

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

12,5 mg alogliptinnek megfelelő alogliptin-benzoát és 850 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Világossárga, ovális (körülbelül 21,0 mm hosszú és 10,1 mm széles), bikonvex filmtabletta, az egyik oldalon „12.5/850”, a másik oldalon „322M” mélynyomással.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Vipdomet 2-es típusú diabetesben szenvedő, 18 éves vagy annál idősebb, felnőtt betegeknek javallott:

- diétával és testmozgással együtt alkalmazva olyan felnőttek glykaemiás kontrolljának javítására, akiknél az önmagában adott metformin maximálisan tolerálható dózisa nem biztosít megfelelő kontrollt, vagy azoknak, akiket alogliptin és metformin kombinációjával már kezelnek.
- pioglitazonnal kombinációban (pl.: hármas kombinációs terápia) diétával és testmozgással együtt alkalmazva olyan felnőtteknél, akiknél a metformin és pioglitazon maximálisan tolerálható dózisa nem biztosít megfelelő kontrollt.
- inzulinnal kombinációban (pl.: hármas kombinációs terápia) diétával és testmozgással együtt alkalmazva, olyan felnőttek glykaemiás kontrolljának javítására, akiknél stabil dózisú inzulin és önmagában adott metformin nem biztosít megfelelő glykaemiás kontrollt.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A különböző adagolási sémákhoz a Vipdomet elérhető 12,5 mg/850 mg-os és 12,5 mg/1000 mg-os hatáserősségű filmtablettaként.

#### *Felnőttek (≥ 18 éves)*

A Vipdomet dózisát személyre szabottan kell megállapítani, figyelembe véve a beteg jelenlegi kezelését.

*Azoknál a betegeknél, akiknél az önmagában adott metformin-hidroklorid maximálisan tolerálható dózisa nem biztosít megfelelő kontrollt, az ajánlott dózis egy 12,5 mg/850 mg-os vagy 12,5 mg/1000 mg-os tableta naponta kétszer, ami napi 25 mg alogliptinnek és 1700 mg vagy 2000 mg metformin-hidrokloridnak felel meg, a naponta jelenleg szedett metformin-hidroklorid dózisától függően.*

*Azoknál a betegeknél, akiknél a metformin és pioglitazon maximálisan tolerálható dózisa kettős terápiában nem biztosít megfelelő kontrollt, a pioglitazon dózist fenn kell tartani, és a Vipdometet ezzel egyidejűleg kell alkalmazni. Az alogliptin dózisa naponta kétszer 12,5 mg kell legyen (a teljes napi dózis 25 mg), a metformin-hidroklorid dózisa pedig hasonló kell legyen, mint amit a beteg jelenleg szed (850 mg vagy 1000 mg naponta kétszer).*

Óvatosan kell eljárni, ha az alogliptint tiazolidindionnal és metforminnal kombinációban alkalmazzák, mivel a hypoglykaemia fokozott kockázatát figyelték meg ezen hármas terápia esetén (lásd 4.4 pont). Hypoglykaemia esetén a tiazolidindion vagy a metformin alacsonyabb dózisa mérlegelhető.

Azoknál a betegeknél, akik különálló tablettákban adott alogliptinről és metforminról váltanak, (akár a kettős terápia részeként, vagy a hármas terápia részeként inzulinnal) mind az alogliptin, mind a metformin teljes napi dózisa maradjon a jelenleg szedett szinten. Az egyes alogliptin dózist felezni kell, ugyanis ezt majd naponta kétszer kell bevenni, míg a metformin dózisa maradjon változatlan.

*Azoknál a betegeknél, akiknél az inzulin és a maximálisan tolerálható dózist elérő metformin kettős kombinációs terápiája nem biztosít megfelelő kontrollt, a Vipdomet dózisa biztosítson naponta kétszer 12,5 mg alogliptint (a teljes napi dózis 25 mg) és hasonló dózisé metformint, mint amit a beteg jelenleg szed.*

A hypoglykaemia kockázatának csökkentésére alacsonyabb inzulin dózis megfontolható.

A napi maximálisan ajánlott 25 mg-os alogliptin dózist nem szabad túllépni.

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek (≥65 éves)*

Dózismódosítás az életkor alapján nem szükséges. Azonban előrehaladott korú betegeknél, az ebben a betegcsoportban potenciálisan csökkent veseműködés miatt, az alogliptin adagolásának konzervatívnak kell lennie.

#### *Vesekárosodás*

Enyhe vesekárosodásban (kreatinin-clearance  $\geq 60$  ml/perc) szenvedő betegek részére a Vipdomet dózisának módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Mivel a Vipdomet metformint tartalmaz, nem szabad közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban vagy dialízist igénylő végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance  $< 60$  ml/perc) szenvedő betegeknél alkalmazni (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

A vesefunkció megfelelő vizsgálata ajánlott a Vipdomet megkezdése előtt, majd azt követően rendszeresen (lásd 4.4 pont).

#### *Májkárosodás*

A Vipdomet nem alkalmazható májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 5.2 pont).

#### *Gyermekek*

A Vipdomet biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

## Az alkalmazás módja

Orális alkalmazás.

A metformin összetevő farmakokinetikája miatt a Vipdometet naponta kétszer kell bevenni. A metformin emésztőrendszeri mellékhatásainak csökkentésére étellel együtt kell bevenni. A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni.

Ha egy dózis kimaradt, azonnal be kell venni, amint a betegnek eszébe jut. Ugyanazon a napon nem szabad kétszeres adagot bevenni. Ilyen esetben a kimaradt adag bevitelétől el kell tekinteni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység, vagy a kórtörténetben szereplő bármely dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)-gátlóval szembeni súlyos túlérzékenységi reakció, beleértve az anafilaxiás reakciót, az anafilaxiás shockot és az angioödémát (lásd 4.4 és 4.8 pont).
- Diabetikus ketoacidózis, diabetikus prekóma.
- Közepesen súlyos és súlyos veseelégtelenség illetve végstádiumú vesebetegség (kreatinin-clearance <60 ml/perc; lásd 4.4 pont).
- Akut állapotok, amelyek megváltoztathatják a veseműködést, mint például:
  - kiszáradás,
  - súlyos fertőzés,
  - shock.
- Akut vagy krónikus kórképek, amelyek szöveti hypoxiát (lásd 4.4 pont) idézhetnek elő, mint például:
  - keringési vagy légzési elégtelenség,
  - friss szívinfarktus,
  - shock.
- Májkárosodás (lásd 4.4 pont).
- Akut alkohol-intoxikáció, alkoholizmus (lásd 4.4 és 4.5 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Általános

A Vipdomet nem alkalmazható 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. A Vipdomet nem helyettesíti az inzulint igénylő betegeknél.

#### Laktát-acidózis

A laktát-acidózis egy nagyon ritka, de súlyos (azonnali kezelés hiányában magas mortalitású) anyagcsere-szövődmény, ami a metformin felhalmozódása következtében fordulhat elő. Metformint kapó betegeknél a laktát-acidózis jelentett esetei elsősorban a jelentős mértékű veseelégtelenségben szenvedő cukorbetegyeknél fordultak elő. A laktát-acidózis gyakorisága az egyéb, társult kockázati tényezők, mint például a nem megfelelően beállított diabetes, ketózis, tartós éhezés, túlzott alkoholfogyasztás, májkárosodás és bármilyen, hypoxiával járó állapot felismerésével csökkenthető, és csökkentendő.

#### Diagnózis

Gondolni kell a Laktát-acidózis diagnózisára, amennyiben olyan, nem specifikus tünetek jelentkeznek, mint izomgörcsök és/vagy hasi fájdalom és/vagy kifejezett gyengeség. A laktát-acidózist továbbá acidoticus dyspnoe és hypothermia jellemzi, amit kóma követ. Diagnosztikus laboratóriumi leletek a vér csökkent pH-ja, a plazma 5 mmol/l feletti laktátszintje, a fokozott anionhiány és az emelkedett laktát/piruvát arány. Metabolikus acidózis gyanúja esetén a Vipdomet kezelést fel kell függeszteni, és a beteget azonnal kórházba kell juttatni (lásd 4.9 pont).

## Veseműködés

Az alogliptin és a metformin alapvetően a vesén keresztül választódik ki. A metformin által okozott laktát-acidózis kockázata fokozódik a vesekárosodás mértékével, ezért a szérumban a kreatinin koncentrációját (és a megfelelő becsült glomeruláris filtrációs rátát vagy a becsült kreatinin-clearance-et) a kezelés megkezdése előtt, majd azt követően rendszeresen meg kell határozni:

- normális veseműködésű betegeknél legalább évente egyszer,
- azoknál a betegeknél, akiknél a szérumban a kreatinin-szintje eléri a normálérték felső határát, valamint időseknél évente legalább 2-4 alkalommal.

A csökkent vesefunkció idős betegeknél gyakori és tünetmentes. Különös elővigyázatosság szükséges olyan helyzetekben, amikor a veseműködés károsodhat, például vérnyomáscsökkentőkkel vagy diuretikumokkal történő kezelés megkezdésekor, vagy egy nem szteroid gyulladáscsökkentővel (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*, NSAID) történő kezelés elindításakor.

A Vipdomet nem ajánlott közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban és végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance <60 ml/perc) (lásd 4.5 pont).

## Májkárosodás

Az alogliptint nem vizsgálták súlyos májkárosodásban (Child- Pugh pontszám >9) szenvedő betegeknél, ezért alkalmazása az ilyen betegeknél nem ajánlott (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont)

## Műtéti beavatkozás

Mivel a Vipdomet metformint tartalmaz, a kezelést általános, spinalis vagy epiduralis érzéstelenítésben végzendő műtéti beavatkozás előtt 48 órával meg kell szakítani. A kezelést ezt követően rendszerint 48 óránál hamarabb nem szabad újratekinteni, csak a veseműködés ismételt értékelését követően, ha azt normálisnak találták.

## Jódtartalmú kontrasztanyagok alkalmazása

A radiológiai vizsgálatok során használt jódozott kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása veseelégtelenséghez vezethet, melyhez metformint kapó betegeknél laktát-acidózis társul. Ezért a Vipdometet a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat időpontjában szüneteltetni kell, és ezt követően 48 óránál hamarabb nem szabad újratekinteni a szedését, csak a veseműködés ismételt értékelését követően, ha azt normálisnak találták (lásd 4.5 pont).

## Alkalmazása más antihyperglykaemiás gyógyszerekkel és a hypoglykaemia

Az inzulinról ismert, hogy hypoglykaemiát okoz. Emiatt megfontolható az inzulin alacsonyabb dózisa a hypoglykaemia kockázatának csökkentésére, amennyiben ezt a gyógyszert Vipdomettel kombinációban alkalmazzák (lásd 4.2 pont).

A pioglitazonnal való együttes alkalmazás során a hypoglykaemia fokozott kockázata miatt - amennyiben ezt a gyógyszert Vipdomettel kombinációban alkalmazzák - a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében megfontolandó a pioglitazon alacsonyabb dózisa (lásd 4.2 pont).

## Nem vizsgált kombinációk

A Vipdomet nem alkalmazható szulfanilureával kombinációban, mivel ezen kombináció biztonságosságát és hatásosságát még nem igazolták teljesen.

## Korábban kontrollált 2--es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek klinikai állapotában történő változás

Mivel a Vipdomet metformint tartalmaz, minden olyan, 2--es típusú diabetes mellitusban szenvedő, korábban Vipdomettel jól kontrollált beteg, akinél laboratóriumi rendellenesség vagy klinikai betegség (különösen bizonytalanul és nehezen meghatározható betegség) alakul ki, azonnal kivizsgálandó ketoacidózis vagy laktát-acidózis gyanújával. A vizsgálatnak magában kell foglalnia a szérum elektrolitokat és ketonokat, a vércukrot, és ha indokolt, a vér pH-t, laktát-, piruvát- és metformin-szinteket. Ha az acidózis bármely formája jelentkezik, a Vipdomet szedését azonnal le kell állítani, és más megfelelő, korrekciós intézkedéseket kell kezdeményezni.

### Túlérzékenységi reakciók

Túlérzékenységi reakciókat, beleértve az anafilaxiás reakciókat, angiooedemát és exfoliatív bőrbetegségeket, köztük Stevens-Johnson szindrómát megfigyeltek DPP-4-gátlóknál, és az alogliptinnel kapcsolatban a forgalomba hozatalt követően spontán módon jelentettek. Az alogliptin klinikai vizsgálataiban anafilaxiás reakciókat kis gyakorisággal jelentettek.

### Pancreatitis acuta

A DPP-4-gátlók alkalmazása pancreatitis acuta kialakulásának kockázatával társult. 13 vizsgálat adatainak összesített elemzésében 25 mg alogliptinnel, 12,5 mg alogliptinnel, aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegeknél a pancreatitisről szóló jelentések végső aránya sorrendben 2, 1, 1 vagy 0 esemény/1000 betegév volt. A kardiovaszkularis kimenetel vizsgálatban a pancreatitisről szóló jelentések aránya az alogliptinnel vagy placebóval kezelt betegeknél sorrendben 3 vagy 2 esemény volt 1000 betegévenként. Forgalomba hozatalt követően előfordultak spontán módon jelentett pancreatitis acuta mellékhatás jelentések. A betegeket tájékoztatni kell a pancreatitis acuta jellemző tüneteiről: tartós, erős hasi fájdalom, mely a hát felé sugározhat. Pancreatitis gyanúja esetén a Vipdomet adását le kell állítani. Ha a pancreatitis acuta igazolásra került, a Vipdomet adását nem szabad újratekdeni. Ha a beteg kórtörténetében pancreatitis szerepel, elővigyázatosság javasolt.

### Májat érintő hatások

A forgalomba hozatalt követően érkeztek májműködési zavarra vonatkozó jelentések, beleértve a májelégtelenséget is. Ok-okozati összefüggést nem állapítottak meg. A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a lehetséges májfunkciós zavarok miatt. Májkárosodásra utaló tünetek esetén azonnal májfunkciós vizsgálatokat kell végezni. Ha eltérést tapasztalnak, és más etiológiát nem állapítanak meg, az alogliptin kezelés megszüntetése megfontolandó.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Napi egyszeri 100 mg alogliptin és napi kétszeri 1000 mg metformin-hidroklorid 6 napon keresztül együttes alkalmazásának egészséges egyéneknél nem volt klinikailag lényeges hatása az alogliptin és a metformin farmakokinetikájára.

Specifikus farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatokat nem végeztek Vipdomettel. Az alábbi szövegrész a Vipdomet különálló összetevőire (alogliptin/metformin) vonatkozó kölsönhatásokat körvonalazza, ahogyan azok a megfelelő alkalmazási előírásokban szerepelnek.

### Más gyógyszerek hatásai az alogliptinre

Az alogliptin elsősorban változatlan formában választódik ki a vizeletbe. A citokróm (CYP) P450 enzimrendszeren való metabolizmusa elhanyagolható (lásd 5.2 pont). CYP-gátlókkal való interakció így nem várható, és interakciót eddig nem mutattak ki.

Klinikai interakciós vizsgálatokból származó adatok azt is igazolták, hogy a gemfibrozilnak (egy CYP2C8/9-gátló), a flukonazolnak (egy CYP2C9-gátló), a ketokonazolnak (egy CYP3A4-gátló), a

ciklosporinnak (egy p-glikoprotein-gátló), a voglibóznak (egy alfa-glükozidáz-gátló), a digoxinnak, a metforminnak, a cimetidinnak, a pioglitazonnak vagy az atorvasztatinnak nincs klinikailag lényeges hatása az alogliptin farmakokinetikájára.

#### Az alogliptin hatásai más gyógyszerekre

*In vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy az alogliptin nem gátolja, és nem is serkenti a CYP450 izoenzimeket az ajánlott 25 mg-os alogliptin dózisznál elért koncentrációkban (lásd 5.2 pont). A CYP450 izoenzimiek szubsztrátjaival interakció így nem várható, és interakciót eddig nem mutattak ki. *In vitro* vizsgálatokban az alogliptin nem bizonyult sem szubsztrátnak, sem inhibitornak a vesében zajló gyógyszerdiszpozíció kulcs transzportereire nézve, melyek a szerves anion transzporter-1, a szerves anion transzporter-3 vagy a szerves kation transzporter-2 (OCT2). Továbbá klinikai adatok nem utalnak interakcióra p-glikoprotein-gátlókkal vagy szubsztrátokkal.

Klinikai vizsgálatokban az alogliptinnek nem volt klinikailag releváns hatása a koffein, az (R)-warfarin, a pioglitazon, a gliburid, a tolbutamid, az (S)-warfarin, a dextrometorfán, az atorvasztatin, a midazolám, egy orális fogamzásgátló (noretindron és etinil-ösztadiol), a digoxin, a fexofenadin, a metformin vagy a cimetidin farmakokinetikájára, bár az *in vivo* bizonyíték alapján kisfokú tendenciát mutatott a CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glikoprotein és az OCT2 szubsztrátjaival való interakcióra előidézésére.

Egészséges egyéneknél warfarinnal egyidejűleg adva az alogliptinnek nem volt hatása a protrombin időre vagy az *International Normalised Ratio* (INR) értékre.

#### Alogliptin kombinációja más antidiabetikus gyógyszerekkel

Metforminnal, pioglitazonnal (tiazolidindion), voglibózzal (alfa-glükozidáz-gátló) és gliburiddal (szulfanilurea) végzett vizsgálatok eredményei nem mutattak klinikailag lényeges farmakokinetikai kölcsönhatásokat.

#### Kölcsönhatások metforminnal

##### *Nem ajánlott kombinációk*

##### *Alkohol*

A metformin összetevő miatt fokozott a laktát-acidózis kockázata akut alkohol intoxikációban (különösen éhezés, alultápláltság vagy májkárosodás esetén) (lásd 4.4 pont). Az alkoholfogyasztást és az alkoholtartalmú gyógyszereket kerülni kell.

##### *Kationos gyógyszerek*

Renális tubuláris szekrécióval kiválasztódó kationos hatóanyagok (pl. cimetidin) a vese közös tubuláris transzport-rendszereiért történő versengés következtében kölcsönhatásba léphetnek a metforminnal. Hét egészséges, felnőtt önkéntesen végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a cimetidin (400 mg naponta kétszer) 50%-kal növelte a metformin szisztémás expozícióját (*area under curve*, AUC) és 81%-kal a  $c_{max}$  értéket. Ezért a vese tubuláris szekréciójával kiválasztódó kationos gyógyszerek együttes alkalmazásakor megfontolandó a glykaemiás kontroll szoros ellenőrzése, az ajánlott adagolásnak megfelelő dózismódosítás és a diabetes-kezelés megváltoztatása.

##### *Jódozott kontrasztanyagok*

Jódozott kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása veseelégtelenséghez vezethet, ami a metformin akkumulációját eredményezi és a laktát-acidózis kockázatával jár. Ezért a Vipdometet a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat időpontjában szüneteltetni kell, és ezt követően 48 óránál hamarabb nem szabad újratekenni, csak a veseműködés ismételt vizsgálatát követően, ha azt normálisnak találták (lásd 4.4 pont).

## Elővigyázatosságot igénylő kombinációk alkalmazása

### *Intrinsic hyperglykaemiás hatású gyógyszerek*

A glükokortikoidoknak (szisztémás és lokális alkalmazásban), a béta-2-agonistáknak és diuretikumoknak (lásd még 4.4 pont) intrinsic hyperglykaemiás hatása van. A beteget tájékoztatni kell erről, és gyakrabban kell a vércukorszintet ellenőrizni, különösen az ilyen gyógyszerekkel történő kezelés kezdetekor. Amennyiben szükséges, a Vipdomet dózisének a másik gyógyszerrel történő egyidejű kezelés alatt és annak abbahagyásakor módosítani kell.

### *ACE-gátlók*

Az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlók csökkenthetik a vércukorszintet. Ha szükséges, a Vipdomet dózisének a másik gyógyszerrel történő egyidejű kezelés alatt és annak abbahagyásakor módosítani kell.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Az Vipdomet terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Vemhes patkányokon alogliptin és metformin kombinációs kezelésével végzett vizsgálatokban az ajánlott dózis melletti humán expozícióhoz képest 5-20-szoros (sorrendben metforminra és alogliptinre) reprodukciós toxicitást tapasztaltak.

A Vipdomet nem alkalmazható a terhesség során.

### Az alogliptinnel összefüggő kockázat

Alogliptin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukciós toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

### A metforminnal összefüggő kockázat

Metformin terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozó korlátozott mértékű adatok nem utalnak a születési rendellenességek megnövekedett kockázatára. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukciós toxicitás tekintetében klinikailag releváns dózisokban (lásd 5.3 pont).

### Szoptatás

A Vipdomet hatóanyagainak kombinációjával nem végeztek kísérleteket laktáló állatokon. Az egyes hatóanyagokkal végzett vizsgálatokban mind az alogliptin, mind a metformin kiválasztódott laktáló patkány tejébe. Nem ismert, hogy az alogliptin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A metformin kis mértékben kiválasztódik a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a Vipdomet kezelést szakítják meg/tartózkodnak tőle, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

### Termékenység

A Vipdomet termékenységre gyakorolt hatását embernél nem vizsgálták. Alogliptinnel vagy metforminnal végzett állatkísérletekben a fertilitásra gyakorolt káros hatásokat nem figyeltek meg (lásd 5.3 pont).



#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vipdomet nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor a betegeket figyelmeztetni kell a hypoglykaemia kockázatára, különösen akkor, amikor inzulinnal vagy pioglitazonnal kombinációban alkalmazzák.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A Vipdomet hatásosságának és biztonságosságának alátámasztására végzett klinikai vizsgálatokban az együtt alkalmazott alogliptint és metformint különálló tablettaként szedték. A bioekvivalencia vizsgálatok eredményei azonban igazolták, hogy a Vipdomet filmtabletták bioekvivalensek a különálló tablettaként egyidejűleg adott alogliptin és metformin megfelelő dózisaival.

A közölt információ összesen 7150, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegen alapul, beleértve 4201 alogliptinnel és metforminnal kezelt beteget, akik 7, III fázisú kettős-vak, placebo- vagy aktív kontrollos klinikai vizsgálatban vettek részt. Ezen vizsgálatok az együttadott alogliptin és metformin glykaemiás kontrollra gyakorolt hatásait és biztonságosságát értékelték kezdő kombinációs terápiaként, kettős terápiaként olyan betegeknél, akiket kezdetben önmagában adott metforminnal kezeltek, illetve egy tiazolidindionhoz vagy inzulinhoz hozzáadott terápiaként.

Az együtt alkalmazott alogliptin és metformin biztonságossági profilja összhangban volt a különálló összetevőkével, melyeket az alogliptinnel végzett klinikai vizsgálatok és a metforminra vonatkozóan elérhető átfogó adatok igazoltak. Ilyenképpen a következő rész a Vipdomet különálló összetevőire (alogliptin/metformin) vonatkozó mellékhatásokat részletezi, ahogyan azok a megfelelő alkalmazási előírásokban szerepelnek.

##### *Alogliptin*

A közölt információ összesen 9405, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg adatain alapul, köztük 3750 beteget kezeltek 25 mg alogliptinnel és 2476 beteget kezeltek 12,5 mg alogliptinnel; akik egy II fázisú vagy 12, III fázisú, kettős-vak, placebo- vagy aktív kontrollos klinikai vizsgálatban vettek részt. Továbbá a kardiovaszkularis kimenetel vizsgálatát végezték 5380, 2-es típusú diabetesben szenvedő és nemrégiben akut coronaria szindróma eseményen átesett, 2701 alogliptinre randomizált és 2679 placebóra randomizált betegen. Ezen vizsgálatok az alogliptin glykaemiás kontrollra gyakorolt hatásait valamint biztonságosságát értékelték önmagában adva, kezdő kombinációs terápiaként metforminnal vagy egy tiazolidindionnal, illetve metforminhoz vagy egy szulfanilureához vagy egy tiazolidindionhoz (metforminnal vagy egy szulfanilureával vagy azok nélkül) vagy inzulinhoz (metforminnal vagy anélkül) hozzáadott terápiaként.

13 vizsgálat adatainak összevont elemzésében a nemkívánatos események, a súlyos nemkívánatos események és a terápia megszakítását eredményező nemkívánatos események összesített gyakorisága összevethető volt a 25 mg alogliptinnel, 12,5 mg alogliptinnel, aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegeknél. A leggyakoribb mellékhatás a 25 mg alogliptinnel kezelt betegeknél a fejfájás volt.

Az alogliptin biztonságossága hasonló volt időseknél ( $\geq 65$  éves) és nem időseknél ( $< 65$  éves).

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások felsorolása szervrendszer és gyakoriság szerinti. A gyakoriságok definíciója: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

### Alogliptin

Az 5659 betegre kiterjedő, alogliptin monoterápiás vagy hozzáadott kombinációs terápia, pivotális, III fázisú klinikai vizsgálatok összegzésében, a megfigyelt mellékhatások alább kerülnek felsorolásra (1. táblázat).

<b>1. táblázat: A pivotális, III fázisú, kontrollós, összevont, klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatások</b>	
<b>Szervrendszer</b> Mellékhatás	<b>A mellékhatások gyakorisága</b>
<i>Fertőző betegségek és parazita-fertőzések</i> felsőlégúti fertőzések nasopharyngitis	gyakori gyakori
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i> fejfájás	gyakori
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i> hasi fájdalom gastrooesophagealis reflux betegség	gyakori gyakori
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i> viszketés bőrkiütés	gyakori gyakori

### Alogliptin/metformin

A 7151 betegre kiterjedő, metforminhoz hozzáadott alogliptin kombinációs terápia pivotális, III fázisú, összevont klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatások alább kerülnek felsorolásra (2. táblázat).

<b>2. táblázat: A pivotális, III fázisú, kontrollós, összevont klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatások</b>	
<b>Szervrendszer</b> Mellékhatás	<b>A mellékhatások gyakorisága</b>
<i>Fertőző betegségek és parazita-fertőzések</i> felsőlégúti fertőzések nasopharyngitis	gyakori gyakori
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i> fejfájás	gyakori
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i> gastroenteritis hasi fájdalom hasmenés hányás gastritis gastrooesophagealis reflux betegség	gyakori gyakori gyakori gyakori gyakori gyakori
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i> viszketés bőrkiütés	gyakori gyakori

## Alogliptin

### Forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

A 3. táblázat további mellékhatásokat mutat, melyeket spontán jelentettek a forgalomba hozatalt követően.

<b>3. táblázat: Az alogliptin spontán, a forgalmazás után jelentett mellékhatásai</b>	
<b>Szervrendszer</b> Mellékhatás	<b>A mellékhatások gyakorisága</b>
<i>Az immunrendszer betegségei és tünetek</i> túlérzékenység	nem ismert
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i> pancreatitis acuta	nem ismert
<i>Máj-, és epebetegségek, illetve tünetek</i> májműködési zavar, beleértve a májelégtelenséget	nem ismert
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i> exfoliatív bőrbetegségek, beleértve a Stevens-Johnson szindrómát angiooedema csalánkiütés	nem ismert nem ismert nem ismert

## Metformin

### Klinikai vizsgálati adatok és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

A 4. táblázat további mellékhatásokat mutat, melyeket klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően jelentettek.

<b>4. táblázat: Klinikai vizsgálatokban és forgalomba hozatalt követően azonosított, metforminra vonatkozó mellékhatások gyakorisága</b>	
<b>Szervrendszer</b> Mellékhatás	<b>A mellékhatások gyakorisága</b>
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i> laktát-acidózis B <sub>12</sub> -vitamin hiány	nagyon ritka nagyon ritka
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i> fémesség érzése	gyakori
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i> hasi fájdalom hasmenés étvágytalanság hányinger hányás	nagyon gyakori nagyon gyakori nagyon gyakori nagyon gyakori nagyon gyakori
<i>Máj-, és epebetegségek, illetve tünetek</i> hepatitis májfunkciós teszt rendellenességek	nagyon ritka nagyon ritka
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i> erythema viszketés csalánkiütés	nagyon ritka nagyon ritka nagyon ritka

## Egyes mellékhatások leírása

Laktát-acidózis: 0,03 eset/1000 betegév (lásd 4.4 pont).

A hosszútávú metformin-kezelés a B<sub>12</sub>-vitamin abszorpciójának csökkenésével társul, és általában nem bír klinikai jelentőséggel. Ugyanakkor nagyon ritkán eredményezhet klinikailag jelentős B<sub>12</sub>-vitaminhiányt (pl. megaloblastos anaemia).

Az emésztőrendszeri tünetek leggyakrabban a terápia megkezdésekor jelentkeznek, és a legtöbb esetben spontán megszűnnek. Ezek megelőzhetők, ha a metformint naponta két adagban, étkezések közben, vagy azok után veszik be.

Hepatitis és a metformin felfüggesztését követően javuló kóros májfunkciós vizsgálati eredmények izolált eseteit jelentették.

## Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

Nem állnak rendelkezésre a Vipdomet túladagolására vonatkozó adatok.

### Alogliptin

Klinikai vizsgálatokban az alogliptin legmagasabb alkalmazott dózisa egészséges egyéneknél az egyszeri 800 mg-os adag illetve 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél 14 napig a napi egyszeri 400 mg-os adag (az ajánlott napi 25 mg-os alogliptin dózis sorrendben 32-szeresének illetve 16-szorosának felel meg) volt.

### Metformin

Metformin nagymértékű túladagolása, vagy egyidejű kockázatok laktát-acidózishoz vezethetnek. A laktát-acidózis sürgősségi állapot és kórházi kezelést igényel.

### Kezelés

Túladagolás esetén megfelelő szupportív kezelést kell alkalmazni, a beteg klinikai állapotához igazodva.

Hemodialízis az alogliptin minimális mennyiségét távolítja el (egy 3 órás hemodialízis kezelés során az anyag kb. 7%-a került eltávolításra). Alogliptin túladagolásakor a hemodialízis klinikai haszna emiatt csekély. Nem ismert, hogy a peritoneális dialízis eltávolítja-e az alogliptint.

A laktát és a metformin eltávolításának leghatékonyabb módja a hemodialízis.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, vércukorcsökkentő szerek (*per os*) kombinációi.

ATC kód: A10BD13

## Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A Vipdomet két antihyperglykaemiás gyógyszert kombinál, melyek különböző és egymást kiegészítő hatásmechanizmussal javítják a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek glykaemiás kontrollját: az alogliptint, mely egy dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)-gátló, és a metformint, ami a biguanid osztály egyik tagja.

### Alogliptin

Az alogliptin a DPP-4 erős és igen szelektív gátlója, mely több, mint 10 000-szer szelektívebb a DPP-4 enzim iránt, mint más hasonló enzimek, köztük a DPP-8 és a DPP-9 iránt. A DPP-4 az inkretin hormonok, a glukagon-szerű fehérje-1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1) és a glükózfüggő inzulinotróp polipeptid (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*, GIP) gyors lebontásában szerepet játszó fő enzim, ezek a bélben szabadulnak fel, és szintjük az étkezésre adott válaszként emelkedik. A GLP-1 és a GIP fokozza az inzulin bioszintézisét és szekrécióját a hasnyálmirigy béta-sejtjeiből, míg a GLP-1 egyaránt gátolja a glukagon szekrécióját és a máj glükóz termelését. Az alogliptin így glükózfüggő mechanizmussal javítja a glykaemiás kontrollt, mely által az inzulin elválasztás fokozott és a glukagonszint csökkent, amikor a glükózszt szint magas.

### Metformin

A metformin egy antihyperglykaemiás hatású biguanid, ami a bazális és posztprandiális plazma glükózsztintet egyaránt csökkenti. Nem serkenti az inzulinszekréciót, ezért nem okoz hypoglykaemiát.

A metformin 3 mechanizmuson keresztül fejtheti ki hatását:

- a glükoneogenezis és a glikogénolízis gátlásán keresztül a máj glükóztermelésének csökkentésével,
- az izmokban az inzulin-szenzitivitás mérsékelt növelésével javítva a perifériás glükózfelvételt és hasznosítást,
- a belekben zajló glükózfelszívódás késleltetésével.

A glikogén-szintetázra hatva a metformin serkenti az intracelluláris glikogén-szintézist. Fokozza a membránban lévő specifikus glükóz-transzporterek (GLUT-1 és GLUT-4) transzport-kapacitását.

Emberben a vércukorszintre kifejtett hatásától függetlenül a metformin kedvező hatással van a lipidanyagcserére. Terápiás dózisokkal végzett kontrollos közép- vagy hosszútávú klinikai vizsgálatok során kimutatták, hogy a metformin csökkenti az összkoleszterin-, az LDL-koleszterin- és a triglicerid-szinteket.

### Klinikai hatásosság

A Vipdomet hatásosságának alátámasztására végzett klinikai vizsgálatokban az együtt alkalmazott alogliptint és metformint különálló tablettaként szedték. Ugyanakkor a bioekvivalencia vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a Vipdomet filmtabletták bioekvivalensek a különálló tablettaként egyidejűleg adott alogliptin és metformin vonatkozó dózisaival.

Az alogliptin és metformin együttes szedését vizsgálták kettős terápiaként olyan betegekben, akik kezdetben önmagában szedtek metformint, illetve hozzáadott terápiaként tiazolidindionhoz, vagy inzulinhoz.

25 mg alogliptin alkalmazása 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek a DPP-4-gátlás csúcsát 1-2 órán belül eredményezte és a gátlás meghaladta a 93%-ot mind az egyszeri 25 mg-os dózis, mind a 14 napos, napi egyszeri dozírozás után. A DPP-4 gátlása 81% felett maradt 24 órával a 14 napig tartó adagolás után. A reggeli, ebéd és vacsora utáni 4 órás postprandiális glükóz koncentrációkat átlagolva

a 14 napos, 25 mg-os alogliptin-kezelés placebóra korrigálva, a kiindulási értékhez képest átlagosan -35,2 mg/dl-es csökkenést eredményezett.

Mind az önmagában adott 25 mg alogliptin, mind a 30 mg pioglitazonnal kombinált 25 mg alogliptin jelentős csökkenést mutatott a posztprandiális glükóz és posztprandiális glukagon értékekben, egyben szignifikánsan emelve a posztprandiális GLP-1 szinteket a 16. héten, placebóval összehasonlítva ( $p < 0,05$ ). Továbbá 25 mg alogliptin önmagában illetve 30 mg pioglitazonnal kombinációban statisztikailag szignifikáns ( $p < 0,001$ ) csökkenést eredményezett az össztrigliceridben a 16. héten, amit a placebóhoz viszonyított, a kiindulási értékben bekövetkezett további posztprandiális  $AUC_{(0-8)}$  változással mértek.

Összesen 7151, 2-estípusú diabetesben szenvedő beteg - köztük 4202 beteget kezeltek 25 mg alogliptinnel illetve metforminnal - vett részt 7, III fázisú, kettős-vak, placebó- vagy aktív kontrollos klinikai vizsgálatban, melyeket az együtt alkalmazott alogliptin és metformin glykaemiás kontrollra gyakorolt hatásainak és biztonságosságának értékelésére végeztek. Ezekben a vizsgálatokban 696 alogliptin/metforminnal kezelt beteg volt  $\geq 65$  éves.

Összességében az ajánlott 25 mg-os napi alogliptin dózis metforminnal kombinációban adva javította a glykaemiás kontrollt. Ezt a glikált hemoglobint (HbA1c) és az éhomi szérumban glükóz klinikailag lényeges és statisztikailag szignifikáns csökkenése alapján határozták meg a kontrollhoz viszonyítva, a kiindulási értéktől a vizsgálat végpontjáig. A HbA1c-csökkenések hasonlóak voltak a különböző, köztük a vesekárosodás, az életkor és a testtömegindex szerinti alcsoportokban, míg a rasszok (pl. fehér és nem fehér) közötti különbségek kismértékűek voltak. A kontrollhoz viszonyított, klinikailag jelentős HbA1c-csökkenést is megfigyeltek függetlenül a kiindulási alapkezeléstől. Magasabb kiinduláskori HbA1c nagyobb HbA1c-csökkenéssel társult. Általánosságban az alogliptin testtömegre és lipidekre gyakorolt hatásai semlegesek voltak.

#### *Alogliptin hozzáadott terápiaként metforminnal*

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása metformin-hidroklorid terápiához (átlagos dózis = 1847 mg) a HbA1c és az éhomi szérumban glükóz statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte a kiinduláshoz képest a 26. héten placebó hozzáadásához viszonyítva (5. táblázat). Szignifikánsan ( $p < 0,001$ ) több 25 mg alogliptint kapó beteg (44,4%) érte el a  $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket a 26. héten mint placebót kapó (18,3%).

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása a metformin-hidroklorid terápiához (átlagos dózis = 1835 mg) a HbA1c kiindulási értékhez viszonyított javulását eredményezte az 52. héten és a 104. héten. Az 52. héten a 25 mg alogliptin plusz metforminnal elért HbA1c csökkenés (-0,76%, 6. táblázat) hasonló volt a glipizid (átlagos dózis = 5,2 mg) plusz metformin-hidroklorid terápiánál (átlagos dózis = 1824 mg, -0,73%) elérthez. A 104. héten a 25 mg alogliptin plusz metforminnal elért HbA1c csökkenés (-0,72%, 6. táblázat) nagyobb volt a glipizid plusz metforminnál (-0,59%) elérthez képest. Az éhomi vércukorszint kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása az 52. héten szignifikánsan nagyobb volt a 25 mg alogliptin plusz metforminnál, mint a glipizid plusz metforminnál ( $p < 0,001$ ). A 104. hétre az éhomi vércukorszint kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása 25 mg alogliptin és metformin esetén -3,2 mg/dl volt, szemben a glipizid és metformin esetén észlelt 5,4 mg/dl-rel. Több, 25 mg alogliptint és metformint kapó beteg (48,5%) érte el a  $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket, mint glipizidet és metformint kapók (42,8%) ( $p = 0,004$ ).

12,5 mg alogliptin és 1000 mg metformin-hidroklorid együttes alkalmazása naponta kétszer a kiinduláshoz képest a 26. héten a HbA1c és az éhomi szérumban glükóz statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte a naponta kétszer önmagában alkalmazott 12,5 mg alogliptinhez, illetve a naponta kétszer önmagában alkalmazott 1000 mg metformin-hidrokloridhoz viszonyítva. A 26. hétre jelentősen több, naponta kétszer 12,5 mg alogliptint és 1000 mg metformin-hidrokloridot kapó beteg (59,5%) érte el a  $< 7,0\%$ -os HbA1c célértéket, mint azok, akik naponta kétszer 12,5 mg alogliptin monoterápiát (20,2%,  $p < 0,001$ ) vagy naponta kétszer 1000 mg metformin-hidroklorid monoterápiát (34,3%,  $p < 0,001$ ) kaptak.

*Alogliptin hozzáadott terápiaként metforminnal és egy tiazolidindionnal*

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása pioglitazon terápiához (átlagos dózis = 35,0 mg metforminnal vagy egy szulfanilureával vagy azok nélkül) a HbA1c és az éhomi szérumban a glükóz statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte a kiinduláshoz képest a 26. héten placebo hozzáadásához hasonlítva (5. táblázat). Klinikailag releváns HbA1c-csökkenést figyeltek meg 25 mg alogliptin esetén a placebohoz képest, függetlenül attól, hogy a beteg kapott-e egyidejűleg metformin vagy szulfanilurea kezelést vagy sem. Jelentősen több ( $p = 0,004$ ) 25 mg alogliptint kapó beteg (49,2%) érte el a  $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket a 26. héten, mint azok, akik placebót kaptak (34,0%).

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása 30 mg pioglitazon és metformin-hidroklorid (átlagos dózis = 1867,9 mg) kombinációjához a HbA1c és az éhomi szérumban a glükóz javulását eredményezte a kiinduláshoz képest az 52. héten, ami nem volt rosszabb és statisztikailag jobb volt, mint amit 45 mg pioglitazon és metformin-hidroklorid (átlagos dózis = 1847,5 mg, 6. táblázat) kombinációs terápiája hozott létre. A 25 mg alogliptin plusz 30 mg pioglitazon és metformin esetén megfigyelt jelentős HbA1c-csökkenés a teljes 52 hetes kezelési időszak alatt következetesen jelen volt 45 mg pioglitazonnal és metforminnal összehasonlítva ( $p < 0,001$  minden időpontban). Továbbá az átlagos éhomi szérumban a glükóz változás a kiinduláshoz képest az 52. héten 25 mg alogliptin plusz 30 mg pioglitazon és metformin esetén jelentősen nagyobb volt, mint 45 mg pioglitazon és metformin esetén ( $p < 0,001$ ). Szignifikánsan több ( $p < 0,001$ ) 25 mg alogliptint plusz 30 mg pioglitazont és metformint (33,2%) kapó beteg érte el a  $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket az 52. héten, mint azok, akik 45 mg pioglitazont és metformint kaptak (21,3%).

*Alogliptin hozzáadott terápiaként metforminnal és inzulinnal*

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása inzulin-kezeléshez (átlagos dózis = 56,5 NE metforminnal vagy anélkül) a HbA1c és az éhomi szérumban a glükóz statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte a kiinduláshoz képest a 26. héten placebo hozzáadásához viszonyítva (5. táblázat). Klinikailag releváns HbA1c-csökkenést is megfigyeltek 25 mg alogliptin esetén a placebohoz képest, függetlenül attól, hogy a betegek kaptak-e egyidejűleg metformin terápiát. Több 25 mg alogliptint kapó beteg (7,8%) érte el a  $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket a 26. héten, mint akik placebót kaptak (0,8%).

<b>5. táblázat: A HbA1c változása (%) 25 mg alogliptinnél a kiinduláshoz képest a 26. héten placebo-kontrollos vizsgálat szerint (FAS, LOCF)</b>			
<b>Vizsgálat</b>	<b>Átlagos kiindulási HbA1c (%) (SD)</b>	<b>A HbA1c átlagos változása a kiindulástól (%)<sup>†</sup> (SE)</b>	<b>A HbA1c placebo korigált változása a kiindulástól (%)<sup>†</sup> (2-oldalas 95% CI)</b>
<i>Hozzáadott kombinációs terápia placebo kontrollos vizsgálatai</i>			
25 mg alogliptin napi egyszer metforminnal (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
25 mg alogliptin napi egyszer egy szulfanilureával (n = 197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
25 mg alogliptin napi egyszer tiazolidindionnal ± metforminnal vagy egy szulfanilureával (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
25 mg alogliptin napi egyszer inzulinnal ± metforminnal (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = <i>full analysis set</i> – teljes analízis szett LOCF = <i>last observation carried forward</i> - az utolsó megfigyelés továbbvitelével <sup>†</sup> Legkisebb négyzetek átlagai a korábbi antihyperglykaemiás terápia státuszára és a kiindulási értékekre igazítva * p<0,001 placeboval vagy placebo+kombinációs kezeléssel összehasonlítva			



<b>6. táblázat: A HbA1c változása (%) a kiinduláshoz képest 25 mg alogliptinnél aktív kontrollos vizsgálatok szerint (PPS, LOCF)</b>			
<b>Vizsgálat</b>	<b>Átlagos kiindulási HbA1c (%) (SD)</b>	<b>A HbA1c átlagos változása a kiindulástól (%)<sup>†</sup> (SE)</b>	<b>A HbA1c kezelésre korrigált változása a kiindulástól (%)<sup>†</sup> (1-oldalas CI)</b>
<i>Hozzáadott kombinációs terápia vizsgálatok</i>			
25 mg alogliptin napi egyszer metforminnal vs. egy szulfanilurea és metformin			
változás az 52. héten (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-végtelen, 0,059)
változás a 104. héten (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-végtelen, -0,006)
25 mg alogliptin napi egyszer tiazolidindionnal és metforminnal vs. egy titráló tiazolidindion és metformin			
változás a 26. héten (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-végtelen, -0,35)
változás az 52. héten (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-végtelen, -0,28)
PPS = <i>per protocol set</i> – protokoll szett szerint LOCF = <i>last observation carried forward</i> - az utolsó megfigyelés továbbvitelével * a „nem rosszabb mint” és a „jobb mint” statisztikailag igazolt <sup>†</sup> Legkisebb négyzetek átlagai a korábbi antihyperglykaemiás terápia státuszára és a kiindulási értékekre igazítva			

#### *Idős betegek (≥ 65 éves)*

Az alogliptin és metformin ajánlott dózisainak hatásosságát és biztonságosságát 2-es típusú diabetesben szenvedő és ≥65 éves betegek alcsoportja esetén áttekintették és megegyezőnek találták a <65 éves betegekénél kapott jellemzőkkel.

#### Klinikai biztonságosság

##### *Kardiovaszkuláris biztonságosság*

13 vizsgálat adatainak összevont analizisében a kardiovaszkuláris eredetű halálozás, nem végzetes myocardialis infarctus és nem végzetes stroke együttes incidenciája összevethető volt a 25 mg alogliptinnel, aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegekénél.

Továbbá 5380, meglévő, nagy kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező olyan betegnél, akiknél nemrég (15-90 napja) akut coronaria esemény zajlott le, a standard kezeléshez adott az alogliptin főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos eseményekre (major adverse cardiovascular events - MACE), köztük a kardiovaszkuláris eredetű halálozás, a nem végzetes myocardialis infarctus és a nem végzetes stroke alkotta összetett végpont bármely eseményének első előfordulásáig eltelt időre gyakorolt, placebóhoz viszonyított hatásának értékelésére egy prospektív, randomizált, kardiovaszkuláris végpontú biztonságossági vizsgálatot végeztek. A vizsgálat megkezdésekor a betegek átlagos életkora 61 év, a diabetes átlagos időtartama 9,2 év és az átlagos HbA1c 8,0% volt.

A vizsgálat igazolta, hogy az alogliptin a placebóhoz képest nem fokozza a főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos események meglétének kockázatát [relatív hazard: 0,96; 1-oldalas 99%-os konfidencia intervallum: 0-1,16]. Az alogliptin csoportban a betegek 11,3%-ánál tapasztaltak főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos eseményeket, szemben a placebo csoport betegeinek 11,8%-ával.

<b>7. táblázat A kardiovaszkuláris kimenetel vizsgálatban jelentett MACE</b>		
	<b>Betegek száma (%)</b>	
	<b>25 mg alogliptin</b>	<b>Placebo</b>
	N=2701	N=2679
<b>Elsődleges összetett végpont [kardiovaszkuláris eredetű halálozás, nem végzetes myocardialis infarctus és nem végzetes stroke első eseménye]</b>	<b>305 (11,3)</b>	<b>316 (11,8)</b>
Kardiovaszkuláris eredetű halálozás*	89 (3,3)	111 (4,1)
Nem végzetes myocardialis infarctus	187 (6,9)	173 (6,5)
Nem végzetes stroke	29 (1,1)	32 (1,2)
* Összességében az alogliptin csoportban 153 vizsgálati alany (5,7%) és a placebo csoportban 173 vizsgálati alany (6,5%) halálozott el (összmortalitás)		

703 betegnél tapasztaltak a szekunder, főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos események összetett végpontjába tartozó eseményt (kardiovaszkuláris eredetű halálozás, nem végzetes myocardialis infarctus, nem végzetes stroke és instabil angina miatti sürgős revaszkularizáció első eseménye). Az alogliptin csoport 12,7%-a (344 vizsgálati alany) tapasztalt összetett, másodlagos MACE végpontú eseményt szemben a placebo csoport 13,4%-ával (359 vizsgálati alany) [relatív hazard = 0,95; 1-oldalas 99%-os konfidencia intervallum: 0-1,14].

#### *Hypoglykaemia*

12 vizsgálat adatainak összesített elemzése szerint a hypoglykaemia bármely epizódjának összesített gyakorisága kisebb volt a 25 mg alogliptinnel kezelt betegeknél, mint a 12,5 mg alogliptinnel, aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegeknél (sorrendben 3,6%, 4,6%, 12,9% és 6,2%). Ezen epizódok többségének intenzitása enyhe vagy közepesen súlyos volt. A súlyos hypoglykaemiás epizódok összesített gyakorisága hasonló volt a 25 mg alogliptinnel vagy 12,5 mg alogliptinnel kezelt betegeknél, de kisebb gyakoriságú volt az aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegekhez képest (sorrendben 0,1%, 0,1%, 0,4% és 0,4%). A prospektív, randomizált, kontrollós, kardiovaszkuláris kimenetel vizsgálatban a vizsgáló által jelentett hypoglykaemias események hasonlóak voltak a placebót kapó betegeknél (6,5%) és a standard kezelés mellett alogliptint kapó betegeknél (6,7%).

A monoterápiában adott alogliptin egyik klinikai vizsgálatában a hypoglykaemia gyakorisága hasonló volt a placebóhoz, és alacsonyabb, mint a placebóé egy szulfanilureához adva egy másik vizsgálatban.

A hypoglykaemia nagyobb arányát figyelték meg hármas terápiában tiazolidindionnal és metforminnal illetve inzulinnal kombinációban, ahogy ezt más DPP-4-gátlóknál is megfigyelték.

A 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeket (≥65 éves) hypoglykaemiás epizódokra fogékonyabbnak tekintik, mint a <65 éves betegeket. 12 vizsgálat adatainak összesített elemzése szerint a hypoglykaemia bármely epizódjának összesített gyakorisága hasonló volt a 25 mg alogliptinnel kezelt ≥65 éves betegeknél (3,8%), mint a <65 éves betegeknél (3,6%)

#### Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztályánál eltekint a Vpdomet vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a 2-es típusú diabetes kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Egészséges egyéneken végzett bioekvivalencia vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a Vipdomet filmtabletták bioekvivalensek az egyidejűleg külön tablettában adott alogliptin és metformin megfelelő dózisaival.

Hat napon át napi egyszeri 100 mg alogliptin és napi kétszeri 1000 mg metformin-hidroklorid együttes szedésének egészséges egyéneknél nem volt klinikailag releváns hatása az alogliptin vagy a metformin farmakokinetikájára.

A Vipdomet étellel történő bevétel nem eredményezett változást az alogliptin illetve metformin teljes expozíciójában (AUC). Ugyanakkor az alogliptin és metformin átlagos csúcs plazmakoncentrációja sorrendben 13% illetve 28%-kal csökkent, ha a Vipdometet étellel vették be. A plazmakoncentráció csúcspontjának eléréséhez szükséges időben ( $t_{max}$ ) nem történt változás az alogliptin esetében, de a metforminnál a  $t_{max}$  1,5 órára nőtt. Ezek a változások klinikailag valószínűleg nem jelentősek (lásd alább).

A metformin összetevő farmakokinetikája miatt a Vipdometet naponta kétszer kell bevenni. A metforminhoz társuló nemkívánatos emésztőrendszeri hatások csökkentésére étellel együtt kell bevenni (lásd 4.2 pont).

A Vipdomet farmakokinetikáját gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél nem vizsgálták. Nem állnak rendelkezésre ilyen adatok (lásd 4.2 pont).

A következő rész a Vipdomet különálló összetevőinek (alogliptin/metformin) farmakokinetikai jellemzőit részletezi, ahogy azok az alkalmazási előírásaikban szerepelnek.

### Alogliptin

Az alogliptin farmakokinetikája hasonlóan bizonyult egészséges egyéneknél és 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél.

### Felszívódás

Az alogliptin abszolút biohasznosulása kb. 100%.

Nagy zsírtartalmú étel adása nem eredményezett változást az alogliptin teljes és csúcs expozíciójában. Az alogliptin ezért bevehető étellel vagy anélkül.

Egyszeri, legfeljebb 800 mg-os, orális dózisok alkalmazása után egészséges egyéneknél az alogliptin gyorsan felszívódott, a plazmakoncentráció csúcspontját 1-2 órával (medián  $t_{max}$ ) az adagolás után érve el.

Ismételt adagolás után nem figyeltek meg klinikailag lényeges felhalmozódást sem egészséges egyéneknél, sem 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél.

Az alogliptin teljes és csúcs expozíciója a 6,25-100 mg-os egyszeri alogliptin dózisokkal arányosan emelkedett (lefedve a terápiás dózistartományt). Az alogliptin AUC egyénekenkénti variációs koefficiense kicsi volt (17%).

### Eloszlás

12,5 mg alogliptin egyszeri intravénás dózisa után egészséges önkéntesekben a végső fázisban a megoszlási térfogat 417 l volt, ami a szer jó szöveti megoszlását jelzi.

Az alogliptin 20-30%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

## Biotranszformáció

Az alogliptin metabolizmusa nem kiterjedt, a dózis 60-70%-a változatlan gyógyszerként ürül a vizelettel.

Két kisebb metabolitot mutattak ki [<sup>14</sup>C] alogliptin orális adagjának alkalmazása után, az N-demetilált alogliptint, az M-I-et (az anyavegyület <1%-a), és az N-acetilált alogliptint, az M-II-t (az anyavegyület <6%-a). Az M-I hatásos metabolit, az alogliptinhez hasonlóan a DPP-4 igen szelektív gátlója; az M-II nem mutat semmilyen gátló aktivitást a DPP-4-gyel vagy más DPP-vel rokon enzimekkel szemben. *In vitro* adatok mutatják, hogy a CYP2D6 és a CYP3A4 hozzájárul az alogliptin korlátozott metabolizmusához.

*In vitro* vizsgálatok jelzik, hogy az alogliptin nem indukálja a CYP1A2-t, a CYP2B6-ot és a CYP2C9-et, továbbá nem gátolja a CYP1A2-t, a CYP2B6-ot, a CYP2C8-at, a CYP2C9-et, CYP2C19-et, CYP2D6-ot vagy a CYP3A4-et az ajánlott 25 mg-os alogliptin dóziséknél elért koncentrációknál. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az alogliptin a CYP3A4 enyhe induktora, de *in vivo* vizsgálatokban nem mutatták ki, hogy az alogliptin indukálja a CYP3A4-et.

*In vitro* vizsgálatokban az alogliptin nem gátolta a következő vese transzportereket: OAT1, OAT3 és OCT2.

Az alogliptin elsősorban (R)-enantiomerként van jelen (>99%); (S)-enantiomerré való királis átalakuláson nem vagy csak kismértékben megy keresztül. Terápiás adagoknál az (S)-enantiomer nem mutatható ki.

## Elimináció

Az alogliptin kb. 21 órás, átlagos, végső felezési idővel ( $t_{1/2}$ ) eliminálódott.

[<sup>14</sup>C] alogliptin egy orális dózisének alkalmazása után a teljes radioaktivitás 76%-a a vizelettel ürült és 13%-át nyerték vissza a székletből.

Az alogliptin átlagos vese clearance-e (170 ml/perc) nagyobb volt, mint a becsült, átlagos glomeruláris filtrációs ráta (kb. 120 ml/perc), ami kisfokú aktív veseexkrécióra utal.

## Időfüggőség

Egyszeri adag alkalmazása után az alogliptin teljes expozíciója ( $AUC_{(0-inf)}$ ) hasonló volt a napi egyszeri adagolás egy adagja intervallumának ( $AUC_{(0-24)}$ ) expozíciójához 6 nap után. Ez az alogliptin kinetikájának időtől való függetlenségét jelzi ismételt adagolás után.

## Különleges betegcsoportok

### *Vesekárosodás*

50 mg alogliptin egyszeri dózisát adták 4 betegcsoportnak, akik különböző fokú vesekárosodásban szenvedtek (a kreatinin-clearance-hez (CrCl) a Cockcroft-Gault képletet használva): enyhe (CrCl = >50 - ≤80 ml/perc), közepes (CrCl = ≥30 - ≤50 ml/perc), súlyos (CrCl = <30 ml/perc) és dialízist igénylő végstádiumú vesebetegség.

Az alogliptin AUC körülbelül 1,7-szeres növekedését figyelték meg enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Mivel az alogliptin AUC-értékek eloszlása ezeknél a betegnél ugyanazon tartományban volt, mint a kontroll egyéneké, enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél az alogliptin dózismódosítása nem szükséges (lásd 4.2 pont).

Közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő illetve hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél az alogliptin szisztémás expozíciójának sorrendben körülbelül 2-szeres és 4-szeres emelkedését figyelték meg. (A végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeket

közvetlenül az alogliptin adása után hemodializálták. Az átlagos dializátum koncentrációt alapul véve a 3 órás dialízis kezelés során a gyógyszer kb. 7%-át távolították el.) Az alogliptin szisztémás expozíciójának normál vesefunkciójú egyéneknél megfigyelhető szinten való fenntartására ezért kisebb alogliptin dózisokat kell alkalmazni közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban vagy dialízisra szoruló végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél (lásd fenn és 4.2 pont).

#### *Májkárosodás*

A teljes alogliptin expozíció kb. 10%-kal volt alacsonyabb, és a csúcs expozíció kb. 8%-kal volt alacsonyabb közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges kontrollokhoz képest. Ezen csökkenések mértékét nem tekintették klinikailag lényegesnek. Enyhe - közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám 5-9) szenvedő betegeknél emiatt az alogliptin dózismódosítása nem szükséges. Az alogliptint súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám >9) szenvedő betegek körében nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

#### *Életkor, nem, rassz, testtömeg*

Az életkornak (65-81 éves), nemnek, rassznak (fehér, fekete és ázsiai) és a testtömegnek nem volt semmilyen klinikailag lényeges hatása az alogliptin farmakokinetikájára. Dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.2 pont).

#### *Gyermekek*

A Vipdomet farmakokinetikáját gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 4.2 pont és fent).

#### Metformin

##### Felszívódás

Metformin orális dózisát követően a maximális plazmakoncentráció ( $c_{max}$ ) körülbelül 2,5 órán belül ( $t_{max}$ ) alakult ki. Egészséges egyéneknél egy 500 mg-os vagy 850 mg-os metformin-hidroklorid tableta abszolút biohasznosulása körülbelül 50-60%. Egy orális dózist követően a fel nem szívódott, székletből visszanyerhető rész 20-30% volt.

Orális alkalmazásnál a metformin felszívódása telítődést mutat, és nem teljes. Feltételezik, hogy a metformin-felszívódás farmakokinetikája nem lineáris.

A metforminra vonatkozó ajánlott adagokat és adagolási sémákat követve a metformin dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációja 24-28 óra alatt alakul ki, és értéke általában kisebb, mint 1 mikrogramm/ml. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a legnagyobb metformin plazmaszint ( $c_{max}$ ) nem lépte túl a 4 mikrogramm/ml értéket, még a legmagasabb dózisoknál sem.

Étel kismértékben késlelteti és csökkenti a metformin felszívódásának mértékét. 850 mg metformin-hidroklorid tableta orális alkalmazását követően a plazmakoncentráció csúcsa 40%-kal volt alacsonyabb, az AUC 25%-kal csökkent és a plazmakoncentráció csúcsának eléréséhez szükséges idő ( $t_{max}$ ) 35 perccel nőtt. Ezen megfigyelések klinikai jelentősége nem ismert.

##### Eloszlás

A plazmafehérjékhez való kötődés elhanyagolható. A metformin bejut a vörösvértestekbe. A vérre vonatkozó csúcserték alacsonyabb, mint a plazmára vonatkozó csúcs, és ezek körülbelül egyidőben jelentkeznek. Igen valószínű, hogy a vörösvértestek másodlagos megoszlási kompartmentet képviselnek. Az átlagos megoszlási térfogat ( $V_d$ ) 63 és 276 l között van.

##### Biotranszformáció

A metformin változatlan formában választódik ki a vizeletbe. Emberben metabolitokat nem azonosítottak.

## Elimináció

A metformin vese-clearance-e >400 ml/perc, ami azt jelzi, hogy a metformin glomeruláris filtrációval és tubuláris szekrécióval ürül. Egy orális dózist követően a látszólagos, végső, eliminációs felezési idő kb. 6,5 óra.

Károsodott vesefunkció esetén a vese clearance a kreatininnel arányosan csökken, és így az eliminációs felezési idő meghosszabbodása a metformin plazmaszintjének emelkedéséhez vezet.

## Vipdomet

### Különleges betegcsoportok

#### *Vesekárosodás*

Metformin összetevője miatt a Vipdomet nem alkalmazható közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban vagy dialízist igénylő végstádiumú vesebetegségben (lásd 4.2 pont).

#### *Májkárosodás*

A Vipdomet nem alkalmazható májkárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 4.2 pont).

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Alogliptinnel és metforminnal végzett együttes kezelés nem okozott új toxicitást, és nem tapasztaltak egyik összetevő toxikokinetikájára vonatkozó hatást sem.

Patkányban az együttes alkalmazást követően nem fordult elő kezeléssel összefüggő magzati rendellenesség a következő expozíciós határértékekig: kb. 28-29-szeres alogliptinre és 2-2,5-szörös metforminra nézve a sorrendben napi 25 mg-os illetve napi 2000 mg-os legmagasabb ajánlott humán dózishoz képest. A kombináció teratogén potenciált jelzett kis számú magzatban (microphthalmia, kismértékben dülledt szem és szájpadahasadék), ha magasabb metformin dózisokat alkalmaztak (az alogliptin és metformin legnagyobb ajánlott humán dózisa esetén sorrendben az expozíciós határértékek körülbelül 20-szorosa és 5-6-szorosa).

A következő adatok az önmagában alkalmazott alogliptinnel vagy metforminnal végzett vizsgálatok eredményei.

### Alogliptin

A hagyományos farmakológiai biztonságossági és toxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Patkányban és kutyában az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban legfeljebb 26 és 39 hetes időtartamban a nemkívánatos hatásoktól mentes szint (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) sorrendben olyan expozíciós szint többletet eredményezett, ami az ajánlott 25 mg-os alogliptin dózishoz képest emberben kapott expozíció sorrendben kb. 147- és 227-szerese.

Az alogliptin nem volt genotoxikus egy sor *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatban.

Az alogliptin nem volt karcinogén patkányon és egéren végzett 2 éves karcinogénitási vizsgálatokban. A sejtek minimális – enyhe, egyszerű hyperplasiás átmenetét észlelték hím patkány húgyhólyagjában, a legkisebb alkalmazott dózishoz képest (a humán expozíció 27-szerese) a pontos nemkívánatos hatásoktól mentes szint (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) megállapítása nélkül.

Az ajánlott dózishoz képest kapott humán expozíciónál jóval magasabb szisztémás expozícióig patkányban nem figyelték meg az alogliptin fertilitásra, reprodukív képességre vagy korai embionális fejlődésre gyakorolt nemkívánatos hatásait. Habár a fertilitás nem volt érintett, az abnormális spermaszám enyhe,

statisztikai növekedését figyelték meg hím egyedekben az ajánlott dózisonál kapott humán expozíciónál jóval magasabb expozíciónál.

Patkányban az alogliptin átjut a placentán.

Az alogliptin nem volt teratogén patkányban és nyúlban az ajánlott dózisonál kapott humán expozíciónál jóval nagyobb NOAEL szintű szisztémás expozíciónál. Az alogliptin nagyobb dózisa nem voltak teratogének, de anyai toxicitást eredményeztek, és késleltetett csontosodással és/vagy annak hiányával, valamint csökkent magzati testtömeeggel társultak.

Egy patkányokon végzett pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatban, az ajánlott dózisonál kapott humán expozíciónál jóval magasabb expozíciók nem károsították a fejlődő magzatot vagy befolyásolták az utód növekedését és fejlődését. Az alogliptin magasabb dózisa csökkentették az utód testtömeget és az alacsony testtömegeből másodlagosan következőnek tekintett fejlődési hatásokat fejtettek ki.

Laktáló patkányon végzett vizsgálatok jelzik, hogy az alogliptin kiválasztódik az anyatejbe.

Serdülő patkányban alogliptinnel összefüggő hatásokat nem figyeltek meg 4 vagy 8 hetes ismételt dózisú adagolást követően.

### Metformin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

mannit  
mikrokristályos cellulóz  
povidon  
kroszpovidon  
magnézium-sztearát

#### Filmbevonat

hipromellóz  
talkum  
titán-dioxid (E171)  
sárga vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

#### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Poliklorotrifluoretilén (PCTFE)/polivinil-klorid (PVC) buboréksomagolás átszakítandó alumínium zárófoliával. 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196 vagy 200 filmtablettás kiszerelések.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/843/001-012

### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. szeptember 19.

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.



▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

12,5 mg alogliptinnek megfelelő alogliptin-benzoát és 1000 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Halványsárga, ovális (körülbélül 22,3 mm hosszú és 10,7 mm széles), bikonvex filmtabletta, az egyik oldalon „12.5/1000”, a másik oldalon „322M” mélynyomással.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Vipdomet 2-es típusú diabetesben szenvedő, 18 éves vagy annál idősebb, felnőtt betegeknek javallott:

- diétával és testmozgással együtt alkalmazva olyan felnőttek glykaemiás kontrolljának javítására, akiknél az önmagában adott metformin maximálisan tolerálható dózisa nem biztosít megfelelő kontrollt, vagy azoknak, akiket alogliptin és metformin kombinációjával már kezelnek.
- pioglitazonnal kombinációban (pl.: hármaskombinációs terápia) diétával és testmozgással együtt alkalmazva olyan felnőtteknél, akiknél a metformin és pioglitazon maximálisan tolerálható dózisa nem biztosít megfelelő kontrollt.
- inzulinnal kombinációban (pl.: hármaskombinációs terápia) diétával és testmozgással együtt alkalmazva, olyan felnőttek glykaemiás kontrolljának javítására, akiknél stabil dózisú inzulin és önmagában adott metformin nem biztosít megfelelő glykaemiás kontrollt.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A különböző adagolási sémákhoz a Vipdomet elérhető 12,5 mg/850 mg-os és 12,5 mg/1000 mg-os hatáserősségű filmtablettaként.

#### *Felnőttek (≥ 18 éves)*

A Vipdomet dózisát személyre szabottan kell megállapítani, figyelembe véve a beteg jelenlegi kezelését.

*Azoknál a betegeknél, akiknél az önmagában adott metformin-hidroklorid maximálisan tolerálható dózisa nem biztosít megfelelő kontrollt, az ajánlott dózis egy 12,5 mg/850 mg-os vagy 12,5 mg/1000 mg-os tableta naponta kétszer, ami napi 25 mg alogliptinnek és 1700 mg vagy 2000 mg metformin-hidrokloridnak felel meg, a naponta jelenleg szedett metformin-hidroklorid dózisától függően.*

*Azoknál a betegeknél, akiknél a metformin és pioglitazon maximálisan tolerálható dózisa kettős terápiában nem biztosít megfelelő kontrollt, a pioglitazon dózist fenn kell tartani, és a Vipdometet ezzel egyidejűleg kell alkalmazni. Az alogliptin dózisa naponta kétszer 12,5 mg kell legyen (a teljes napi dózis 25 mg), a metformin-hidroklorid dózisa pedig hasonló kell legyen, mint amit a beteg jelenleg szed (850 mg vagy 1000 mg naponta kétszer).*

Óvatosan kell eljárni, ha az alogliptint tiazolidindionnal és metforminnal kombinációban alkalmazzák, mivel a hypoglykaemia fokozott kockázatát figyelték meg ezen hármas terápia esetén (lásd 4.4 pont). Hypoglykaemia esetén a tiazolidindion vagy a metformin alacsonyabb dózisa mérlegelhető.

Azoknál a betegeknél, akik különálló tablettákban adott alogliptinről és metforminról váltanak, (akár a kettős terápia részeként, vagy a hármas terápia részeként inzulinnal) mind az alogliptin, mind a metformin teljes napi dózisa maradjon a jelenleg szedett szinten. Az egyes alogliptin dózist felezni kell, ugyanis ezt majd naponta kétszer kell bevenni, míg a metformin dózisa maradjon változatlan.

*Azoknál a betegeknél, akiknél az inzulin és a maximálisan tolerálható dózist elérő metformin kettős kombinációs terápiája nem biztosít megfelelő kontrollt, a Vipdomet dózisa biztosítson naponta kétszer 12,5 mg alogliptint (a teljes napi dózis 25 mg) és hasonló dózisú metformint, mint amit a beteg jelenleg szed.*

A hypoglykaemia kockázatának csökkentésére alacsonyabb inzulin dózis megfontolható.

A napi maximálisan ajánlott 25 mg-os alogliptin dózist nem szabad túllépni.

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek (≥65 éves)*

Dózismódosítás az életkor alapján nem szükséges. Azonban előrehaladott korú betegeknél, az ebben a betegcsoportban potenciálisan csökkent veseműködés miatt, az alogliptin adagolásának konzervatívnak kell lennie.

#### *Vesekárosodás*

Enyhe vesekárosodásban (kreatinin-clearance  $\geq 60$  ml/perc) szenvedő betegek részére a Vipdomet dózisának módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Mivel a Vipdomet metformint tartalmaz, nem szabad közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban vagy dialízist igénylő végstádiumú vesebetegségben (kreatinin-clearance  $< 60$  ml/perc) szenvedő betegeknél alkalmazni (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

A vesefunkció megfelelő vizsgálata ajánlott a Vipdomet megkezdése előtt, majd azt követően rendszeresen (lásd 4.4 pont).

#### *Májkárosodás*

A Vipdomet nem alkalmazható májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 5.2 pont).

#### *Gyermekek*

A Vipdomet biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

## Az alkalmazás módja

Orális alkalmazás.

A metformin összetevő farmakokinetikája miatt a Vipdometet naponta kétszer kell bevenni. A metformin emésztőrendszeri mellékhatásainak csökkentésére étellel együtt kell bevenni. A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni.

Ha egy dózis kimaradt, azonnal be kell venni, amint a betegnek eszébe jut. Ugyanazon a napon nem szabad kétszeres adagot bevenni. Ilyen esetben a kimaradt adag bevitelétől el kell tekinteni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység, vagy a kórtörténetben szereplő bármely dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)-gátlóval szembeni súlyos túlérzékenységi reakció, beleértve az anafilaxiás reakciót, az anafilaxiás shockot és az angioödémát (lásd 4.4 és 4.8 pont).
- Diabeteses ketoacidózis, diabeteses prekóma.
- Közepesen súlyos és súlyos veseelégtelenség illetve végstádiumú vesebetegség (kreatinin-clearance <60 ml/perc; lásd 4.4 pont).
- Akut állapotok, amelyek megváltoztathatják a veseműködést, mint például:
  - kiszáradás,
  - súlyos fertőzés,
  - shock.
- Akut vagy krónikus kórképek, amelyek szöveti hypoxiát (lásd 4.4 pont) idézhetnek elő, mint például:
  - keringési vagy légzési elégtelenség,
  - friss szívinfarktus,
  - shock.
- Májkárosodás (lásd 4.4 pont).
- Akut alkohol-intoxikáció, alkoholizmus (lásd 4.4 és 4.5 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Általános

A Vipdomet nem alkalmazható 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. A Vipdomet nem helyettesíti az inzulint igénylő betegeknél.

#### Laktát-acidózis

A laktát-acidózis egy nagyon ritka, de súlyos (azonnali kezelés hiányában magas mortalitású) anyagcsere-szövődmény, ami a metformin felhalmozódása következtében fordulhat elő. Metformint kapó betegeknél a laktát-acidózis jelentett esetei elsősorban a jelentős mértékű veseelégtelenségben szenvedő cukorbetegyeknél fordultak elő. A laktát-acidózis gyakorisága az egyéb, társult kockázati tényezők, mint például a nem megfelelően beállított diabetes, ketózis, tartós éhezés, túlzott alkoholfogyasztás, májkárosodás és bármilyen, hypoxiával járó állapot felismerésével csökkenthető, és csökkentendő.

#### Diagnózis

Gondolni kell a Laktát-acidózis diagnózisára, amennyiben olyan, nem specifikus tünetek jelentkeznek, mint izomgörcsök és/vagy hasi fájdalom és/vagy kifejezett gyengeség. A laktát-acidózist továbbá acidoticus dyspnoe és hypothermia jellemzi, amit kóma követ. Diagnosztikus laboratóriumi leletek a vér csökkent pH-ja, a plazma 5 mmol/l feletti laktátszintje, a fokozott anionhiány és az emelkedett laktát/piruvát arány. Metabolikus acidózis gyanúja esetén a Vipdomet kezelést fel kell függeszteni, és a beteget azonnal kórházba kell juttatni (lásd 4.9 pont).

## Veseműködés

Az alogliptin és a metformin alapvetően a vesén keresztül választódik ki. A metformin által okozott laktát-acidózis kockázata fokozódik a vesekárosodás mértékével, ezért a szérumban kreatinin koncentrációját (és a megfelelő becsült glomeruláris filtrációs rátát vagy a becsült kreatinin-clearance-et) a kezelés megkezdése előtt, majd azt követően rendszeresen meg kell határozni:

- normális veseműködésű betegeknél legalább évente egyszer,
- azoknál a betegeknél, akiknél a szérumban kreatinin-szintje eléri a normálérték felső határát, valamint időseknél évente legalább 2-4 alkalommal.

A csökkent vesefunkció idős betegeknél gyakori és tünetmentes. Különös elővigyázatosság szükséges olyan helyzetekben, amikor a veseműködés károsodhat, például vérnyomáscsökkentőkkel vagy diuretikumokkal történő kezelés megkezdésekor, vagy egy nem szteroid gyulladáscsökkentővel (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*, NSAID) történő kezelés elindításakor.

A Vipdomet nem ajánlott közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban és végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance <60 ml/perc) (lásd 4.5 pont).

## Májkárosodás

Az alogliptint nem vizsgálták súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám >9) szenvedő betegeknél, ezért alkalmazása az ilyen betegeknél nem ajánlott (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont)

## Műtéti beavatkozás

Mivel a Vipdomet metformint tartalmaz, a kezelést általános, spinalis vagy epiduralis érzéstelenítésben végzendő műtéti beavatkozás előtt 48 órával meg kell szakítani. A kezelést ezt követően rendszerint 48 óránál hamarabb nem szabad újratekinteni, csak a veseműködés ismételt értékelését követően, ha azt normálisnak találták.

## Jódtartalmú kontrasztanyagok alkalmazása

A radiológiai vizsgálatok során használt jódozott kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása veseelégtelenséghez vezethet, melyhez metformint kapó betegeknél laktát-acidózis társul. Ezért a Vipdometet a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat időpontjában szüneteltetni kell, és ezt követően 48 óránál hamarabb nem szabad újratekinteni a szedését, csak a veseműködés ismételt értékelését követően, ha azt normálisnak találták (lásd 4.5 pont).

## Alkalmazása más antihyperglykaemiás gyógyszerekkel és a hypoglykaemia

Az inzulinról ismert, hogy hypoglykaemiát okoz. Emiatt megfontolható az inzulin alacsonyabb dózisa a hypoglykaemia kockázatának csökkentésére, amennyiben ezt a gyógyszert Vipdomettel kombinációban alkalmazzák (lásd 4.2 pont).

A pioglitazonnal való együttes alkalmazás során a hypoglykaemia fokozott kockázata miatt - amennyiben ezt a gyógyszert Vipdomettel kombinációban alkalmazzák - a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében megfontolandó a pioglitazon alacsonyabb dózisa (lásd 4.2 pont).

## Nem vizsgált kombinációk

A Vipdomet nem alkalmazható szulfanilureával kombinációban, mivel ezen kombináció biztonságosságát és hatásosságát még nem igazolták teljesen.

## Korábban kontrollált 2--es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek klinikai állapotában történő változás

Mivel a Vipdomet metformint tartalmaz, minden olyan, 2--es típusú diabetes mellitusban szenvedő, korábban Vipdomettel jól kontrollált beteg, akinél laboratóriumi rendellenesség vagy klinikai betegség (különösen bizonytalanul és nehezen meghatározható betegség) alakul ki, azonnal kivizsgálandó ketoacidózis vagy laktát-acidózis gyanújával. A vizsgálatnak magában kell foglalnia a szérum elektrolitokat és ketonokat, a vércukrot, és ha indokolt, a vér pH-t, laktát-, piruvát- és metformin-szinteket. Ha az acidózis bármely formája jelentkezik, a Vipdomet szedését azonnal le kell állítani, és más megfelelő, korrekciós intézkedéseket kell kezdeményezni.

### Túlérzékenységi reakciók

Túlérzékenységi reakciókat, beleértve az anafilaxiás reakciókat, angiooedemát és exfoliatív bőrbetegségeket, köztük Stevens-Johnson szindrómát megfigyeltek DPP-4-gátlóknál, és az alogliptinnel kapcsolatban a forgalomba hozatalt követően spontán módon jelentettek. Az alogliptin klinikai vizsgálataiban anafilaxiás reakciókat kis gyakorisággal jelentettek.

### Pancreatitis acuta

A DPP-4-gátlók alkalmazása pancreatitis acuta kialakulásának kockázatával társult. 13 vizsgálat adatainak összesített elemzésében 25 mg alogliptinnel, 12,5 mg alogliptinnel, aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegeknél a pancreatitistről szóló jelentések végső aránya sorrendben 2, 1, 1 vagy 0 esemény/1000 betegév volt. A kardiovaszkularis kimenetel vizsgálatban a pancreatitistről szóló jelentések aránya az alogliptinnel vagy placebóval kezelt betegeknél sorrendben 3 vagy 2 esemény volt 1000 betegévenként. Forgalomba hozatalt követően előfordultak spontán módon jelentett pancreatitis acuta mellékhatás jelentések. A betegeket tájékoztatni kell a pancreatitis acuta jellemző tüneteiről: tartós, erős hasi fájdalom, mely a hát felé sugározhat. Pancreatitis gyanúja esetén a Vipdomet adását le kell állítani. Ha a pancreatitis acuta igazolásra került, a Vipdomet adását nem szabad újratekdeni. Ha a beteg kórtörténetében pancreatitis szerepel, elővigyázatosság javasolt.

### Májat érintő hatások

A forgalomba hozatalt követően érkeztek májműködési zavarra vonatkozó jelentések, beleértve a májelégtelenséget is. Ok-okozati összefüggést nem állapítottak meg. A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a lehetséges májfunkciós zavarok miatt. Májkárosodásra utaló tünetek esetén azonnal májfunkciós vizsgálatokat kell végezni. Ha eltérést tapasztalnak, és más etiológiát nem állapítanak meg, az alogliptin kezelés megszüntetése megfontolandó.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Napi egyszeri 100 mg alogliptin és napi kétszeri 1000 mg metformin-hidroklorid 6 napon keresztül együttes alkalmazásának egészséges egyéneknél nem volt klinikailag lényeges hatása az alogliptin és a metformin farmakokinetikájára.

Specifikus farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatokat nem végeztek Vipdomettel. Az alábbi szövegrész a Vipdomet különálló összetevőire (alogliptin/metformin) vonatkozó kölcsönhatásokat körvonalazza, ahogyan azok a megfelelő alkalmazási előírásokban szerepelnek.

### Más gyógyszerek hatásai az alogliptinre

Az alogliptin elsősorban változatlan formában választódik ki a vizeletbe. A citokróm (CYP) P450 enzimrendszeren való metabolizmusa elhanyagolható (lásd 5.2 pont). CYP-gátlókkal való interakció így nem várható, és interakciót eddig nem mutattak ki.

Klinikai interakciós vizsgálatokból származó adatok azt is igazolták, hogy a gemfibrozilnak (egy CYP2C8/9-gátló), a flukonazolnak (egy CYP2C9-gátló), a ketokonazolnak (egy CYP3A4-gátló), a

ciklosporinnak (egy p-glikoprotein-gátló), a voglibóznak (egy alfa-glükozidáz-gátló), a digoxinnak, a metforminnak, a cimetidinnak, a pioglitazonnak vagy az atorvasztatinnak nincs klinikailag lényeges hatása az alogliptin farmakokinetikájára.

#### Az alogliptin hatásai más gyógyszerekre

*In vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy az alogliptin nem gátolja, és nem is serkenti a CYP450 izoenzimeket az ajánlott 25 mg-os alogliptin dózisznál elért koncentrációkban (lásd 5.2 pont). A CYP450 izoenzimiek szubsztrátjaival interakció így nem várható, és interakciót eddig nem mutattak ki. *In vitro* vizsgálatokban az alogliptin nem bizonyult sem szubsztrátnak, sem inhibitornak a vesében zajló gyógyszerdiszpozíció kulcs transzportereire nézve, melyek a szerves anion transzporter-1, a szerves anion transzporter-3 vagy a szerves kation transzporter-2 (OCT2). Továbbá klinikai adatok nem utalnak interakcióra p-glikoprotein-gátlókkal vagy szubsztrátokkal.

Klinikai vizsgálatokban az alogliptinnek nem volt klinikailag releváns hatása a koffein, az (R)-warfarin, a pioglitazon, a gliburid, a tolbutamid, az (S)-warfarin, a dextrometorfán, az atorvasztatinnak, a midazolám, egy orális fogamzásgátló (noretindron és etinil-ösztadiol), a digoxin, a fexofenadin, a metformin vagy a cimetidin farmakokinetikájára, bár az *in vivo* bizonyíték alapján kisfokú tendenciát mutatott a CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glikoprotein és az OCT2 szubsztrátjaival való interakcióra előidézésére.

Egészséges egyéneknél warfarinnal egyidejűleg adva az alogliptinnek nem volt hatása a protrombin időre vagy az *International Normalised Ratio* (INR) értékre.

#### Alogliptin kombinációja más antidiabetikus gyógyszerekkel

Metforminnal, pioglitazonnal (tiazolidindion), voglibózzal (alfa-glükozidáz-gátló) és gliburiddal (szulfanilurea) végzett vizsgálatok eredményei nem mutattak klinikailag lényeges farmakokinetikai kölcsönhatásokat.

#### Kölcsönhatások metforminnal

##### *Nem ajánlott kombinációk*

##### *Alkohol*

A metformin összetevő miatt fokozott a laktát-acidózis kockázata akut alkohol intoxikációban (különösen éhezés, alultápláltság vagy májkárosodás esetén) (lásd 4.4 pont). Az alkoholfogyasztást és az alkoholtartalmú gyógyszereket kerülni kell.

##### *Kationos gyógyszerek*

Renális tubuláris szekrécióval kiválasztódó kationos hatóanyagok (pl. cimetidin) a vese közös tubuláris transzport-rendszereiért történő versengés következtében kölcsönhatásba léphetnek a metforminnal. Hét egészséges, felnőtt önkéntesen végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a cimetidin (400 mg naponta kétszer) 50%-kal növelte a metformin szisztémás expozícióját (*area under curve*, AUC) és 81%-kal a  $c_{max}$  értéket. Ezért a vese tubuláris szekréciójával kiválasztódó kationos gyógyszerek együttes alkalmazásakor megfontolandó a glykaemiás kontroll szoros ellenőrzése, az ajánlott adagolásnak megfelelő dózismódosítás és a diabetes-kezelés megváltoztatása.

##### *Jódozott kontrasztanyagok*

Jódozott kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása veseelégtelenséghez vezethet, ami a metformin akkumulációját eredményezi és a laktát-acidózis kockázatával jár. Ezért a Vipdometet a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat időpontjában szüneteltetni kell, és ezt követően 48 óránál hamarabb nem szabad újratekenni, csak a veseműködés ismételt vizsgálatát követően, ha azt normálisnak találták (lásd 4.4 pont).

## Elővigyázatosságot igénylő kombinációk alkalmazása

### *Intrinsic hyperglykaemiás hatású gyógyszerek*

A glükokortikoidoknak (szisztémás és lokális alkalmazásban), a béta-2-agonistáknak és diuretikumoknak (lásd még 4.4 pont) intrinsic hyperglykaemiás hatása van. A beteget tájékoztatni kell erről, és gyakrabban kell a vércukorszintet ellenőrizni, különösen az ilyen gyógyszerekkel történő kezelés kezdetekor. Amennyiben szükséges, a Vipdomet dózisének a másik gyógyszerrel történő egyidejű kezelés alatt és annak abbahagyásakor módosítani kell.

### *ACE-gátlók*

Az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlók csökkenthetik a vércukorszintet. Ha szükséges, a Vipdomet dózisének a másik gyógyszerrel történő egyidejű kezelés alatt és annak abbahagyásakor módosítani kell.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Az Vipdomet terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Vemhes patkányokon alogliptin és metformin kombinációs kezelésével végzett vizsgálatokban az ajánlott dózis melletti humán expozícióhoz képest 5-20-szoros (sorrendben metforminra és alogliptinre) reprodukciós toxicitást tapasztaltak.

A Vipdomet nem alkalmazható a terhesség során.

### Az alogliptinnel összefüggő kockázat

Alogliptin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukciós toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

### A metforminnal összefüggő kockázat

Metformin terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozó korlátozott mértékű adatok nem utalnak a születési rendellenességek megnövekedett kockázatára. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukciós toxicitás tekintetében klinikailag releváns dózisokban (lásd 5.3 pont).

### Szoptatás

A Vipdomet hatóanyagainak kombinációjával nem végeztek kísérleteket laktáló állatokon. Az egyes hatóanyagokkal végzett vizsgálatokban mind az alogliptin, mind a metformin kiválasztódott laktáló patkány tejébe. Nem ismert, hogy az alogliptin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A metformin kis mértékben kiválasztódik a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a Vipdomet kezelést szakítják meg/tartózkodnak tőle, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

### Termékenység

A Vipdomet termékenységre gyakorolt hatását embernél nem vizsgálták. Alogliptinnel vagy metforminnal végzett állatkísérletekben a fertilitásra gyakorolt káros hatásokat nem figyeltek meg (lásd 5.3 pont).

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vipdomet nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor a betegeket figyelmeztetni kell a hypoglykaemia kockázatára, különösen akkor, amikor inzulinnal vagy pioglitazonnal kombinációban alkalmazzák.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A Vipdomet hatásosságának és biztonságosságának alátámasztására végzett klinikai vizsgálatokban az együtt alkalmazott alogliptint és metformint különálló tablettaként szedték. A bioekvivalencia vizsgálatok eredményei azonban igazolták, hogy a Vipdomet filmtabletták bioekvivalensek a különálló tablettaként egyidejűleg adott alogliptin és metformin megfelelő dózisaival.

A közölt információ összesen 7150, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegen alapul, beleértve 4201 alogliptinnel és metforminnal kezelt beteget, akik 7, III fázisú kettős-vak, placebo- vagy aktív kontrollos klinikai vizsgálatban vettek részt. Ezen vizsgálatok az együttadott alogliptin és metformin glykaemiás kontrollra gyakorolt hatásait és biztonságosságát értékelték kezdő kombinációs terápiaként, kettős terápiaként olyan betegeknél, akiket kezdetben önmagában adott metforminnal kezeltek, illetve egy tiazolidindionhoz vagy inzulinhoz hozzáadott terápiaként.

Az együtt alkalmazott alogliptin és metformin biztonságossági profilja összhangban volt a különálló összetevőkével, melyeket az alogliptinnel végzett klinikai vizsgálatok és a metforminra vonatkozóan elérhető átfogó adatok igazoltak. Ilyenképpen a következő rész a Vipdomet különálló összetevőire (alogliptin/metformin) vonatkozó mellékhatásokat részletezi, ahogyan azok a megfelelő alkalmazási előírásokban szerepelnek.

##### *Alogliptin*

A közölt információ összesen 9405, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg adatain alapul, köztük 3750 beteget kezeltek 25 mg alogliptinnel és 2476 beteget kezeltek 12,5 mg alogliptinnel; akik egy II fázisú vagy 12, III fázisú, kettős-vak, placebo- vagy aktív kontrollos klinikai vizsgálatban vettek részt. Továbbá a kardiovaszkularis kimenetel vizsgálatát végezték 5380, 2-es típusú diabetesben szenvedő és nemrégiben akut coronaria szindróma eseményen átesett, 2701 alogliptinre randomizált és 2679 placebóra randomizált betegen. Ezen vizsgálatok az alogliptin glykaemiás kontrollra gyakorolt hatásait valamint biztonságosságát értékelték önmagában adva, kezdő kombinációs terápiaként metforminnal vagy egy tiazolidindionnal, illetve metforminhoz vagy egy szulfanilureához vagy egy tiazolidindionhoz (metforminnal vagy egy szulfanilureával vagy azok nélkül) vagy inzulinhoz (metforminnal vagy anélkül) hozzáadott terápiaként.

13 vizsgálat adatainak összevont elemzésében a nemkívánatos események, a súlyos nemkívánatos események és a terápia megszakítását eredményező nemkívánatos események összesített gyakorisága összevethető volt a 25 mg alogliptinnel, 12,5 mg alogliptinnel, aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegeknél. A leggyakoribb mellékhatás a 25 mg alogliptinnel kezelt betegeknél a fejfájás volt.

Az alogliptin biztonságossága hasonló volt időseknél ( $\geq 65$  éves) és nem időseknél ( $< 65$  éves).

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások felsorolása szervrendszer és gyakoriság szerinti. A gyakoriságok definíciója: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).



### Alogliptin

Az 5659 betegre kiterjedő, alogliptin monoterápiás vagy hozzáadott kombinációs terápiás, pivotális, III fázisú klinikai vizsgálatok összegzésében, a megfigyelt mellékhatások alább kerülnek felsorolásra (1. táblázat).

<b>1. táblázat: A pivotális, III fázisú, kontrollós, összevont, klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatások</b>	
<b>Szervrendszer</b> Mellékhatás	<b>A mellékhatások gyakorisága</b>
<i>Fertőző betegségek és parazita-fertőzések</i> felsőlégúti fertőzések nasopharyngitis	gyakori gyakori
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i> fejfájás	gyakori
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i> hasi fájdalom gastrooesophagealis reflux betegség	gyakori gyakori
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i> viszketés bőrkiütés	gyakori gyakori

### Alogliptin/metformin

A 7151 betegre kiterjedő, metforminhoz hozzáadott alogliptin kombinációs terápia pivotális, III fázisú, összevont klinikai vizsgálatában megfigyelt mellékhatások alább kerülnek felsorolásra (2. táblázat).

<b>2. táblázat: A pivotális, III fázisú, kontrollós, összevont klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatások</b>	
<b>Szervrendszer</b> Mellékhatás	<b>A mellékhatások gyakorisága</b>
<i>Fertőző betegségek és parazita-fertőzések</i> felsőlégúti fertőzések nasopharyngitis	gyakori gyakori
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i> fejfájás	gyakori
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i> gastroenteritis hasi fájdalom hasmenés hányás gastritis gastrooesophagealis reflux betegség	gyakori gyakori gyakori gyakori gyakori gyakori
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i> viszketés bőrkiütés	gyakori gyakori

## Alogliptin

### Forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

A 3. táblázat további mellékhatásokat mutat, melyeket spontán jelentettek a forgalomba hozatalt követően.

<b>3. táblázat: Az alogliptin spontán, a forgalmazás után jelentett mellékhatásai</b>	
<b>Szervrendszer</b> Mellékhatás	<b>A mellékhatások gyakorisága</b>
<i>Az immunrendszer betegségei és tünetek</i> túlérzékenység	nem ismert
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i> pancreatitis acuta	nem ismert
<i>Máj-, és epebetegségek, illetve tünetek</i> májműködési zavar, beleértve a májelégtelenséget	nem ismert
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i> exfoliatív bőrbetegségek, beleértve a Stevens-Johnson szindrómát angiooedema csalánkiütés	nem ismert nem ismert nem ismert

## Metformin

### Klinikai vizsgálati adatok és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

A 4. táblázat további mellékhatásokat mutat, melyeket klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően jelentettek.

<b>4. táblázat: Klinikai vizsgálatokban és forgalomba hozatalt követően azonosított, metforminra vonatkozó mellékhatások gyakorisága</b>	
<b>Szervrendszer</b> Mellékhatás	<b>A mellékhatások gyakorisága</b>
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i> laktát-acidózis B <sub>12</sub> -vitamin hiány	nagyon ritka nagyon ritka
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i> fémesség érzése	gyakori
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i> hasi fájdalom hasmenés étvágytalanság hányinger hányás	nagyon gyakori nagyon gyakori nagyon gyakori nagyon gyakori nagyon gyakori
<i>Máj-, és epebetegségek, illetve tünetek</i> hepatitis májfunkciós teszt rendellenességek	nagyon ritka nagyon ritka
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i> erythema viszketés csalánkiütés	nagyon ritka nagyon ritka nagyon ritka

## Egyes mellékhatások leírása

Laktát-acidózis: 0,03 eset/1000 betegév (lásd 4.4 pont).

A hosszútávú metformin-kezelés a B<sub>12</sub>-vitamin abszorpciójának csökkenésével társul, és általában nem bír klinikai jelentőséggel. Ugyanakkor nagyon ritkán eredményezhet klinikailag jelentős B<sub>12</sub>-vitaminhiányt (pl. megaloblastos anaemia).

Az emésztőrendszeri tünetek leggyakrabban a terápia megkezdésekor jelentkeznek, és a legtöbb esetben spontán megszűnnek. Ezek megelőzhetők, ha a metformint naponta két adagban, étkezések közben, vagy azok után veszik be.

Hepatitis és a metformin felfüggesztését követően javuló kóros májfunkciós vizsgálati eredmények izolált eseteit jelentették.

## Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Nem állnak rendelkezésre a Vipdomet túlادagolására vonatkozó adatok.

### Alogliptin

Klinikai vizsgálatokban az alogliptin legmagasabb alkalmazott dózisa egészséges egyéneknél az egyszeri 800 mg-os adag illetve 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél 14 napig a napi egyszeri 400 mg-os adag (az ajánlott napi 25 mg-os alogliptin dózis sorrendben 32-szeresének illetve 16-szorosának felel meg) volt.

### Metformin

Metformin nagymértékű túlادagolása, vagy egyidejű kockázatok laktát-acidózishoz vezethetnek. A laktát-acidózis sürgősségi állapot és kórházi kezelést igényel.

### Kezelés

Túlادagolás esetén megfelelő szupportív kezelést kell alkalmazni, a beteg klinikai állapotához igazodva.

Hemodialízis az alogliptin minimális mennyiségét távolítja el (egy 3 órás hemodialízis kezelés során az anyag kb. 7%-a került eltávolításra). Alogliptin túlادagolásakor a hemodialízis klinikai haszna emiatt csekély. Nem ismert, hogy a peritoneális dialízis eltávolítja-e az alogliptint.

A laktát és a metformin eltávolításának leghatékonyabb módja a hemodialízis.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, vércukorcsökkentő szerek (*per os*) kombinációi.

ATC kód: A10BD13

## Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A Vipdomet két antihyperglykaemiás gyógyszert kombinál, melyek különböző és egymást kiegészítő hatásmechanizmussal javítják a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek glykaemiás kontrollját: az alogliptint, mely egy dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)-gátló, és a metformint, ami a biguanid osztály egyik tagja.

### Alogliptin

Az alogliptin a DPP-4 erős és igen szelektív gátlója, mely több, mint 10 000-szer szelektívebb a DPP-4 enzim iránt, mint más hasonló enzimek, köztük a DPP-8 és a DPP-9 iránt. A DPP-4 az inkretin hormonok, a glukagon-szerű fehérje-1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1) és a glükózfüggő inzulinotróp polipeptid (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*, GIP) gyors lebontásában szerepet játszó fő enzim, ezek a bélben szabadulnak fel, és szintjük az étkezésre adott válaszként emelkedik. A GLP-1 és a GIP fokozza az inzulin bioszintézisét és szekrécióját a hasnyálmirigy béta sejtjeiből, míg a GLP-1 egyaránt gátolja a glukagon szekrécióját és a máj glükóz termelését. Az alogliptin így glükózfüggő mechanizmussal javítja a glykaemiás kontrollt, mely által az inzulin elválasztás fokozott és a glukagonszint csökkent, amikor a glükózszt szint magas.

### Metformin

A metformin egy antihyperglykaemiás hatású biguanid, ami a bazális és posztprandiális plazma glükózsztintet egyaránt csökkenti. Nem serkenti az inzulinszekréciót, ezért nem okoz hypoglykaemiát.

A metformin 3 mechanizmuson keresztül fejtheti ki hatását:

- a glükoneogenezis és a glikogenezis gátlásán keresztül a máj glükóztermelésének csökkentésével,
- az izmokban az inzulin-szenzitivitás mérsékelt növelésével javítva a perifériás glükózfelvételt és hasznosítást,
- a belekben zajló glükózfelszívódás késleltetésével.

A glikogén-szintetázra hatva a metformin serkenti az intracelluláris glikogén-szintézist. Fokozza a membránban lévő specifikus glükóz-transzporterek (GLUT-1 és GLUT-4) transzport-kapacitását.

Emberben a vércukorszintre kifejtett hatásától függetlenül a metformin kedvező hatással van a lipidanyagcserére. Terápiás dózisokkal végzett kontrollos közép- vagy hosszútávú klinikai vizsgálatok során kimutatták, hogy a metformin csökkenti az összkoleszterin-, az LDL-koleszterin- és a triglicerid-szinteket.

### Klinikai hatásosság

A Vipdomet hatásosságának alátámasztására végzett klinikai vizsgálatokban az együtt alkalmazott alogliptint és metformint különálló tablettaként szedték. Ugyanakkor a bioekvivalencia vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a Vipdomet filmtabletták bioekvivalensek a különálló tablettaként egyidejűleg adott alogliptin és metformin vonatkozó dózisaival.

Az alogliptin és metformin együttes szedését vizsgálták kettős terápiaként olyan betegekben, akik kezdetben önmagában szedtek metformint, illetve hozzáadott terápiaként tiazolidindionhoz, vagy inzulinhoz.

25 mg alogliptin alkalmazása 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek a DPP-4-gátlás csúcsát 1-2 órán belül eredményezte és a gátlás meghaladta a 93%-ot mind az egyszeri 25 mg-os dózis, mind a 14 napos, napi egyszeri dozírozás után. A DPP-4 gátlása 81% felett maradt 24 órával a 14 napig tartó adagolás után. A reggeli, ebéd és vacsora utáni 4 órás postprandiális glükóz koncentrációkat átlagolva

a 14 napos, 25 mg-os alogliptin-kezelés placebóra korrigálva, a kiindulási értékhez képest átlagosan -35,2 mg/dl-es csökkenést eredményezett.

Mind az önmagában adott 25 mg alogliptin, mind a 30 mg pioglitazonnal kombinált 25 mg alogliptin jelentős csökkenést mutatott a posztprandiális glükóz és posztprandiális glukagon értékekben, egyben szignifikánsan emelve a posztprandiális GLP-1 szinteket a 16. héten, placebóval összehasonlítva ( $p < 0,05$ ). Továbbá 25 mg alogliptin önmagában illetve 30 mg pioglitazonnal kombinációban statisztikailag szignifikáns ( $p < 0,001$ ) csökkenést eredményezett az össztrigliceridben a 16. héten, amit a placebóhoz viszonyított, a kiindulási értékben bekövetkezett további posztprandiális  $AUC_{(0-8)}$  változással mértek.

Összesen 7151, 2-estípusú diabetesben szenvedő beteg - köztük 4202 beteget kezeltek 25 mg alogliptinnel illetve metforminnal - vett részt 7, III fázisú, kettős-vak, placebó- vagy aktív kontrollos klinikai vizsgálatban, melyeket az együtt alkalmazott alogliptin és metformin glykaemiás kontrollra gyakorolt hatásainak és biztonságosságának értékelésére végeztek. Ezekben a vizsgálatokban 696 alogliptin/metforminnal kezelt beteg volt  $\geq 65$  éves.

Összességében az ajánlott 25 mg-os napi alogliptin dózis metforminnal kombinációban adva javította a glykaemiás kontrollt. Ezt a glikált hemoglobint (HbA1c) és az éhomi szérumban glükóz klinikailag lényeges és statisztikailag szignifikáns csökkenése alapján határozták meg a kontrollhoz viszonyítva, a kiindulási értéktől a vizsgálat végpontjáig. A HbA1c-csökkenések hasonlóak voltak a különböző, köztük a vesekárosodás, az életkor és a testtömegindex szerinti alcsoportokban, míg a rasszok (pl. fehér és nem fehér) közötti különbségek kismértékűek voltak. A kontrollhoz viszonyított, klinikailag jelentős HbA1c-csökkenést is megfigyeltek függetlenül a kiindulási alapkezeléstől. Magasabb kiinduláskori HbA1c nagyobb HbA1c-csökkenéssel társult. Általánosságban az alogliptin testtömegre és lipidekre gyakorolt hatásai semlegesek voltak.

#### *Alogliptin hozzáadott terápiaként metforminnal*

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása metformin-hidroklorid terápiához (átlagos dózis = 1847 mg) a HbA1c és az éhomi szérumban glükóz statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte a kiinduláshoz képest a 26. héten placebó hozzáadásához viszonyítva (5. táblázat). Szignifikánsan ( $p < 0,001$ ) több 25 mg alogliptint kapó beteg (44,4%) érte el a  $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket a 26. héten mint placebót kapó (18,3%).

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása a metformin-hidroklorid terápiához (átlagos dózis = 1835 mg) a HbA1c kiindulási értékhez viszonyított javulását eredményezte az 52. héten és a 104. héten. Az 52. héten a 25 mg alogliptin plusz metforminnal elért HbA1c csökkenés (-0,76%, 6. táblázat) hasonló volt a glipizid (átlagos dózis = 5,2 mg) plusz metformin-hidroklorid terápiánál (átlagos dózis = 1824 mg, -0,73%) eléréséhez. A 104. héten a 25 mg alogliptin plusz metforminnal elért HbA1c csökkenés (-0,72%, 6. táblázat) nagyobb volt a glipizid plusz metforminnál (-0,59%) eléréséhez képest. Az éhomi vércukorszint kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása az 52. héten szignifikánsan nagyobb volt 25 mg alogliptin plusz metforminnál, mint a glipizid plusz metforminnál ( $p < 0,001$ ). A 104. hétre az éhomi vércukorszint kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása 25 mg alogliptin és metformin esetén -3,2 mg/dl volt, szemben a glipizid és metformin esetén észlelt 5,4 mg/dl-rel. Több, 25 mg alogliptint és metformint kapó beteg (48,5%) érte el a  $\leq 7,0\%$  HbA1c célértéket, mint glipizidet és metformint kapók (42,8%) ( $p = 0,004$ ).

12,5 mg alogliptin és 1000 mg metformin-hidroklorid együttes alkalmazása naponta kétszer a kiinduláshoz képest a 26. héten a HbA1c és az éhomi szérumban glükóz statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte a naponta kétszer önmagában alkalmazott 12,5 mg alogliptinhez, illetve a naponta kétszer önmagában alkalmazott 1000 mg metformin-hidrokloridhoz viszonyítva. A 26. hétre jelentősen több, naponta kétszer 12,5 mg alogliptint és 1000 mg metformin-hidrokloridot kapó beteg (59,5%) érte el a  $< 7,0\%$ -os HbA1c célértéket, mint azok, akik naponta kétszer 12,5 mg alogliptin monoterápiát (20,2%,  $p < 0,001$ ) vagy naponta kétszer 1000 mg metformin-hidroklorid monoterápiát (34,3%,  $p < 0,001$ ) kaptak.

*Alogliptin hozzáadott terápiaként metforminnal és egy tiazolidindionnal*

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása pioglitazon terápiához (átlagos dózis = 35,0 mg metforminnal vagy egy szulfanilureával vagy azok nélkül) a HbA1c és az éhomi szérum glükóz statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte a kiinduláshoz képest a 26. héten placebo hozzáadásához hasonlítva (5. táblázat). Klinikailag releváns HbA1c-csökkenést figyeltek meg 25 mg alogliptin esetén a placebohoz képest, függetlenül attól, hogy a beteg kapott-e egyidejűleg metformin vagy szulfanilurea kezelést vagy sem. Jelentősen több ( $p = 0,004$ ) 25 mg alogliptint kapó beteg (49,2%) érte el a  $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket a 26. héten, mint azok, akik placebót kaptak (34,0%).

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása 30 mg pioglitazon és metformin-hidroklorid (átlagos dózis = 1867,9 mg) kombinációjához a HbA1c és az éhomi szérum glükóz javulását eredményezte a kiinduláshoz képest az 52. héten, ami nem volt rosszabb és statisztikailag jobb volt, mint amit 45 mg pioglitazon és metformin-hidroklorid (átlagos dózis = 1847,5 mg, 6. táblázat) kombinációs terápiája hozott létre. A 25 mg alogliptin plusz 30 mg pioglitazon és metformin esetén megfigyelt jelentős HbA1c-csökkenés a teljes 52 hetes kezelési időszak alatt következetesen jelen volt 45 mg pioglitazonnal és metforminnal összehasonlítva ( $p < 0,001$  minden időpontban). Továbbá az átlagos éhomi szérum glükóz változás a kiinduláshoz képest az 52. héten 25 mg alogliptin plusz 30 mg pioglitazon és metformin esetén jelentősen nagyobb volt, mint 45 mg pioglitazon és metformin esetén ( $p < 0,001$ ). Szignifikánsan több ( $p < 0,001$ ) 25 mg alogliptint plusz 30 mg pioglitazont és metformint (33,2%) kapó beteg érte el a  $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket az 52. héten, mint azok, akik 45 mg pioglitazont és metformint kaptak (21,3%).

*Alogliptin hozzáadott terápiaként metforminnal és inzulinnal*

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása inzulin-kezeléshez (átlagos dózis = 56,5 NE metforminnal vagy anélkül) a HbA1c és az éhomi szérum glükóz statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte a kiinduláshoz képest a 26. héten placebo hozzáadásához viszonyítva (5. táblázat). Klinikailag releváns HbA1c-csökkenést is megfigyeltek 25 mg alogliptin esetén a placebohoz képest, függetlenül attól, hogy a betegek kaptak-e egyidejűleg metformin terápiát. Több 25 mg alogliptint kapó beteg (7,8%) érte el a  $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket a 26. héten, mint akik placebót kaptak (0,8%).

<b>5. táblázat: A HbA1c változása (%) 25 mg alogliptinnél a kiinduláshoz képest a 26. héten placebo-kontrollos vizsgálat szerint (FAS, LOCF)</b>			
<b>Vizsgálat</b>	<b>Átlagos kiindulási HbA1c (%) (SD)</b>	<b>A HbA1c átlagos változása a kiindulástól (%)<sup>†</sup> (SE)</b>	<b>A HbA1c placebo korigált változása a kiindulástól (%)<sup>†</sup> (2-oldalas 95% CI)</b>
<i>Hozzáadott kombinációs terápia placebo kontrollos vizsgálatai</i>			
25 mg alogliptin napi egyszer metforminnal (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
25 mg alogliptin napi egyszer egy szulfanilureával (n = 197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
25 mg alogliptin napi egyszer tiazolidindionnal ± metforminnal vagy egy szulfanilureával (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
25 mg alogliptin napi egyszer inzulinnal ± metforminnal (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
<p>FAS = <i>full analysis set</i> – teljes analízis szett            LOCF = <i>last observation carried forward</i> - az utolsó megfigyelés továbbvitelével  <sup>†</sup> Legkisebb négyzetek átlagai a korábbi antihyperglykaemiás terápia státuszára és a kiindulási értékekre igazítva            * p&lt;0,001 placeboval vagy placebo+kombinációs kezeléssel összehasonlítva</p>			

<b>6. táblázat: A HbA1c változása (%) a kiinduláshoz képest 25 mg alogliptinnél aktív kontrollos vizsgálatok szerint (PPS, LOCF)</b>			
<b>Vizsgálat</b>	<b>Átlagos kiindulási HbA1c (%) (SD)</b>	<b>A HbA1c átlagos változása a kiindulástól (%)<sup>†</sup> (SE)</b>	<b>A HbA1c kezelésre korrigált változása a kiindulástól (%)<sup>†</sup> (1-oldalas CI)</b>
<i>Hozzáadott kombinációs terápia vizsgálatok</i>			
25 mg alogliptin napi egyszer metforminnal vs. egy szulfanilurea és metformin			
változás az 52. héten (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-végtelen, 0,059)
változás a 104. héten (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-végtelen, -0,006)
25 mg alogliptin napi egyszer tiazolidindionnal és metforminnal vs. egy titráló tiazolidindion és metformin			
változás a 26. héten (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-végtelen, -0,35)
változás az 52. héten (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-végtelen, -0,28)
PPS = <i>per protocol set</i> – protokoll szett szerint LOCF = <i>last observation carried forward</i> - az utolsó megfigyelés továbbvitelével * a „nem rosszabb mint” és a „jobb mint” statisztikailag igazolt <sup>†</sup> Legkisebb négyzetek átlagai a korábbi antihyperglykaemiás terápia státuszára és a kiindulási értékekre igazítva			

### *Idős betegek (≥ 65 éves)*

Az alogliptin és metformin ajánlott dózisainak hatásosságát és biztonságosságát 2-es típusú diabetesben szenvedő és ≥65 éves betegek alcsoportja esetén áttekintették és megegyezőnek találták a <65 éves betegekénél kapott jellemzőkkel.

### Klinikai biztonságosság

#### *Kardiovaszkuláris biztonságosság*

13 vizsgálat adatainak összevont analizisében a kardiovaszkuláris eredetű halálozás, nem végzetes myocardialis infarctus és nem végzetes stroke együttes incidenciája összevethető volt a 25 mg alogliptinnel, aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegekénél.

Továbbá 5380, meglévő, nagy kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező olyan betegnél, akiknél nemrég (15-90 napja) akut coronaria esemény zajlott le, a standard kezeléshez adott az alogliptin főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos eseményekre (major adverse cardiovascular events - MACE), köztük a kardiovaszkuláris eredetű halálozás, a nem végzetes myocardialis infarctus és a nem végzetes stroke alkotta összetett végpont bármely eseményének első előfordulásáig eltelt időre gyakorolt, placebóhoz viszonyított hatásának értékelésére egy prospektív, randomizált, kardiovaszkuláris végpontú biztonságossági vizsgálatot végeztek. A vizsgálat megkezdésekor a betegek átlagos életkora 61 év, a diabetes átlagos időtartama 9,2 év és az átlagos HbA1c 8,0% volt.

A vizsgálat igazolta, hogy az alogliptin a placebóhoz képest nem fokozza a főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos események meglétének kockázatát [relatív házard: 0,96; 1-oldalas 99%-os konfidencia intervallum: 0-1,16]. Az alogliptin csoportban a betegek 11,3%-ánál tapasztaltak főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos eseményeket, szemben a placebo csoport betegeinek 11,8%-ával.



<b>7. táblázat A kardiovaszkuláris kimenetel vizsgálatban jelentett MACE</b>		
	<b>Betegek száma (%)</b>	
	<b>25 mg alogliptin</b>	<b>Placebo</b>
	N=2701	N=2679
<b>Elsődleges összetett végpont [kardiovaszkuláris eredetű halálozás, nem végzetes myocardialis infarctus és nem végzetes stroke első eseménye]</b>	<b>305 (11,3)</b>	<b>316 (11,8)</b>
Kardiovaszkuláris eredetű halálozás*	89 (3,3)	111 (4,1)
Nem végzetes myocardialis infarctus	187 (6,9)	173 (6,5)
Nem végzetes stroke	29 (1,1)	32 (1,2)
* Összességében az alogliptin csoportban 153 vizsgálati alany (5,7%) és a placebo csoportban 173 vizsgálati alany (6,5%) halálozott el (összmortalitás)		

703 betegnél tapasztaltak szekunder, főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos események összetett végpontjába tartozó eseményt (kardiovaszkuláris eredetű halálozás, nem végzetes myocardialis infarctus, nem végzetes stroke és instabil angina miatti sürgős revaszkularizáció első eseménye). Az alogliptin csoport 12,7%-a (344 vizsgálati alany) tapasztalt szekunder, főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos események összetett végpontjába tartozó eseményt szemben a placebo csoport 13,4%-ával (359 vizsgálati alany) [relatív házard = 0,95; 1-oldalas 99%-os konfidencia intervallum: 0-1,14].

#### *Hypoglykaemia*

12 vizsgálat adatainak összesített elemzése szerint a hypoglykaemia bármely epizódjának összesített gyakorisága kisebb volt a 25 mg alogliptinnel kezelt betegeknél, mint a 12,5 mg alogliptinnel, aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegeknél (sorrendben 3,6%, 4,6%, 12,9% és 6,2%). Ezen epizódok többségének intenzitása enyhe vagy közepesen súlyos volt. A súlyos hypoglykaemiás epizódok összesített gyakorisága hasonló volt a 25 mg alogliptinnel vagy 12,5 mg alogliptinnel kezelt betegeknél, de kisebb gyakoriságú volt az aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegekhez képest (sorrendben 0,1%, 0,1%, 0,4% és 0,4%). A prospektív, randomizált, kontrollós, kardiovaszkuláris kimenetel vizsgálatban a vizsgáló által jelentett hypoglykaemias események hasonlóak voltak a placebót kapó betegeknél (6,5%) és a standard kezelés mellett alogliptint kapó betegeknél (6,7%).

A monoterápiában adott alogliptin egyik klinikai vizsgálatában a hypoglykaemia gyakorisága hasonló volt a placebóhoz, és alacsonyabb, mint a placebóé egy szulfanilureához adva egy másik vizsgálatban.

A hypoglykaemia nagyobb arányát figyelték meg hármass terápiban tiazolidindionnal és metforminnal illetve inzulinnal kombinációban, ahogy ezt más DPP-4-gátlóknál is megfigyelték.

A 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeket (≥65 éves) hypoglykaemiás epizódokra fogékonyabbnak tekintik, mint a <65 éves betegeket. 12 vizsgálat adatainak összesített elemzése szerint a hypoglykaemia bármely epizódjának összesített gyakorisága hasonló volt a 25 mg alogliptinnel kezelt ≥65 éves betegeknél (3,8%), mint a <65 éves betegeknél (3,6%)

## Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztályánál eltekint a Vipdomet vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a 2-es típusú diabetes kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

### **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Egészséges egyéneken végzett bioekvivalencia vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a Vipdomet filmtabletták bioekvivalensek az egyidejűleg külön tablettában adott alogliptin és metformin megfelelő dózisaival.

Hat napon át napi egyszeri 100 mg alogliptin és napi kétszeri 1000 mg metformin-hidroklorid együttes szedésének egészséges egyénekekben nem volt klinikailag releváns hatása az alogliptin vagy a metformin farmakokinetikájára.

A Vipdomet étellel történő bevétele nem eredményezett változást az alogliptin illetve metformin teljes expozíciójában (AUC). Ugyanakkor az alogliptin és metformin átlagos csúcs plazmakoncentrációja sorrendben 13% illetve 28%-kal csökkent, ha a Vipdometet étellel vették be. A plazmakoncentráció csúcsának eléréséhez szükséges időben ( $t_{max}$ ) nem történt változás az alogliptin esetében, de a metforminnál a  $t_{max}$  1,5 órára nőtt. Ezek a változások klinikailag valószínűleg nem jelentősek (lásd alább).

A metformin összetevő farmakokinetikája miatt a Vipdometet naponta kétszer kell bevenni. A metforminhoz társuló nemkívánatos emésztőrendszeri hatások csökkentésére étellel együtt kell bevenni (lásd 4.2 pont).

A Vipdomet farmakokinetikáját gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél nem vizsgálták. Nem állnak rendelkezésre ilyen adatok (lásd 4.2 pont).

A következő rész a Vipdomet különálló összetevőinek (alogliptin/metformin) farmakokinetikai jellemzőit részletezi, ahogy azok az alkalmazási előírásaikban szerepelnek.

#### Alogliptin

Az alogliptin farmakokinetikája hasonlónak bizonyult egészséges egyéneknél és 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél.

#### Felszívódás

Az alogliptin abszolút biohasznosulása kb. 100%.

Nagy zsírtartalmú étel adása nem eredményezett változást az alogliptin teljes és csúcs expozíciójában. Az alogliptin ezért bevehető étellel vagy anélkül.

Egyszeri, legfeljebb 800 mg-os, orális dózisok alkalmazása után egészséges egyénekekben az alogliptin gyorsan felszívódott, a plazmakoncentráció csúcsát 1-2 órával (medián  $t_{max}$ ) az adagolás után érve el.

Ismételt adagolás után nem figyeltek meg klinikailag lényeges felhalmozódást sem egészséges egyénekekben, sem 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekből.

Az alogliptin teljes és csúcs expozíciója a 6,25-100 mg-os egyszeri alogliptin dózisokkal arányosan emelkedett (lefedve a terápiás dózistartományt). Az alogliptin AUC egyénekenkénti variációs koefficiense kicsi volt (17%).

## Eloszlás

12,5 mg alogliptin egyszeri intravénás dózisa után egészséges önkéntesekben a végső fázisban a megoszlási térfogat 417 l volt, ami a szer jó szöveti megoszlását jelzi.

Az alogliptin 20-30%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

## Biotranszformáció

Az alogliptin metabolizmusa nem kiterjedt, a dózis 60-70%-a változatlan gyógyszerként ürül a vizelettel.

Két kisebb metabolitot mutattak ki [<sup>14</sup>C] alogliptin orális adagjának alkalmazása után, az N-demetilált alogliptint, az M-I-et (az anyavegyület <1%-a), és az N-acetilált alogliptint, az M-II-t (az anyavegyület <6%-a). Az M-I hatásos metabolit, az alogliptinhez hasonlóan a DPP-4 igen szelektív gátlója; az M-II nem mutat semmilyen gátló aktivitást a DPP-4-gyel vagy más DPP-vel rokon enzimekkel szemben. *In vitro* adatok mutatják, hogy a CYP2D6 és a CYP3A4 hozzájárul az alogliptin korlátozott metabolizmusához.

*In vitro* vizsgálatok jelzik, hogy az alogliptin nem indukálja a CYP1A2-t, a CYP2B6-ot és a CYP2C9-et, továbbá nem gátolja a CYP1A2-t, a CYP2B6-ot, a CYP2C8-at, a CYP2C9-et, CYP2C19-et, CYP2D6-ot vagy a CYP3A4-et az ajánlott 25 mg-os alogliptin dózissnál elért koncentrációknál. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az alogliptin a CYP3A4 enyhe induktora, de *in vivo* vizsgálatokban nem mutatták ki, hogy az alogliptin indukálja a CYP3A4-et.

*In vitro* vizsgálatokban az alogliptin nem gátolta a következő vese transzportereket: OAT1, OAT3 és OCT2.

Az alogliptin elsősorban (R)-enantiomerként van jelen (>99%); (S)-enantiomerré való királis átalakuláson nem vagy csak kismértékben megy keresztül. Terápiás adagoknál az (S)-enantiomer nem mutatható ki.

## Elimináció

Az alogliptin kb. 21 órás, átlagos, végső felezési idővel ( $t_{1/2}$ ) eliminálódott.

[<sup>14</sup>C] alogliptin egy orális dózisének alkalmazása után a teljes radioaktivitás 76%-a a vizelettel ürült és 13%-át nyerték vissza a székletből.

Az alogliptin átlagos vese clearance-e (170 ml/perc) nagyobb volt, mint a becsült, átlagos glomeruláris filtrációs ráta (kb. 120 ml/perc), ami kisfokú aktív veseexkrécióra utal.

## Időfüggőség

Egyszeri adag alkalmazása után az alogliptin teljes expozíciója ( $AUC_{(0-inf)}$ ) hasonló volt a napi egyszeri adagolás egy adagja intervallumának ( $AUC_{(0-24)}$ ) expozíciójához 6 nap után. Ez az alogliptin kinetikájának időtől való függetlenségét jelzi ismételt adagolás után.

## Különleges betegcsoportok

### *Vesekárosodás*

50 mg alogliptin egyszeri dózist adtak 4 betegcsoportnak, akik különböző fokú vesekárosodásban szenvedtek (a kreatinin-clearance-hez (CrCl) a Cockcroft-Gault képletet használva): enyhe (CrCl = >50 - ≤80 ml/perc), közepes (CrCl = ≥30 - ≤50 ml/perc), súlyos (CrCl = <30 ml/perc) és dialízist igénylő végstádiumú vesebetegség.

Az alogliptin AUC körülbelül 1,7-szeres növekedését figyelték meg enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Mivel az alogliptin AUC-értékek eloszlása ezeknél a betegnél ugyanazon tartományban volt, mint a kontroll egyéneké, enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél az alogliptin dózismódosítása nem szükséges (lásd 4.2 pont).

Közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő illetve hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél az alogliptin szisztémás expozíciójának sorrendben körülbelül 2-szeres és 4-szeres emelkedését figyelték meg. (A végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeket közvetlenül az alogliptin adása után hemodializálták. Az átlagos dializátum koncentrációt alapul véve a 3 órás dialízis kezelés során a gyógyszer kb. 7%-át távolították el.) Az alogliptin szisztémás expozíciójának normál vesefunkciójú egyénekben megfigyelthez hasonló szinten való fenntartására ezért kisebb alogliptin dózisokat kell alkalmazni közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban vagy dialízisra szoruló végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél (lásd fenn és 4.2 pont).

#### *Májkárosodás*

A teljes alogliptin expozíció kb. 10%-kal volt alacsonyabb, és a csúcs expozíció kb. 8%-kal volt alacsonyabb közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges kontrollokhoz képest. Ezen csökkenések mértékét nem tekintették klinikailag lényegesnek. Enyhe - közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám 5-9) szenvedő betegeknél emiatt az alogliptin dózismódosítása nem szükséges. Az alogliptint súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám >9) szenvedő betegek körében nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

#### *Életkor, nem, rassz, testtömeg*

Az életkornak (65-81 éves), nemnek, rassznak (fehér, fekete és ázsiai) és a testtömegnek nem volt semmilyen klinikailag lényeges hatása az alogliptin farmakokinetikájára. Dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.2 pont).

#### *Gyermekek*

A Vipdomet farmakokinetikáját gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 4.2 pont és fent).

#### Metformin

##### Felszívódás

Metformin orális dózisát követően a maximális plazmakoncentráció ( $c_{max}$ ) körülbelül 2,5 órán belül ( $t_{max}$ ) alakult ki. Egészséges egyénekénél egy 500 mg-os vagy 850 mg-os metformin-hidroklorid tableta abszolút biohasznosulása körülbelül 50-60%. Egy orális dózist követően a fel nem szívódott, székletből visszanyerhető rész 20-30% volt.

Orális alkalmazásnál a metformin felszívódása telítődést mutat, és nem teljes. Feltételezik, hogy a metformin-felszívódás farmakokinetikája nem lineáris.

A metforminra vonatkozó ajánlott adagokat és adagolási sémákat követve a metformin dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációja 24-28 óra alatt alakul ki, és értéke általában kisebb, mint 1 mikrogramm/ml. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a legnagyobb metformin plazmaszint ( $c_{max}$ ) nem lépte túl a 4 mikrogramm/ml értéket, még a legmagasabb dózisoknál sem.

Étel kismértékben késlelteti és csökkenti a metformin felszívódásának mértékét. 850 mg metformin-hidroklorid tableta orális alkalmazását követően a plazmakoncentráció csúcsa 40%-kal volt alacsonyabb, az AUC 25%-kal csökkent és a plazmakoncentráció csúcsának eléréséhez szükséges idő ( $t_{max}$ ) 35 perccel nőtt. Ezen megfigyelések klinikai jelentősége nem ismert.

##### Eloszlás

A plazmafehérjékhez való kötődés elhanyagolható. A metformin bejut a vörösvértestekbe. A vérre vonatkozó csúcsérték alacsonyabb, mint a plazmára vonatkozó csúcs, és ezek körülbelül egyidőben

jelentkeznek. Igen valószínű, hogy a vörösvértestek másodlagos megoszlási kompartmentet képviselnek. Az átlagos megoszlási térfogat ( $V_d$ ) 63 és 276 l között van.

### Biotranszformáció

A metformin változatlan formában választódik ki a vizeletbe. Emberben metabolitokat nem azonosítottak.

### Elimináció

A metformin vese-clearance-e  $>400$  ml/perc, ami azt jelzi, hogy a metformin glomeruláris filtrációval és tubuláris szekrécióval ürül. Egy orális dózist követően a látszólagos, végső, eliminációs felezési idő kb. 6,5 óra.

Károsodott vesefunkció esetén a vese clearance a kreatininnel arányosan csökken, és így az eliminációs felezési idő meghosszabbodása a metformin plazmaszintjének emelkedéséhez vezet.

### Vipdomet

#### Különleges betegcsoportok

##### *Vesekárosodás*

Metformin összetevője miatt a Vipdomet nem alkalmazható közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban vagy dialízist igénylő végstádiumú vesebetegségben (lásd 4.2 pont).

##### *Májkárosodás*

A Vipdomet nem alkalmazható májkárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 4.2 pont).

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Alogliptinnel és metforminnal végzett együttes kezelés nem okozott új toxicitást, és nem tapasztaltak egyik összetevő toxikokinetikájára vonatkozó hatást sem.

Patkányban az együttes alkalmazást követően nem fordult elő kezeléssel összefüggő magzati rendellenesség a következő expozíciós határértékekig: kb. 28-29-szeres alogliptinre és 2-2,5-szörös metforminra nézve a sorrendben napi 25 mg-os illetve napi 2000 mg-os legmagasabb ajánlott humán dózisnál. A kombináció teratogén potenciált jelzett kis számú magzatban (microphthalmia, kismértékben dülledt szem és szájpadhasadék), ha magasabb metformin dózisokat alkalmaztak (az alogliptin és metformin legnagyobb ajánlott humán dózisa esetén sorrendben az expozíciós határértékek körülbelül 20-szorosa és 5-6-szorosa).

A következő adatok az önmagában alkalmazott alogliptinnel vagy metforminnal végzett vizsgálatok eredményei.

#### Alogliptin

A hagyományos farmakológiai biztonságossági és toxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Patkányban és kutyában az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban legfeljebb 26 és 39 hetes időtartamban a nemkívánatos hatásoktól mentes szint (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) sorrendben olyan expozíciós szint többletet eredményezett, ami az ajánlott 25 mg-os alogliptin dózisnál emberben kapott expozíció sorrendben kb. 147- és 227-szerese.

Az alogliptin nem volt genotoxikus egy sor *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatban.

Az alogliptin nem volt karcinogén patkányon és egéren végzett 2 éves karcinogenitási vizsgálatokban. A sejtek minimális – enyhe, egyszerű hyperplasiás átmenetét észlelték hím patkány húgyhólyagjában, a legkisebb alkalmazott dózisonál (a humán expozíció 27-szerese) a pontos nemkívánatos hatásoktól mentes szint (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) megállapítása nélkül.

Az ajánlott dózisonál kapott humán expozíciónál jóval magasabb szisztémás expozícióig patkányban nem figyelték meg az alogliptin fertilitásra, reprodukzív képességre vagy korai embionális fejlődésre gyakorolt nemkívánatos hatásait. Habár a fertilitás nem volt érintett, az abnormális spermaszám enyhe, statisztikai növekedését figyelték meg hím egyedekben az ajánlott dózisonál kapott humán expozíciónál jóval magasabb expozíciónál.

Patkányban az alogliptin átjut a placentán.

Az alogliptin nem volt teratogén patkányban és nyúlban az ajánlott dózisonál kapott humán expozíciónál jóval nagyobb NOAEL szintű szisztémás expozíciónál. Az alogliptin nagyobb dózisa nem voltak teratogének, de anyai toxicitást eredményeztek, és késleltetett csontosodással és/vagy annak hiányával, valamint csökkent magzati testtömeggel társultak.

Egy patkányokon végzett pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatban, az ajánlott dózisonál kapott humán expozíciónál jóval magasabb expozíciók nem károsították a fejlődő magzatot vagy befolyásolták az utód növekedését és fejlődését. Az alogliptin magasabb dózisa csökkentették az utód testtömegét és az alacsony testtömegeből másodlagosan következőnek tekintett fejlődési hatásokat fejtették ki.

Laktáló patkányon végzett vizsgálatok jelzik, hogy az alogliptin kiválasztódik az anyatejbe.

Serdülő patkányban alogliptinnel összefüggő hatásokat nem figyeltek meg 4 vagy 8 hetes ismételt dózisu adagolást követően.

### Metformin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

mannit  
mikrokristályos cellulóz  
povidon  
kroszpovidon  
magnézium-sztearát

#### Filmbevonat

hipromellóz  
talkum  
titán-dioxid (E171)  
sárga vas-oxid (E172)

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Poliklorotrifluoretilén (PCTFE)/polivinil-klorid (PVC) buboréksomagolás átszakítandó alumínium zárófoliával. 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196 vagy 200 filmtablettás kiszerelések.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/843/013-024

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. szeptember 19.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**



## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Takeda Ireland Ltd.  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co Wicklow  
Írország

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az erre a termékre vonatkozó első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül benyújtani. Ezt követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmtabletta

alogliptin/metformin-hidroklorid

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

12,5 mg alogliptin (benzoát formában) és 850 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

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

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Oralis alkalmazás.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

vipdomet 12,5 mg/850 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg tableta

alogliptin/metformin-hidroklorid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Takeda

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg filmtabletta

alogliptin/metformin-hidroklorid

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

12,5 mg alogliptin (benzoát formában) és 1000 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

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

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Oralis alkalmazás.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

vipdomet 12,5 mg/1000 mg



**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg tableta

alogliptin/metformin-hidroklorid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Takeda

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmtabletta Vipdomet 12,5 mg/1000 mg filmtabletta alogliptin/metformin-hidroklorid

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Vipdomet és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vipdomet szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Vipdometet?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vipdometet tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Vipdomet és milyen betegségek esetén alkalmazható?

##### Mi a Vipdomet?

A Vipdomet két különböző gyógyszert, alogliptint és metformint tartalmaz egyetlen tablettában.

- Az alogliptin a DPP-4-gátlóknak (dipeptidil-peptidáz-4-gátlók) nevezett gyógyszer csoportba tartozik. Az alogliptin úgy hat, hogy étkezés után növeli a szervezetben az inzulin szintjét és csökkenti a szervezetben a cukor mennyiségét.
- A metformin a biguanidoknak nevezett gyógyszer csoportba tartozik, ami a májban termelt cukor mennyiségének csökkentésével szintén segít csökkenteni a vércukorszintet, és segíti az inzulint, hogy hatékonyabban fejtse ki hatását.

Mindkét gyógyszer csoport szájon át szedendő, cukorbetegség elleni szer.

##### Mire használják a Vipdometet?

2-es típusú cukorbetegségben szenvedő, felnőtt betegeknél a vércukorszint csökkentésére használják a Vipdometet. A 2-es típusú cukorbetegséget más néven nem inzulinfüggő cukorbetegségnek is hívják (rövidítése angolul NIDDM).

A Vipdometet akkor szedi, ha vércukorszintje étrenddel, testmozgással és más, szájon át szedendő cukorbetegség elleni gyógyszerrel, például metforminnal önmagában, inzulinnal önmagában vagy együtt szedett metforminnal és pioglitazonnal nem kezelhető megfelelően.

Ha már szedi külön az alogliptin és külön a metformin tablettát is, a Vipdomet helyettesítheti őket egyetlen tablettában.

Fontos, hogy kövesse az étrendre és testmozgásra vonatkozó tanácsokat, melyeket a gondozását végző egészségügyi szakember vagy kezelőorvosa adott Önnek.

## **2. Tudnivalók a Vipdomet szedése előtt**

### **NE szedje a Vipdometet:**

- ha allergiás az alogliptinre, a metforminra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha Önnek súlyos allergiás reakciója volt bármely hasonló gyógyszerrel szemben, melyet vércukrának szabályozására szed. A súlyos allergiás reakció tünetei között szerepelhet: bőrkiütés, vörös kiemelkedő foltok a bőrén (csalánkiütés), az arc, az ajkak, a nyelv és a torok duzzanata, mely légzési és nyelési nehézséget okozhat.
- ha Önnek nemrégiben szívelégtelensége volt vagy súlyos keringési problémái vannak, például a shock,
- ha Önnek súlyos légzési nehézségei vannak,
- ha Ön májbeteg,
- ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos vesebetegségben szenved,
- Ha Ön túlzott mértékben fogyaszt alkoholt (akár naponta, akár nagy mennyiséget csak alkalmanként).
- ha Ön diabéteszes ketoacidózisban szenved (a rosszul kezelt cukorbetegség súlyos szövődménye). A tünetek között szerepel fokozott szomjúság, gyakori vizelés, étvágytalanság, hányinger vagy hányás és gyors testsúlyvesztés,
- ha Ön súlyos fertőzésben szenved vagy súlyosan kiszáradt (szervezetéből sok vizet elveszített).

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Vipdomet szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha Ön 1-es típusú cukorbetegségben szenved (szervezete nem termel inzulint),
- ha Ön a Vipdometet inzulinnal vagy egy tiazolidindionnal együtt szedi. Kezelőorvosa csökkenteni kívánhatja az Ön inzulin vagy tiazolidindion adagját, ha Ön azt Vipdomettel együtt alkalmazza, azért, hogy a túl alacsony vércukorszintet (hipoglikémia) elkerülje.
- egy szulfanilureaként ismert cukorbetegség elleni gyógyszert szed, a Vipdometet nem kezdheti el szedni,
- ha Önnek általános, gerincvelői vagy epidurális érzéstelenítésben műtétje lesz. Javasolhatják, hogy hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését a műtét előtt és után egy bizonyos időre.
- ha Ön allergiás reakciókat mutatott bármilyen más gyógyszerre, melyet vércukorjának kezelésére szed. A tünetek között szerepelhet általános viszketés és forróság érzés, mely főként a fejbőrt, a száját, a torkot, a tenyeret és a talpat érinti (Stevens-Johnson szindróma),
- ha jelenleg hasnyálmirigy betegsége van vagy ilyen korábban volt.

A Vipdomet kezelés alatt kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön veseműködését legalább évente egyszer vagy annál gyakrabban, ha Ön idős beteg vagy veseműködése határesetet jelent vagy a rosszabbodás kockázata fennáll.

### **Gyermekek és serdülők**

A Vipdomet nem ajánlott gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek, mivel ilyen betegeknél nincsenek adatok.

### **Egyéb gyógyszerek és a Vipdomet**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Főként arról tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha a következők bármelyikét szedi:

- hidrokortizon és prednizonon (kortikoszteroidok) asztmával és ízületi gyulladással járó betegségek kezelésére használják,
- cimetidin, gyomorproblémák kezelésére használják,
- hörgőtágítók (béta-2 agonisták), melyeket asztma kezelésére használnak,
- ramipril, lizinopril és enalapril (ACE-gátlók), magasvérnyomás kezelésére használják,
- vízhajtók (diuretikumok), a vizelet mennyiségét fokozzák,
- jódozott kontrasztanyagok röntgen-felvételek készítéséhez,
- alkoholt tartalmazó gyógyszerek.

### **Vipdomet és az alkohol**

Ezt a gyógyszert ne szedje túlzott mennyiségű alkohollal, mivel fokozottan veszélyeztett lehet tejsavas acidózis, egy súlyos kórházi kezelést igénylő szövődmény kialakulása szempontjából (lásd 4 pont 'Lehetséges mellékhatások').

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Nem szedheti a Vipdometet, ha Ön terhes.

A Vipdomet nem ajánlott szoptatás során, mivel a metformin átjut az anyatejbe.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek a kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem ismert, hogy a Vipdomet befolyásolja-e az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Az Vipdomet szedése pioglitazonnak nevezett gyógyszerrel vagy inzulinnal együtt túlzottan alacsony vércukorszintet okozhat (hipoglikémia), mely befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

## **3. Hogyan kell szedni a Vipdometet?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Kezelőorvosa el fogja mondani, hogy pontosan mennyi Vipdometet kell szednie. A Vipdomet mennyisége az Ön állapotától és a jelenleg önmagában szedett metformin, pioglitazonnal, inzulinnal kombinációban szedett metformin, és/vagy a külön alogliptin és metformin tabletták adagjától függően fog változni.

Az ajánlott adag egy tablettá naponta kétszer.

A tablettá(i)t egészben nyelje le, vízzel. A gyógyszert étkezés közben vegye be, hogy a gyomorpanasz kockázatát csökkentse.

### **Ha az előírtnál több Vipdometet vett be**

Ha több tablettát vett be, mint kellett volna, vagy más illetve gyermek vette be az Ön gyógyszerét, azonnal lépjen kapcsolatba vagy menjen a legközelebbi sürgősségi ellátóközpontba. Vigye magával ezt a beteg tájékoztatót és néhány tablettát, hogy kezelőorvosa megtudhassa, pontosan mit vett be.

### **Ha elfelejtette bevenni a Vipdometet**

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be amint eszébe jut. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

### **Ha idő előtt abbahagyja az Vipdomet szedését**

Ne hagyja abba a Vipdomet szedését anélkül, hogy kezelőorvosával előbb megbeszélte volna. Vércukorszintje megemelkedhet, ha abbahagyja a Vipdomet szedését.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**HAGYJA ABBA a Vipdomet szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha a következő, súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:**

**Nagyon ritka** (10 000-ből kevesebb, mint 1 embert érinthet):

- **tejsavas acidózis** (a tejsav felszaporodása a vérben). A tejsavas acidózis egy életveszélyes állapot, amit kórházban kell kezelni. Főként azokat a betegeket érintheti, akiknek veséje nem működik normálisan. A tünetek között szerepel a következők egyike vagy mindegyike: hidegérzet, rossz közérzet, súlyos hányinger hányással vagy anélkül, nem magyarázható súlyvesztés vagy gyors légzés.

**Nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető):

- **allergiás reakció.** A tünetek között szerepelhet: bőrkiütés, csalánkiütés, nyelési vagy légzési problémák, az ajkak, az arc, a torok és a nyelv duzzanata valamint ájulásérzés.  
**súlyos allergiás reakció.** A tünetek között szerepelhet: általános viszketés és forróság érzés, mely főként a fejbőrt, a száját, a torkot, a tenyeret és a talpat érinti (Stevens-Johnson szindróma).
- **erős és tartós** hasi (gyomortáji) **fájdalom**, ami a hát felé sugározhat, valamint hányinger és hányás, mivel ezek a hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) tünetei lehetnek.

Azt is **meg kell beszélnie kezelőorvosával**, ha a következő mellékhatásokat tapasztalja:

**Nagyon gyakori** (10 emberből több, mint 1-et érinthet):

- gyomorfájdalom,
- hasmenés,
- étvágytalanság,
- hányinger,
- rosszullét.

**Gyakori** (10 emberből legfeljebb 1-et érinthet):

- **Alacsony vércukorszint tünetei** (hipoglikémia) akkor fordulhatnak elő, ha a Vipdometet inzulinnal vagy szulfanilureákkal (például glipizid, tolbutamid, glibenklamid) együtt szedik. *A tünetek között szerepelhet:* remegés, izzadás, szorongás, homályos látás, bizsergő ajak, sápadtság, hangulatváltozás vagy zavartság. Vércukorszintje a normális alá csökkenhet, de cukor elfogyasztására újra emelkedik. Javasolt, hogy tartson magánál kockacukrot, édességet, kekszet vagy cukrozott gyümölcslevet.
- megfázás tünetei mint például torokfájás, rosszul szellőző vagy eldugult orr, fáradtságérzés, láz, meghűlés, száraz köhögés,
- bőrkiütés,
- bőrviszketés csalánkiütéssel vagy anélkül,
- fejfájás,
- emésztési zavar, gyomorégés,
- hányás és/vagy hasmenés.

**Nagyon ritka:**

- csökkent vitamin B<sub>12</sub>-vitamin szintek vagy vérszegénység; a tünetek között szerepel fáradtság, levertség, ájulásérzés, légszomj kialakulása,
- májproblémák (májgyulladás).

### **Nem ismert:**

- májproblémák, mint például hányinger vagy hányás, gyomorfájdalom, szokatlan vagy meg nem magyarázható fáradtság, étvágytalanság, sötét vizelet vagy a bőr illetve a szemfehérje besárgulása.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Vipdometet tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Vipdomet**

- A **hatóanyagok** alogliptin és metformin-hidroklorid.

12,5 mg/850 mg-os filmtablettánként 12,5 mg alogliptinnek megfelelő alogliptin-benzoát és 850 mg metformin-hidroklorid.

12,5 mg/1000 mg-os filmtablettánként 12,5 mg alogliptinnek megfelelő alogliptin-benzoát és 1000 mg metformin-hidroklorid.

**Egyéb összetevők** mannit, mikrokristályos cellulóz, povidon, kroszpovidon, magnézium-sztearát, hipromellóz, talkum, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172).

### **Milyen a Vipdomet külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

- A Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmtabletta (tabletta) világossárga, ovális (körülbelül 21,0 mm hosszú és 10,1 mm széles), mindkét oldalán domború filmtabletta, az egyik oldalon „12.5/850”, a másik oldalon „322M” mélynyomással.
- A Vipdomet 12,5 mg/1000 mg filmtabletta (tabletta) halványsárga, ovális (körülbelül 22,3 mm hosszú és 10,7 mm széles), mindkét oldalán domború filmtabletta, az egyik oldalon „12.5/1000”, a másik oldalon „322M” mélynyomással.

A Vipdomet 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196 vagy 200 tablettát tartalmazó buboréksomagolású kiszerelésben érhető el.

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés forgalomba.

## **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **A gyártó**

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co. Wicklow  
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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 234722722

**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

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

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

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



**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

**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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.