до статистически значими подобрения спрямо изходните нива на HbA1c и плазмената глюкоза на гладно в седмица 26, в сравнение с добавянето на плацебо (Таблица 5). Клинично значимо понижаване на HbA1c в сравнение с плацебо също е наблюдавано за 25 mg алоглиптин, независимо от това дали пациентите са получавали едновременно терапия с метформин или сулфанилурейно производно. Значимо по-голям брой пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин (49,2%), в сравнение с получаващите плацебо (34,0%), постигат целеви нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 26 ($p = 0,004$).

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с 30 mg пиоглитазон в комбинация с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 867,9 mg) води до подобрения спрямо изходното ниво на HbA1c в седмица 52, които са както с не по-малка ефективност, така и със статистическо превъзходство спрямо подобренията при терапия с 45 mg пиоглитазон в комбинация с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 847,6 mg, Таблица 6). Значимото понижаване на HbA1c, наблюдавано при 25 mg алоглиптин плюс 30 mg пиоглитазон и метформин, е трайно през целия 52-седмичен период на лечение, в сравнение с 45 mg пиоглитазон и метформин ($p < 0,001$ във всички времеви точки). Освен това средната промяна спрямо изходното ниво на плазмената глюкоза на гладно в седмица 52 за 25 mg алоглиптин плюс 30 mg пиоглитазон и метформин е значимо по-голяма от тази за 45 mg пиоглитазон и метформин ($p < 0,001$). Значимо по-голям брой пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин плюс 30 mg пиоглитазон и метформин (33,2%), в сравнение с получаващите 45 mg пиоглитазон и метформин (21,3%), постигат целеви нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 52 ($p < 0,001$).

Алоглиптин като допълваща терапията към метформин плюс инсулин

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с инсулин (средна доза = 56,5 IU, със или без метформин) води до статистически значими подобрения спрямо изходните нива на HbA1c и плазмената глюкоза на гладно в седмица 26, в сравнение с добавянето на плацебо (Таблица 5). Клинично значими намаления на HbA1c в сравнение с плацебо също са наблюдавани за 25 mg алоглиптин, независимо от това дали пациентите са получавали едновременно терапия с метформин. Повече пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин (7,8%), в сравнение с получаващите плацебо (0,8%), постигат целеви нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 26.

Таблица 5: Промяна в HbA1c (%) спрямо изходното ниво с алоглиптин 25 mg в седмица 26 по плацебо- или активно контролирано проучване (FAS, LOCF)			
Проучване	Средно изходно ниво на HbA1c (%) (SD)	Средна промяна спрямо изходното ниво на HbA1c (%)[†] (SE)	Коригирана спрямо плацебо промяна спрямо изходното ниво на HbA1c (%)[†] (2-странен 95% CI)
<i>Плацебо-контролирани проучвания на комбинирана терапия с добавено лекарство</i>			
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с метформин (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно със сулфанилурейно производно (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с тиазолидиндион ± метформин или сулфанилурейно производно (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с инсулин ± метформин (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = пълен набор от анализи LOCF = последно проведено екстраполирано наблюдение [†] Средни стойности на най-малките квадрати, коригирани за предшестващия статус на антихипергликемичната терапия и изходните стойности * p<0,001 в сравнение с плацебо или плацебо+комбинирано лечение			

Таблица 6: Промяна в HbA1c (%) спрямо изходното ниво с алоглиптин 25 mg по активно контролирано проучване (PPS, LOCF)			
Проучване	Средно изходно ниво на HbA1c (%) (SD)	Средна промяна спрямо изходното ниво на HbA1c (%)[†] (SE)	Коригирана спрямо лечението промяна спрямо изходното ниво на HbA1c (%)[†] (1-странен CI)
<i>Проучвания на комбинирана терапия с добавено лекарство</i>			
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с метформин спрямо сулфанилурейно производно + метформин			
Промяна в седмица 52 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-безкрайност, 0,059)
Промяна в седмица 104 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-безкрайност, -0,006)
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с тиазолидиндион + метформин спрямо титриран тиазолидиндион + метформин			
Промяна в седмица 26 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (безкрайност, -0,35)
Промяна в седмица 52 n=(303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (безкрайност, 0,28)
PPS = набор по протокол LOCF = последно проведено екстраполирано наблюдение * Статистически демонстрирани не по-малка ефикасност и превъзходство [†] Средни стойности на най-малките квадрати, коригирани за предшестващия статус на антихипергликемичната терапия и изходните стойности			

Старческа възраст (≥ 65 години)

Ефикасността и безопасността на препоръчителните дози алоглиптин и метформин в подгрупа от пациенти със захарен диабет тип 2 и възраст ≥ 65 години са прегледани и е установено, че съответстват на профила, получен при пациенти на възраст < 65 години.

Клинична безопасност

Безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система

В сборен анализ на данните от 13 проучвания общите честоти на сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален инсулт са били сравними при пациенти на лечение с 25 mg алоглиптин, активна контрола или плацебо.

Освен това е проведено проспективно рандомизирано проучване по отношение безопасност за сърдечно-съдови резултати при 5 380 пациенти с висок фонов сърдечно-съдов риск, за да се изследва ефекта от алоглиптин спрямо плацебо (когато се прибави към стандартно лечение) върху големи нежелани сърдечно-съдови събития (major adverse cardiovascular events, MACE), включително времето до първо настъпване на събитие в съставната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален инсулт при пациенти със скорошно (15 до 90 дни) остро коронарно събитие. На изходно ниво пациентите са били на средна възраст 61 години, средна давност на диабета 9,2 години и средна стойност на HbA1c 8,0%.

Проучването демонстрира, че алоглиптин не повишава риска от настъпване на MACE спрямо плацебо [Коефициент на риск: 0,96; 1-странен 99% доверителен интервал: 0-1,16]. В групата на алоглиптин при 11,3% от пациентите е възникнало MACE спрямо 11,8% от пациентите в групата на плацебо.

Таблица 7. MACE, съобщени в проучването за сърдечно-съдови резултати		
	Брой пациенти (%)	
	Алоглиптин 25 mg	Плацебо
	N=2 701	N=2 679
Основна съставна крайна точка [Първо събитие на СС смърт, нефатален МИ и нефатален инсулт]	305 (11,3)	316 (11,8)
Сърдечно-съдова смърт*	89 (3,3)	111 (4,1)
Нефатален инфаркт на миокарда	187 (6,9)	173 (6,5)
Нефатален инсулт	29 (1,1)	32 (1,2)
*Общо има 153 участници (5,7%) в групата с алоглиптин и 173 участници (6,5%) в групата с плацебо, които са починали (смъртност по всякакви причини).		

Има 703 пациенти, при които е настъпило събитие в рамките на вторичната съставна точка MACE (първо събитие на сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален инсулт и реваскуларизация по спешност поради нестабилна стенокардия). В групата с алоглиптин при 12,7% (344 участници) е настъпило събитие в рамките на вторичната съставна точка MACE, спрямо 13,4% (359 участници) в групата с плацебо [Коефициент на риск = 0,95; 1-странен 99% доверителен интервал: 0-1,14].

Хипогликемия

В обобщен анализ на данните от 12 проучвания общата честота на епизодите на хипогликемия е по-ниска при пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, отколкото при пациенти, лекувани с 12,5 mg алоглиптин, активна контрола или плацебо (съответно 3,6%, 4,6%, 12,9% и 6,2%). По-голямата част от тези епизоди са леки до умерени по интензитет. Общата честота на епизодите на тежка хипогликемия е сравнима при пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин или 12,5 mg алоглиптин, и е по-ниска от честотата при пациенти, лекувани с активен контрол или плацебо (съответно 0,1%, 0,1%, 0,4% и 0,4%). В проспективното рандомизирано контролирано проучване по отношение на сърдечно-съдови резултати съобщените от изследователите събития на хипогликемия са подобни при пациенти, получаващи плацебо (6,5%) и пациенти, получаващи алоглиптин (6,7%) в допълнение към стандартното лечение.

В клинично проучване на алоглиптин като монотерапия честотата на хипогликемията е подобна на тази при плацебо и по-ниска в сравнение с плацебо в друго проучване – като добавено лекарство към сулфанилурейно производно.

По-високи стойности за хипогликемия са наблюдавани при тройна терапия с тиазолидиндион и метформин и в комбинация с инсулин, както е наблюдавано при други инхибитори на DPP-4.

Пациенти (≥ 65 години) със захарен диабет тип 2 се считат за по-податливи на епизоди на хипогликемия, отколкото пациенти на възраст < 65 години. В обобщен анализ на данните от 12 проучвания общата честота на епизодите на хипогликемия при пациенти на възраст ≥ 65 години, лекувани с 25 mg алоглиптин (3,8%), е подобна на тази при пациенти на възраст < 65 години (3,6%).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vipdomet във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Резултатите от проучвания за биоеквивалентност показват, че филмираните таблетки Vipdomet са биоеквивалентни на съответстващите дози алоглиптин и метформин, прилагани едновременно като отделни таблетки.

Едновременното приложение на 100 mg алоглиптин веднъж дневно и 1 000 mg метформинов хидрохлорид два пъти дневно в продължение на 6 дни при здрави индивиди няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на алоглиптин или метформин.

Приложението на Vipdomet с храна не води до промяна в общата експозиция (AUC) на алоглиптин или метформин. Пиковите плазмени концентрации на алоглиптин и метформин обаче намаляват съответно с 13% и 28%, когато Vipdomet е прилаган с храна. Няма промяна във времето за достигане на пикова плазмена концентрация (T_{max}) на алоглиптин, но T_{max} на метформин закъснява с 1,5 часа. Тези промени вероятно нямат клинично значение (вж. по-долу).

Vipdomet трябва да се приема два пъти дневно поради фармакокинетиката на метформиновата си съставка. Трябва да се приема също така по време на хранене с цел да се намалят гастроинтестиналните нежелани реакции, свързани с метформин (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на Vipdomet при деца и юноши на възраст < 18 години все още не е установена. Липсват данни (вж. точка 4.2).

В тази точка са изложени накратко фармакокинетичните свойства на отделните съставки на Vipdomet (алоглиптин/метформин), както са посочени в съответната им Кратка характеристика на продукта.

Алоглиптин

Доказано е, че фармакокинетиката на алоглиптин е сходна при здрави индивиди и при пациенти със захарен диабет тип 2.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на алоглиптин е приблизително 100%.

Прилагането заедно с храна с високо съдържание на мазнини не води до промяна в общата и пиковата експозиция на алоглиптин. Алоглиптин следователно може да се прилага със или без храна.

След прилагане на единични перорални дози до 800 mg при здрави индивиди алоглиптин се абсорбира бързо с пикови плазмени концентрации, настъпващи 1 до 2 часа (медианно T_{max}) след приема.

Не е наблюдавано клинично значимо кумулиране след многократен прием както при здрави индивиди, така и при пациенти със захарен диабет тип 2.

Общата и пиковата експозиция на алоглиптин се повишават пропорционално при еднократни дози от 6,25 mg до 100 mg алоглиптин (покриващи диапазона на терапевтичната доза). Коефициентът на вариация между различните индивиди е малък за AUC на алоглиптин (17%).

Разпределение

След еднократна интравенозна доза от 12,5 mg алоглиптин при здрави индивиди обемът на разпределение през терминалната фаза е 417 l, което показва, че лекарството е добре разпределено в тъканите.

Алоглиптин е 20-30% свързан с плазмените протеини.

Биотрансформация

Алоглиптин не претърпява екстензивен метаболизъм – 60-70% от дозата се екскретира като непроменено лекарство в урината.

Два второстепенни метаболита са открити след прилагане на перорална доза [^{14}C] алоглиптин – N-деметиран алоглиптин, M-I (< 1% от изходното съединение) и N-ацетиран алоглиптин, M-II (< 6% от изходното съединение). M-I е активен метаболит и е високоселективен инхибитор на DPP-4, подобно на алоглиптин; M-II не показва каквато и да е инхибиторна активност спрямо DPP-4 или други DPP-свързани ензими. *In vitro* данни показват, че CYP2D6 и CYP3A4 допринасят за ограниченото метаболизиране на алоглиптин.

In vitro проучвания показват, че алоглиптин не индуцира CYP1A2, CYP2B6 и CYP2C9 и не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 при концентрации, постигнати с препоръчителната обща дневна доза от 25 mg алоглиптин. Проучвания *in vitro* са доказали, че алоглиптин е слаб индуктор на CYP3A4, но няма данни, които показват, че алоглиптин индуцира CYP3A4 в проучвания *in vivo*.

В проучвания *in vitro* алоглиптин не е бил инхибитор на следните бъбречни транспортери: OAT1, OAT3 и OCT2.

Алоглиптин съществува предимно под формата на своя (R)-енантиомер (> 99%) и претърпява слабо или никакво хирално превръщане *in vivo* в (S)-енантиомера. (S)-енантиомерът е неоткриваем при терапевтични дози.

Елиминиране

Алоглиптин се елиминира със среден терминален полуживот ($T_{1/2}$) приблизително 21 часа.

След прилагане на перорална доза [^{14}C] алоглиптин 76% от общата радиоактивност се елиминира в урината, а 13% се открива в изпражненията.

Средният бъбречен клирънс на алоглиптин (170 ml/min) е по-голям от средната приблизителна скорост на гломерулна филтрация (около 120 ml/min), което предполага активна бъбречна екскреция в някаква степен.

Зависимост от времето

Общата експозиция ($\text{AUC}_{(0-\infty)}$) на алоглиптин след прилагане на единична доза е подобна на експозицията по време на един интервал на прилагане ($\text{AUC}_{(0-24)}$) след 6 дни на прием веднъж дневно. Това показва липса на зависимост от времето в кинетиката на алоглиптин след многократно прилагане.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Единична доза от 50 mg алоглиптин е прилагана на четири групи пациенти с различни степени на бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCl) по формулата на Cockcroft-Gault): лека (CrCl = > 50 до ≤ 80 ml/min), умерена (CrCl = ≥ 30 до ≤ 50 ml/min), тежка (CrCl = < 30 ml/min) и терминална бъбречна недостатъчност на хемодиализа.

Приблизително 1,7-кратно увеличение на AUC за алоглиптин е наблюдавано при пациенти с леко бъбречно увреждане. Въпреки това, тъй като разпределението на стойностите на AUC за алоглиптин при тези пациенти е в същия диапазон както при участниците от контролната група, не е необходима корекция на дозата на алоглиптин за пациенти с леко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане, или с терминална бъбречна недостатъчност на хемодиализа е наблюдавано съответно приблизително 2- и 4-кратно повишаване на системната експозиция на алоглиптин. (Пациенти с терминална бъбречна недостатъчност се подлагат на хемодиализа веднага след приема на алоглиптин. На базата на средните концентрации в диализата е установено, че около 7% от лекарството се отстранява по време на 3-часова сесия за хемодиализа). Следователно, за да се поддържа системна експозиция на алоглиптин, сходна с наблюдаваната при пациенти с нормална бъбречна функция, по-ниски дози алоглиптин трябва да се използват при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане, или с терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа (вж. по-горе и точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Общата експозиция на алоглиптин е приблизително 10% по-ниска, а пиковата експозиция е приблизително 8% по-ниска при пациенти с умерено чернодробно увреждане в сравнение с индивиди от контролната група. Величината на това намаляване не се счита за клинично значима. Следователно не е необходима корекция на дозата на алоглиптин при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (общ сбор от 5 до 9 точки по скалата на Child-Pugh). Алоглиптин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ сбор > 9 точки по скалата на Child-Pugh).

Възраст, пол, раса, телесно тегло

Възрастта (65-81 години), полът, расата (бели, чернокожи и азиатци) и телесното тегло нямат никакъв клинично значим ефект върху фармакокинетиката на алоглиптин. Не е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на алоглиптин при деца и юноши на възраст < 18 години не е установена. Липсват данни (вж. точка 4.2 и по-горе).

Метформин

Абсорбция

След перорален прием на метформин максималната плазмена концентрация (C_{max}) се достига след приблизително 2,5 часа (T_{max}). Абсолютната бионаличност на таблетка от 500 mg или 850 mg метформинов хидрохлорид е 50-60% при здрави индивиди. След перорален прием неабсорбираната фракция, установена в изпражненията, е 20-30%.

След перорално приложение абсорбцията на метформин е непълна и зависи от насищането. Предполага се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин е нелинейна.

При препоръчителните дози и схеми на прилагане на метформин стационарни плазмени концентрации се постигат за 24-48 часа и обикновено са под 1 микрограм/ml. При

контролирани клинични проучвания максималните плазмени нива на метформин ($C_{\max}$) не превишават 4 микрограма/ml, дори при максимални дози.

Храната леко забавя и намалява степента на абсорбцията на метформин. След перорално приложение на таблетка с 850 mg метформинов хидрохлорид са наблюдавани 40% по-ниски пикови плазмени концентрации, 25% намаление на AUC и 35-минутно удължаване на времето до пикова плазмена концентрация ($T_{\max}$). Клиничното значение на тези находки не е известно.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформин се разпределя в еритроцитите. Кръвната пикова концентрация е по-ниска от плазмената пикова концентрация и се появява приблизително по същото време. Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен компартимент на разпределение. Средният обем на разпределение (V_d) е в границите на 63-276 l.

Биотрансформация

Метформин се екскретира непроменен в урината. Няма установени метаболити при хора.

Елиминиране

Бъбречният клирънс на метформин е > 400 ml/min, което показва, че метформин се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорална доза наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е приблизително 6,5 часа.

Когато бъбречната функция е нарушена, бъбречният клирънс е намален пропорционално на този на креатинина и така елиминационният полуживот се удължава, което води до повишени нива на метформин в плазмата.

Vipdomet

Специални популации

Бъбречно увреждане

Поради метформиновата си съставка Vipdomet не трябва да се използва при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане, или с терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Vipdomet не трябва да се използва при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Едновременното лечение с алоглиптин и метформин не създава нови токсичности и не са наблюдавани ефекти върху токсикокинетиката на което и да е от двете съединения.

При плъхове не се появяват свързани с лечението фетални аномалии след едновременното приложение в границите на експозиция приблизително 28 до 29 пъти на алоглиптин и 2 до 2,5 пъти на метформин спрямо максималната препоръчителна доза за хора съответно 25 mg дневно и 2 000 mg дневно. Комбинацията показва тератогенен потенциал при малък брой фетуси (микрофталмия, малка очна изпъкналост и „вълча паст“) при по-високи дози на метформин (граница на експозиция приблизително 20 пъти и 5-6 пъти над максималната препоръчителна доза за хора съответно за алоглиптин и метформин).

Следващите данни са находки от проучвания, проведени с алоглиптин или метформин поотделно.

Алоглиптин

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и токсичност.

Дозата, при която не се наблюдава нежелан ефект (NOAEL) в проучванията за токсичност при многократно прилагане на плъхове и кучета с продължителност съответно до 26 и 39 седмици дава граници за експозиция, които са приблизително съответно 147 и 227 пъти над експозицията при хора при препоръчителната обща дневна доза от 25 mg алоглиптин.

Алоглиптин не е генотоксичен при стандартен набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност.

Алоглиптин не е карциногенен при 2-годишни проучвания за карциногенност, проведени при плъхове и мишки. Минимална до лека преходноклетъчна хиперплазия е наблюдавана в пикочния мехур на мъжки плъхове при най-ниската доза (27-кратната експозиция при хора) без установяване на ясен NOEL (доза, при която не се наблюдава ефект).

Не са наблюдавани нежелани ефекти на алоглиптин върху фертилитета, репродуктивните качества или ранното ембрионално развитие при плъхове със системна експозиция много над експозицията при хора при препоръчителната доза. Въпреки че фертилитетът не е засегнат, слабо статистическо повишение в броя на абнормните сперматозоиди е наблюдавано при мъжките животни с експозиция много над експозицията при хора при препоръчителната доза.

Алоглиптин преминава през плацентата при плъхове.

Алоглиптин не е тератогенен при плъхове или зайци със системна експозиция при NOAEL много над експозицията при хора за препоръчителната доза. По-високи дози на алоглиптин не са тератогенни, но водят до токсичност за майката и са свързани със забавена и/или липсваща осификация на костите и с намалено телесно тегло на фетусите.

При проучвания на пре- и постнаталното развитие при плъхове, експозиция много над експозицията при хора при препоръчителната доза, не уврежда развиващия се ембрион и не засяга растежа и развитието на потомството. По-високи дози алоглиптин намаляват телесното тегло на потомството и упражняват някои ефекти върху развитието, считани за вторични по отношения на малкото телесно тегло.

Проучванията при плъхове с лактация показват, че алоглиптин се екскретира в млякото.

Не са наблюдавани свързани с алоглиптин ефекти при млади плъхове след многократно прилагане на дозата в продължение на 4 и 8 седмици.

Метформин

Предклиничните данни за метформин не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол
Микрокристална целулоза
Повидон
Кросповидон
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Талк
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от полихлоротрифлуороетилен (PCTFE)/поливинилхлорид (PVC) с алуминиево покритие. Опаковки с 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196 или 200 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharma A/S
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Дания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/843/013-024

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19/09/2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vipdomet 12,5 mg/850 mg филмирани таблетки

алоглиптин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 12,5 mg алоглиптин (като бензоат) и 850 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
112 филмирани таблетки
120 филмирани таблетки
180 филмирани таблетки
196 филмирани таблетки
200 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Pharma A/S
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/843/001 10 филмирани таблетки
EU/1/13/843/002 14 филмирани таблетки
EU/1/13/843/003 20 филмирани таблетки
EU/1/13/843/004 28 филмирани таблетки
EU/1/13/843/005 56 филмирани таблетки
EU/1/13/843/006 60 филмирани таблетки
EU/1/13/843/007 98 филмирани таблетки
EU/1/13/843/008 112 филмирани таблетки
EU/1/13/843/009 120 филмирани таблетки
EU/1/13/843/010180 филмирани таблетки
EU/1/13/843/011 196 филмирани таблетки
EU/1/13/843/012 200 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vipdomet 12,5 mg/850 mg таблетки

алоглиптин/метформинов хидрохлорид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Takeda

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
алоглиптин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 12,5 mg алоглиптин (като бензоат) и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
112 филмирани таблетки
120 филмирани таблетки
180 филмирани таблетки
196 филмирани таблетки
200 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Pharma A/S
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg таблетки

алоглиптин/метформинов хидрохлорид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Takeda

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Vipdomet 12,5 mg/850 mg филмирани таблетки **Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки**

Алоглиптин/Метформин хидрохлорид (Alogliptin/Metformin hydrochloride)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vipdomet и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vipdomet
3. Как да приемате Vipdomet
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vipdomet
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Vipdomet и за какво се използва

Какво представлява Vipdomet

Vipdomet съдържа две различни лекарства, наречени алоглиптин и метформин, в една таблетка:

- алоглиптин принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на DPP-4 (дипептидил пептидаза 4). Алоглиптин действа, като повишава нивата на инсулина в организма след хранене и понижава количеството на захарта.
- метформин принадлежи към група лекарства, наречени бигванидини, които също способстват за намаляване на количеството на захарта, произведена в черния дроб, и за по-ефективното действие на инсулина.

И двете групи са „перорални антидиабетни лекарства”.

За какво се използва Vipdomet

Vipdomet се използва за понижаване на нивата на кръвната захар при възрастни с диабет тип 2. Диабет тип 2 се нарича още неинсулинозависим захарен диабет или НИЗЗД.

Vipdomet се приема, когато кръвната Ви захар не може да бъде достатъчно контролирана с диета, упражнения или други антидиабетни лекарства, например само с метформин, само с инсулин или с метформин и пиоглитазон, приемани заедно.

Ако вече приемате алоглиптин и метформин в отделни таблетки, те може да се заменят с една таблетка Vipdomet.

Важно е да продължите да следвате съветите относно диетата и упражненията, дадени Ви от Вашата медицинска сестра или лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vipdomet

НЕ приемайте Vipdomet:

- ако сте алергични към алоглиптин, метформин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако сте имали сериозна алергична реакция към всякакви други подобни лекарства, които приемате, за да контролирате кръвната захар. Симптомите на сериозна алергична реакция могат да включват обрив, повдигнати червени петна по кожата (копривна треска), оток на лицето, устните, езика и гърлото, който може да причини затруднения в дишането или преглъщането
- ако напоследък сте имали сърдечен пристъп или имате тежки проблеми с кръвообращението, включително шок
- ако имате тежки затруднения с дишането
- ако имате чернодробно заболяване
- ако имате умерено или тежко бъбречно заболяване
- ако пиете прекалено много алкохол (всеки ден или в големи количества само от време на време)
- ако имате диабетна кетоацидоза (сериозно усложнение на лошо контролиран диабет). Симптомите включват прекомерна жажда, често уриниране, загуба на апетит, гадене или повръщане и бърза загуба на тегло
- ако имате тежка инфекция или сериозно обезводняване (организмът Ви е загубил много вода).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Vipdomet:

- ако имате диабет тип 1 (организмът Ви не произвежда инсулин)
- ако приемате Vipdomet с инсулин или тиазолидиндион. Вашият лекар може да пожелае да намали дозата на инсулина или на тиазолидиндиона, когато го приемате заедно с Vipdomet, за да се избегне прекаленото понижаване на кръвната захар (хипогликемия)
- ако приемате друго лекарство за диабет, което съдържа „сулфанилурейно производно“, Вие не трябва да започвате прием на Vipdomet
- ако Ви предстои операция с обща, спинална или епидурална анестезия. Възможно е да Ви посъветват да спрете приема на това лекарство за известно време преди и след процедурата
- ако сте имали алергични реакции към други лекарства, които приемате, за да контролирате захарта в кръвта си. Симптомите могат да включват сърбеж по цялото тяло и усещане за топлина – засягащи по-специално окосмената част на главата, устата, гърлото, дланите на ръцете или стъпалата (синдром на Stevens-Johnson)
- ако имате или сте имали заболяване на панкреаса.

По време на лечението с Vipdomet Вашият лекар ще проверява бъбречната Ви функция най-малко веднъж годишно и по-често, ако сте в старческа възраст или бъбреците Ви функционират на границата на нормата, или ако има риск от влошаване.

Деца и юноши

Vipdomet не се препоръчва за деца и юноши под 18 години поради липсата на данни при тези пациенти.

Други лекарства и Vipdomet

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Непременно информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните:

- хидрокортизон и преднизолон (кортикостероиди), използвани за лечение на възпалителни заболявания като астма и артрит
- циметидин, използван за лечение на стомашни проблеми
- бронходилататори (бета-2 агонисти), които се използват за лечение на астма
- рамиприл, лизиноприл и еналаприл (АСЕ инхибитори), използвани за лечение на високо кръвно налягане
- отводняващи таблетки (диуретици), които увеличават производството на урина
- йод-съдържащи контрастни вещества, използвани при рентгенологични изследвания
- лекарства, съдържащи алкохол.

Vipdomet с алкохол

Не приемайте това лекарство с прекомерни количества алкохол, тъй като е възможно да се изложите на по-голям риск от развитие на лактатна ацидоза – сериозно усложнение, което трябва да се лекува в болница (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Не трябва да използвате Vipdomet, ако сте бременна.

Vipdomet не се препоръчва по време на кърмене, тъй като метформин преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Не е известно Vipdomet да повлиява способността за шофиране и работа с машини. Приемът на Vipdomet в комбинация с лекарства, наречени пиоглитазон или инсулин, може да понижи твърде много нивата на кръвната захар (хипогликемия), което може да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. Как да приемате Vipdomet

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще Ви каже точно какво количество Vipdomet трябва да приемате. Количеството на Vipdomet ще варира в зависимост от Вашето състояние и дозите, които приемате в момента – само метформин, метформин в комбинация с пиоглитазон, инсулина и/или отделните таблетки алоглиптин и метформин.

Препоръчителната доза е една таблетка два пъти дневно.

Поглъщайте таблетката(ите) цяла с вода. Приемайте това лекарство с храна, за да се намали вероятността от стомашно неразположение.

Ако сте приели повече от необходимата доза Vipdomet

Ако сте приели повече от необходимите таблетки или ако някой друг или дете приеме лекарството Ви, свържете се или отидете веднага до най-близкия център за спешна помощ. Вземете тази листовка или няколко таблетки с Вас, така че лекарят да знае точно какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Vipdomet

Ако сте пропуснали да приемете доза, приемете я веднага след като си спомните. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Vipdomet

Не спирайте приема на Vipdomet, преди да се консултирате с лекаря си. Нивата на кръвната Ви захар може да се повишат, когато спрете приема на Vipdomet.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

СПРЕТЕ приема на Vipdomet и веднага се свържете с лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Много редки (могат да засегнат по-малко от 1 на 10 000 души):

- **Лактатна ацидоза** (натрупване на млечна киселина в кръвта). Лактатната ацидоза представлява спешен случай и трябва да се лекува в болница. Тя може да засегне най-вече пациенти, чиито бъбреци не функционират добре. Симптомите включват някои или всички от следните: усещане за студ или дискомфорт, силно гадене със или без повръщане, необяснима загуба на тегло или учестено дишане.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата):

- **Алергична реакция.** Симптомите могат да включват: обрив, копривна треска, проблеми с преглъщането или дишането, оток на устните, лицето, гърлото или езика Ви, както и усещане за слабост.
Тежка алергична реакция. Симптомите могат да включват: сърбеж по цялото тяло и усещане за топлина – засягаща по-специално окосмената част на главата, устата, гърлото, дланите на ръцете или стъпалата (синдром на Stevens-Johnson).
- **Тежка и упорита болка** в корема (в областта на стомаха), която може да се разпространява към гърба, както и гадене и повръщане, тъй като може да бъде признак за възпаление на панкреаса (панкреатит).

Вие трябва да **говорите с Вашия лекар** и ако имате следните нежелани реакции:

Много често (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Болки в стомаха
- Диария
- Загуба на апетит
- Гадене
- Повръщане.

Често (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- **Симптоми на ниска кръвна захар** (хипогликемия) могат да възникнат, когато Vipdomet се приема в комбинация с инсулин или сулфанилурейни производни (напр. глипизид, толбутамид, глибенкламид). **Симптомите могат да включват:** треперене, изпотяване, тревожност, замъглено зрение, изтръпване на устните, бледност, промяна на настроението или чувство на обърканост. Кръвната Ви захар може да спадне под нормалното ниво, но може да се повиши отново след прием на захар. Препоръчително е да носите със себе си известно количество захар на бучки, сладки, бисквити или плодов сок, съдържащ захар.
- Симптоми на настинка като възпалено гърло, течаш или запушен нос, чувство на умора, треска, втрисане, суха кашлица
- Обрив
- Сърбеж по кожата със или без копривна треска

- Главоболие
- Лошо храносмилане, парене зад гръдната кост (киселини)
- Повръщане и/или диария

Много редки:

- Понижени нива на витамин В12 или анемия; симптомите включват умора, летаргия, усещане за слабост, недостиг на въздух
- Чернодробни проблеми (хепатит).

С неизвестна честота:

- Чернодробни проблеми, например гадене или повръщане, болка в стомаха, необичайна или необяснима умора, загуба на апетит, тъмна урина или пожълтяване на кожата или бялото на очите Ви.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Vipdomet

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат да опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vipdomet

- **Активните вещества** са алоглиптин и метформинов хидрохлорид.
Всяка филмирана таблетка от 12,5 mg/850 mg съдържа алоглиптинов бензоат, еквивалентно на 12,5 mg алоглиптин, и 850 mg метформинов хидрохлорид.
Всяка филмирана таблетка от 12,5 mg/1 000 mg съдържа алоглиптинов бензоат, еквивалентен на 12,5 mg алоглиптин, и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.
- **Другите съставки** са манитол, микрокристална целулоза, повидон, кросповидон, магнезиев стеарат, хипромелоза, талк, титанов диоксид (E171) и жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Vipdomet и какво съдържа опаковката

- Vipdomet 12,5 mg/850 mg филмирани таблетки (таблетки) са светложълти, продълговати (приблизително 21,0 mm дълги и 10,1 mm широки), двойноизпъкнали, филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „12.5/850“ от едната страна и „322M“ от другата.
- Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки (таблетки) са бледожълти, продълговати (приблизително 22,3 mm дълги и 10,7 mm широки), двойноизпъкнали, филмирани

таблетки с вдлъбнато релефно означение „12.5/1000“ от едната страна и „322M“ от другата.

Vipdomet се предлага в блистери, съдържащи 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196 или 200 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Takeda Pharma A/S
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Дания

Производител

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Lietuva
Takeda UAB
Tel: +370 521 09 070
lt-info@takeda.com

България
Такеда България
Тел.: +359 2 958 27 36; +359 2 958 15 29

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Česká republika
Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722

Malta
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Danmark
Takeda Pharma A/S
Tlf./Tel: +45 46 77 11 11

Nederland
Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777
nl.medical.info@takeda.com

Deutschland
Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325
medinfo@takeda.de

Norge
Takeda Nycomed AS
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Österreich
Takeda Pharma Ges m.b.H
Tel: +43 (0) 800-20 80 50

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Tel: +30 210 6729570
gr.info@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

France

Takeda France S.A.S
Tél: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o
Tel: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Limited
Tel: +353 (0) 1 6420021

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Κύπρος

Takeda Pharma A/S
Τηλ: +45 46 77 11 11

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Polska

Takeda Polska Sp. z o.o
tel. +48 22 608 13 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: +351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Tel: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Oy Leiras Takeda Pharmaceuticals Ab
Tel. +358 20 746 5000

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 1628 537 900

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.