SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

VIPDOMET
12,5 mg/1000 mg
12,5 mg/850 mg
film tablete
Alogliptin/metformin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

VIPDOMET
12,5 mg/1000 mg

Jedna tableta sadrži alogliptinbenzoat koji odgovara 12,5 mg alogliptina i 1000 mg metforminhlorida.

VIPDOMET
12,5 mg/850 mg

Jedna tableta sadrži alogliptinbenzoat koji odgovara 12,5 mg alogliptina i 850 mg metforminhlorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

VIPDOMET
12,5 mg/1000 mg

Blijedožute, ovalne (približno 22,3 mm duge i 10,7 mm široke), bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutim oznakama „12.5/850“ na jednoj strani i „322M“ na drugoj strani.

VIPDOMET
12,5 mg/850 mg

Blijedožute, ovalne (približno 21,0 mm duge i 10,1 mm široke), bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutim oznakama „12.5/850“ na jednoj strani i „322M“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vipdomet je indiciran za liječenje odraslih bolesnika u dobi od 18 godina i starijih sa šećernom bolešću tipa 2:

- kao dodatak dijeti i tjelovježbi, za poboljšanje kontrole glikemije u odraslih bolesnika neodgovarajuće kontroliranih maksimalnom podnošljivom dozom samog metformina, ili u onih koji se već liječe kombinacijom alogliptina i metformina.
- u kombinaciji s pioglitazonom (tj. trojna kombinirana terapija), kao dodatak dijeti i tjelovježbi, u odraslih bolesnika neodgovarajuće kontroliranih maksimalnom podnošljivom dozom metformina i pioglitazona.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

- u kombinaciji s inzulinom (tj. trojna kombinirana terapija), kao dodatak dijeti i tjelovježbi, za poboljšanje kontrole glikemije u bolesnika u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola inzulinom u stabilnoj dozi i metforminom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Za različite režime doziranja Vipdomet je dostupan kao filmom obložene tablete u jačinama od 12,5 mg/850 mg i 12,5 mg/1000 mg.

Odrasli (≥ 18 godina starosti)
Doza Vipdometa treba biti pojedinačno određena na temelju već postojećeg liječenja svakog bolesnika.

Za bolesnike u kojih adekvatna kontrola nije postignuta maksimalnom podnošljivom dozom samog metforminhlorida, preporučena doza je jedna tableta od 12,5 mg/850 mg ili 12,5 mg/1000 mg dvaput na dan, što odgovara dnevnoj dozi od 25 mg alogliptina i 1700 mg ili 2000 mg metformin hlorida, ovisno o dozi metforminhlorida koju bolesnik već uzima.

Za bolesnike u kojih adekvatna kontrola nije postignuta dvojnom terapijom maksimalnom podnošljivom dozom metformina i pioglitazona, dozu pioglitazona treba održavati, i Vipdomet primjeniti istodobno; alogliptin treba dozirati od 12,5 mg dvaput na dan (ukupna dnevna doza 25 mg), a metforminhlorid u dozi sličnoj onoj koju bolesnik već uzima (850 mg ili 1000 mg dvaput na dan).

Nužan je oprez kada se alogliptin primjenjuje u kombinaciji s metforminom i tiazolidindionom zbog povećanog rizika od hipoglikemije koji je uočen s ovom trojnom terapijom (vidjeti dio 4.4). U slučaju hipoglikemije, potrebno je razmotriti nižu dozu tiazolidindiona ili metformina.

Za bolesnike koji se prebacuju sa zasebnih tableta alogliptina i metformina (kao dvojna terapija ili kao dio trojne terapije s inzulinom), i alogliptin i metformin trebaju se dozirati u ukupnoj dozi koju bolesnik već uzima; pojedinačna doza alogliptina se treba prepoloviti budući se uzima dvaput na dan, dok doziranje metformina treba ostati neizmijenjeno.

Za bolesnike u kojih adekvatna kontrola nije postignuta dvojnom terapijom inzulinom i maksimalnom podnošljivom dozom metformina, doza Vipdometa treba osigurati doziranje alogliptina od 12,5 mg dvaput na dan (ukupna dnevna doza 25 mg) i doza metformina slična onoj koju bolesnik već uzima.

Kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije, potrebno je razmotriti sniženje doze inzulina.

Maksimalna preporučena dnevna doza od 25 mg alogliptina se ne smije prekoračiti.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (≥ 65 godina starosti)
Nije potrebna prilagodba doze s obzirom na dob. Međutim, u bolesnika uznapredovale dobi doziranje alogliptina treba biti konzervativno zbog moguće smanjene funkcije bubrega u toj populaciji.

Oštećenje bubrega

GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.
Maksimalnu dnevnu dozu metformina treba po mogućnosti podijeliti u 2-3 dnevne doze. Čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4) potrebno je provjeriti prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformina u bolesnika s GFR<60 ml/min.
Ako nije dostupna odgovarajuća jačina lijeka Vipdomet, potrebno je primijeniti pojedinačne komponente zasebno umjesto fiksne kombinacije.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

GFR ml/min	Metformin	Alogliptin*
60-89	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg Može se razmotriti sniženje doze s obzirom na slabljenje funkcije bubrega.	Bez prilagodbe doze Maksimalna dnevna doza iznosi 25 mg.
45-59	Maksimalna dnevna doza je 2000 mg Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Maksimalna dnevna doza iznosi 12,5 mg.
30-44	Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Maksimalna dnevna doza iznosi 12,5 mg.
<30	Metformin je kontraindiciran.	Maksimalna dnevna doza iznosi 6,25 mg.

* Prilagodba doze alogliptina temelji se na farmakokinetičkom ispitivanju u kojem je bubrežna funkcija procjenjivana primjenom razina klirensa kreatinina procijenjenih pomoću Cockcroft-Gaultove jednadžbe.

Oštećenje jetre
Vipdomet se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Vipdomet u djece i adolescenata < 18 godina starosti nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Vipdomet treba uzimati dvaput na dan zbog farmakokinetike metformina kojeg sadrži. Također ga treba uzimati uz obroke kako bi se smanjile gastrointestinalne nuspojave povezane s metforminom. Tablete treba progutati cijele s vodom.

Ako bolesnik propusti dozu, treba je uzeti čim se sjeti. Istodobno se ne smije uzeti dvostruka doza. U tom slučaju propuštenu dozu treba preskočiti.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatne tvari ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili ozbiljne reakcije preosjetljivosti u anamnezi, uključujući anafilaktičku reakciju, anafilaktički šok i angioedem na bilo koji inhibitor dipeptidil-peptidaze-4 (DPP-4) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)
- dijabetička ketoacidoza, dijabetička pretkoma
  teško zatajenje bubrega (GFR< 30 ml/min)
- akutna stanja koja mogu oštetiti funkciju bubrega kao što su:
  - dehidracija
  - teška infekcija
  - šok
- akutna ili kronična bolest koja može uzrokovati hipoksiju tkiva (vidjeti dio 4.4) kao što su:
  - zatajenje srca ili respiratornog trakta
  - nedavni infarkt miokarda
  - šok
- oštećenje jetre (vidjeti dio 4.4)
- akutna intoksikacija alkoholom, alkoholizam (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Vipdomet se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1. Vipdomet nije zamjena za inzulin u bolesnika kojima je on potreban.

Laktacidoza

Laktacidoza, vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (teški proljev ili povraćanje, vrućica ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu Vipdomet i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

U bolesnika liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL-ovi). Drugi čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolirana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati Vipdomet i odmah potražiti pomoć liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi (<7,35), povišene razine laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

Primjena jodiranih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Primjenu Vipdomet treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2 i 4.5.

Funkcija bubrega

GFR je potrebno procijeniti prije početka liječenja i redovito nakon toga, vidjeti dio 4.2. Metformin je kontraindiciran u bolesnika s GFR<30 ml/min i njegovu je primjenu potrebno privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja mijenjaju funkciju bubrega, vidjeti dio 4.3).
Smanjena funkcija bubrega je u starijih osoba česta i asimptomatska. Poseban oprez nužan je u okolnostima kad bi funkcija bubrega mogla postati poremećena, na primjer kad se započinje terapija antihipertenzivima ili diureticima ili kad se započinje liječenje nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL).

Kirurški zahvat

Budući da Vipdomet sadrži metformin, njegovu primjenu treba prekinuti u vrijeme kirurških zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Oštećenje jetre

Alogliptin nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks >9) te se u tih bolesnika njegova primjena ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Primjena s drugim antihiperglikemijskim lijekovima i hipoglikemija

Poznato je da inzulin uzrokuje hipoglikemiju. Stoga treba razmotriti nižu dozu inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije kad se taj lijek primjenjuje u kombinaciji s Vipdometom (vidjeti dio 4.2).

Zbog povećanog rizika od hipoglikemije u kombinaciji s pioglitazonom, treba razmotriti nižu dozu pioglitazona kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije kad se taj lijek primjenjuje u kombinaciji s Vipdometom (vidjeti dio 4.2).

Kombinacije koje nisu ispitane
Vipdomet se ne smije koristiti u kombinaciji sa sulfonilurejom jer sigurnost i djelotvornost te kombinacije nisu u potpunosti ustanovljene.

Promjena u kliničkom statusu bolesnika s prethodno kontroliranom šećernom bolešću tipa 2

Budući da Vipdomet sadrži metformin, bilo koji bolesnik sa šećernom bolešću tipa 2 koji su ranije bili dobro kontrolirani lijekom Vipdomet, a u kojih se razviju abnormalnosti u laboratorijskim nalazima ili klinička bolest (posebice nejasna i loše definirana bolest), treba odmah ispitati dokaze na ketoacidozu ili laktacidozu. Pretrage trebaju uključivati elektrolite u serumu i ketone, glukozu u krvi i, ako je indicirano, pH krvi, te razine laktata, piruvata i metformina. Ako se u bilo kojem obliku pojavi acidoza, Vipdomet treba odmah prekinuti i poduzeti odgovarajuće mjere liječenja radi korekcije.

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije, angioedem i eksfolijativna stanja kože uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i erythema multiforme opažena su za DPP-4 inhibitore i spontano su prijavljene za alogliptin nakon stavljanja lijeka u promet. U kliničkim ispitivanjima alogliptina, anafilaktičke reakcije su prijavljene s niskom incidencijom.
Akutni pankreatitis

Primjena DPP-4 inhibitora povezana je sa rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. U analizi objedinjenih podataka iz 13 ispitivanja, ukupne stope prijavljenih pankreatitisa u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina, 12,5 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placebom bila je 2, 1, 1 ili 0 događaja na 1000 bolesnik godina. U ispitivanjima kardiovaskularnih ishoda stopa prijavljenih pankreatitisa u bolesnika liječenih alogliptinom ili placebom bila je 3 odnosno 2 događaja na 1000 bolesnik godina. Nakon stavljanja lijeka u promet bile su spontano prijavljene nuspojave akutnog pankreatitisa. Bolesnike treba upozoriti na karakteristični simptom akutnog pankreatitisa: ustrajnu, jaku bol u abdomenu koja se širi prema leđima. Posumnja li se na pankreatitis, liječenje lijekom Vipdomet treba prekinuti; ako se potvrdi akutni pankreatitis, Vipdomet se ne smije ponovno primjenjivati. Nužan je oprez u bolesnika s pankratitisom u anamnezi.

Učinci na jetru

Nakon stavljanja lijeka u promet primljene su prijave slučajeva disfunkcije jetre uključujući zatajenje jetre. Uzročna povezanost nije utvrđena. Bolesnike treba pomno pratiti na moguće abnormalnosti jetre. U bolesnika sa simptomima koji ukazuju na oštećenje jetre treba odmah napraviti jetrene funkcijske testove. Ako se pronađe abnormalnost i ne utvrdi se alternativna etiologija, treba razmotriti prekid liječenja alogliptinom.

Bulozni pemfigoid
Postoje izvješća nakon stavljanja lijeka u promet o buloznom pemfigoidu u bolesnika koji uzimaju inhibitore DPP-4, uključujući alogliptin. Ako se sumnja na bulozni pemfigoid, treba se prekinuti s alogliptinom.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena 100 mg alogliptina jedanput na dan i 1000 mg metformin hidrohlorida dvaput na dan tijekom 6 dana u zdravih ispitanika nije imala klinički značajne učinke na farmakokinetiku alogliptina ili metformina.

Specifična farmakokinetička ispitivanja interakcija lijeka Vipdometa nisu provedena. Sljedeći dio navodi interakcije opažene za pojedinačne komponente Vipdometa (alogliptin/metformin) kako su navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka svakog od njih.

Učinci drugih lijekova na alogliptin

Alogliptin se prvenstveno izlučuje nepromijenjen u mokraći, a metabolizam putem enzimatskog sustava citokroma (CYP) P450 mu je zanemariv (vidjeti dio 5.2). Interakcije sa CYP inhibitorima se stoga ne očekuju niti su dokazane.

Rezultati kliničkih ispitivanja interakcija također pokazuju da nema klinički značajnih učinaka gemfibrozila (inhibitor CYP2C8/9), flukonazola (CYP2C9 inhibitor), ketokonazola (CYP3A4 inhibitor), ciklosporina (inhibitor p-glikoproteina), vogliboze (inhibitor alfa-glukozidaze), digoksina, metformina, cimetidina, pioglitazona ili atrovastatina na farmakokinetiku alogliptina.

Učinci alogliptina na druge lijekove

In vitro ispitivanja pokazuju da, u koncentracijama koja se postižu preporučenom dozom od 25 mg, alogliptin ne inhibira niti inducira CYP 450 izoenzime (vidjeti dio 5.2). Interakcije sa supstratima CYP 450 izoenzima se stoga ne očekuju niti su dokazane. U *in vitro* ispitivanjima nađeno je da alogliptin nije supstrat niti inhibitor ključnih transportera povezanih s dispozicijom lijeka u bubrezima: transportera organskih aniona-1 (OAT-1), transportera organskih aniona-3 (OAT-3) ili tranportera organskih kationa-2 (OCT2). Nadalje, klinički podaci ne ukazuju na interakcije s inhibitorima ili supstratima p-glikoproteina.

U kliničkim ispitivanjima alogliptin nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku kofeina, (R)-varfarina, pioglitazona, gliburida, tolbutamida, (S)-varfarina, dekstrometorfana, atorvastatina, midazolama, oralnog kontraceptiva (noretindron i etinil estradiol), digoksina, feksofenadina, metformina ili cimetidina, potvrđujući i *in vivo* niski potencijal uzrokovanja interakcija sa supstratima za CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glikoprotein i OCT2.

U zdravih ispitanika, alogliptin nije imao učinka na protrombinsko vrijeme ili Internacionalni Normalizirani Omjer (INR) kada se primjeni istodobno s varfarinom.

Kombinacija alogliptina s drugim antidijabetičkim lijekovima

Rezultati iz ispitivanja s metforminom, pioglitazonom (tiazolidindion), voglibozom (inhibitor alfa-glukozidaze) i gliburidom (sulfonilureja) nisu pokazali klinički značajne farmakokinetičke interakcije.

Interakcije s metforminom

Istodobna primjena koja se ne preporučuju

Alkohol
Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre. Mora se izbjegavati konzumacija alkohola i lijekova koji sadržavaju alkohol.

Kationski lijekovi
Kationske tvari koje se eliminiraju bubrežnom tubularnom sekrecijom (npr. cimetidin) mogu ući u interakciju s metforminom nadmećući se za zajednički bubrežni tubularni transportni sustav. Ispitivanje provedeno na sedam zdravih dobrovoljaca pokazalo je da je cimetidin (400 mg dvaput na dan) povećao

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

sistemsku izloženost metforminu (površina ispod krivulje, AUC) za 50% i C_{max} za 81%. Stoga se mora pomno pratiti kontrola glikemije, prilagodba doze unutar preporučenog doziranja te razmotriti promjenu liječenja šećerne bolesti kad se istodobno primjenjuju kationski lijekovi koji se eliminiraju bubrežnom tubularnom sekrecijom.

Jodirana kontrastna sredstva
Primjena Vipdometa se mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

Kombinacije koje zahtijevaju oprez pri primjeni

Neki lijekovi mogu štetno utjecati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAIL-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, osobito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.
Lijekovi s intrinzičnom hiperglikemijskom aktivnošću
Glukokortikoidi (primjenjeni sistemskim ili lokalnim putem), beta-2-agonisti i diuretici (vidi također dio 4.4) imaju intrinzičku hiperglikemijsku aktivnost. Bolesnika treba savjetovati i češće mu pratiti glukozu u krvi, posebno na početku liječenja takvim lijekovima. Ako je potrebno, dozu Vipdometa treba prilagoditi tijekom terapije drugim lijekom i nakon prekida liječenja njime.

ACE inhibitori
Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) mogu sniziti razine glukoze u krvi. Ako je potrebno, dozu Vipdometa treba prilagoditi tijekom terapije drugim lijekom ili nakon prekida liječenja njime.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni Vipdometa u trudnica. Ispitivanja alogliptina i metformina kao kombiniranog liječenja u štakora pokazala su reproduktivnu toksičnost pri dozama približno 5-20 puta (za metformin odnosno alogliptin) većim od izloženost kod ljudi, pri primjeni preporučene doze.

Vipdomet se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Rizik vezan uz alogliptin

Nema podataka o primjeni alogliptina u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).
Rizik vezan uz metformin

Ograničena količina podataka o primjeni metformina u trudnica ne ukazuju na povećani rizik od kongenitalnih abnormalnosti. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost u klinički značajnim dozama (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Nisu provedena ispitivanja na životinjama u laktaciji s kombiniranim djelatnim tvarima Vipdometa. U ispitivanjima pojedinačnih djelatnih tvari, i alogliptin i metformin su se izlučivali u mlijeku štakorica u laktaciji. Nije poznato izlučuje li se alogliptin u majčino mlijeko kod ljudi. Metformin se izlučuje u malim količinama u majčino mlijeko kod ljudi. Rizik za dojenče se ne može isključiti.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje Vipdometom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Plodnost

Učinak Vipdometa na plodnost kod ljudi nije ispitan. U ispitivanjima na životinjama nisu opažene nuspojave alogliptina ili metformina na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Vipdomet ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Bolesnike međutim treba upozoriti na rizik od hipoglikemije, naročito kad se primjenjuje u kombinaciji s inzulinom ili pioglitazonom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Klinička ispitivanja provedena za potvrdu djelotvornosti i sigurnosti Vipdometa uključivala su istodobnu primjenu alogliptina i metformina kao zasebnih tableta. Međutim, rezultati ispitivanja bioekvivalencije dokazali su da su Vipdomet filmom obložene tablete bioekvivalentne odgovarajućim dozama alogliptina i metformina istodobno primijenjenim kao zasebne tablete.

Podaci se temelje ne iskustvu na ukupno 7150 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, uključujući 4201 bolesnika liječenog alogliptinom i metforminom, koji su sudjelovali u 7 dvostruko-slijepih, kliničkih ispitivanja faze 3 kontroliranih placebom ili aktivnom kontrolom. U ispitivanjima su procijenjeni učinci istodobno primijenjenih alogliptina i metformina na kontrolu glikemije, te njihova sigurnost kao inicijalne kombinirane terapije, kao dvojne terapije u bolesnika koji su inicijalno liječeni samo metforminom, te kao dodatna terapija tiazolidindionu ili inzulinu.

Sigurnosni profil istodobno primijenjenih alogliptina i metformina sukladan je sigurnosnim profilima pojedinih komponenti potvrđenim u kliničkim ispitivanjima alogliptina i u opsežnim podacima dostupnim za metformin. S obzirom na to, u nastavku se navode nuspojave pojedinačnih sastojaka Vipdometa (alogliptin/metformin) kako su navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka svakoga od njih.

Alogliptin

Podaci se temelje na iskustvu na ukupno 9405 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, uključujući 3750 bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina i 2476 bolesnika liječenih s 12,5 mg alogliptina, koji su sudjelovali u jednom ispitivanju faze 2 ili 12 dvostruko-slijepih, placebom ili aktivnom kontrolom kontroliranih kliničkih ispitivanja faze 3. Dodatno je provedeno ispitivanje kardiovaskularnih ishoda
na 5380 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i nedavnim događajem akutnog koronarnog sindroma,
od kojih je 2701 randomiziran na alogliptin i 2679 na placebo. U tim ispitivanjima su ocijenjeni učinci alogliptina na kontrolu glikemije te njegova sigurnost kao monoterapije, kao inicijalne kombinirane terapije s metforminom ili tiazolidindionom, te kao dodatne terapije metforminu, sulfonilureji ili tiazolidindionu (s ili bez metformina ili sulfonilureje) ili inzulinu (s ili bez metformina).

U analizi objedinjenih podataka iz 13 ispitivanja ukupna incidencija štetnih događaja, ozbiljnih štetnih događaja i štetnih događaja koji su rezultirali prekidom terapije bila je usporediva u bolesnika koji su liječeni s 25 mg alogliptina, 12,5 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placebom. Najčešća nuspojava u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina bila je glavobolja.

Sigurnost alogliptina kod starijih osoba (≥ 65 godina starosti) i odraslih (< 65 godina starosti) bila je slična.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti definiranim kao: vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 do <1/10); manje često (≥1/1000 do <1/100); rijetko
(≥1/10 000 do <1/1000); vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Organski sustav	Učestalost nuspojava		
	Alogliptin	Metformin	Vipdomet
Infekcije i infestacije			
infekcije gornjeg respiratornog trakta	često		često
nazofaringitis	često		često
Poremećaji imunološkog sustava			
preosjetljivost	nepoznato		
Poremećaji metabolizma i prehrane			
laktacidoza		vrlo rijetko	
nedostatak vitamina B12		vrlo rijetko	
hipoglikemija	često		često
Poremećaji živčanog sustava			
glavobolja	često		često
metalni okus		često	
Poremećaji probavnog sustava			
gastroenteritis			često
bol u abdomenu	često	vrlo često	često
proljev	često	vrlo često	često
povraćanje		vrlo često	često
gastritis			često
gastroezofagealna refluksna bolest	često		često
gubitak apetita		vrlo često	
mučnina		vrlo često	
akutni pankreatitis	nepoznato		
Poremećaji jetre i žuči			
hepatitis		vrlo rijetko	
odstupanja u testovima jetrene funkcije		vrlo rijetko	
poremećaj funkcije jetre uključujući zatajenje jetre	nepoznato		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
pruritus	često	vrlo rijetko	često
osip	često		često
eritem		vrlo rijetko	
eksfolijativna stanja kože uključujući Stevens- Johnson sindrom	nepoznato		
multiformni eritem	nepoznato		
angioedem	nepoznato		
urtikarija	nepoznato	vrlo rijetko	
bulozni pemfigoid	nepoznato		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema			
Intersticijski nefritis	nepoznato		

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Opis odabranih nuspojava

Laktacidoza: 0,03 slučaja/1000 bolesnik godina (vidjeti dio 4.4).
Dugotrajno liječenje metforminom bilo je povezano sa smanjenom apsorpcijom vitamina B12 za koju se općenito čini da je bez kliničkog značaja. Međutim, u vrlo rijetkim slučajevima može dovesti do klinički značajnog nedostatka vitamina B12 (tj. megaloblastične anemije).
Gastrointestinalni simptomi se najčešće javljaju tijekom početka terapije i uglavnom se spontano povlače u većini slučajeva. Može ih se spriječiti uzimanjem metformina u 2 dnevne doze za vrijeme ili nakon obroka.

Prijavljeni su izolirani slučajevi hepatitisa ili odstupanja u testovima jetrene funkcije koji se povlače nakon prekida liječenja metforminom.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa rizik/korist i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ALMBIH.
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: b.tubic@almbih.gov.ba)

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih podataka o predoziranju Vipdometom.

Alogliptin

Najviše primijenjene doze alogliptina u kliničkim ispitivanjima bile su jednokratne doze od 800 mg zdravim ispitanicima i doze od 400 mg jedanput na dan tijekom 14 dana u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (što je 32 puta, odnosno 16 puta više od preporučene ukupne dnevne doze od 25 mg alogliptina).

Metformin

Znatno predoziranje metforminom ili istodobni rizici mogu dovesti do laktacidoze. Laktacidoza je medicinski hitno stanje i mora se liječiti u bolnici.

Postupak

U slučaju predoziranja potrebno je poduzeti odgovarajuće potporne mjere koje određuje klinički status bolesnika.

Hemodijalizom se uklanjaju minimalne količine alogliptina (tijekom 3-satne hemodijalize uklonjeno je približno 7% lijeka). Stoga je hemodijaliza od male kliničke koristi. Nije poznato može li se alogliptin ukloniti peritonealnom dijalizom.

Najučinkovitija metoda uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje šećerne bolesti; kombinacije peroralnih lijekova za snižavanje glukoze u krvi.

ATK oznaka: A10BD13.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Vipdomet sadrži dva antihiperglikemijska lijeka koji komplementarnim i različitim mehanizmom djelovanja poboljšavaju kontrolu glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2: alogliptin, inhibitor dipeptidil-peptidaze-4 (DPP4) i metformin, predstavnik klase bigvanida.

Alogliptin

Alogliptin je potentan i visoko selektivan inhibitor DPP-4, sa > 10 000 puta većom selektivnošću za DPP-4 nego za druge srodne enzime, uključujući DPP-8 i DPP-9. DPP-4 je glavni enzim uključen u brzu degradaciju inkretinskih hormona, glukagonu sličnog peptida 1 (GLP-1) i GIP (inzulinotropnog polipeptida ovisnog o glukozi), koji se izlučuju u crijevu i razine su im povišene kao odgovor na obrok. GLP-1 i GIP povećavaju biosintezu inzulina i lučenje iz beta-stanica gušterače, dok GLP-1 također inhibira lučenje glukagona i stvaranje glukoze u jetri. Alogliptin stoga poboljšava kontrolu glikemije putem mehanizma ovisnog o glukozi, pri čemu se pri visokim razinama glukoze pojačava lučenje inzulina i suprimiraju razine glukagona.

Metformin

Metformin je bigvanid s antihiperglikemijskim učincima koji smanjuje i bazalnu i postprandijalnu glukozu u plazmi. Ne potiče lučenje inzulina i stoga ne dovodi do hipoglikemije.

Metformin može djelovati putem 3 mehanizma:

- smanjenjem stvaranja glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize
- u mišićima, skromnim povećanjem osjetljivosti na inzulin, poboljšavajući perifernu pohranu i iskorištavanje glukoze
- odgađanjem apsorpcije glukoze u crijevu.

Metformin potiče unutarstaničnu sintezu glikogena djelujući na glikogen sintazu. Također povećava transportni kapacitet specifičnih tipova membranskih transportera glukoze (GLUT-1 i GLUT-4).

Metformin ima korisne učinke na metabolizam lipida u ljudi, neovisan o djelovanju na glikemiju. To je dokazano pri terapijskim dozama u kontroliranim kliničkim ispitivanjima srednjeg i dugog trajanja; metformin smanjuje ukupni kolesterol, LDL kolesterol i razine triglicerida.

Klinička djelotvornost

Klinička ispitivanja provedena za potvrdu djelotvornosti Vipdometa uključivala su istodobnu primjenu alogliptina i metformina kao zasebnih tableta. Međutim, rezultati ispitivanja bioekvivalencije dokazali su da su Vipdomet filmom obložene tablete bioekvivalentne odgovarajućim dozama alogliptina i metformina istodobno primijenjenim u dvije zasebne tablete.

Istodobna primjena alogliptina i metformina ispitana je kao dvojna terapija u bolesnika koji su inicijalno liječeni samo metforminom, te kao dodatak terapiji tiazolidindionu ili inzulinu.

Primjenom 25 mg alogliptina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 postignut je maksimum inhibicije DPP-4 unutar 1 do 2 sata koji prelazi 93% i nakon primjene jednokratne doze od 25 mg i nakon 14 dana

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

doziranja jedanput na dan. Inhibicija DPP-4 zadržala se iznad 81% tijekom 24 sata i nakon 14 dana doziranja. Kad se koncentracije glukoze 4 sata nakon obroka preračunaju na prosječnu vrijednost doručka, ručka i večere, 14 dana liječenja s 25 mg alogliptina dovodi do srednje vrijednosti sniženja razine glukoze koja nakon korekcije na temelju placeba iznosi -35,2 mg/dl u odnosu na početnu vrijednost.

U 16. tjednu primjene 25 mg alogliptina, samog i u kombinaciji s 30 mg pioglitazona, postižu se, u odnosu na placebo, značajna smanjenjenja postprandijalne glukoze i postprandijalnog glukagona uz značajni porast postprandijalnih razina aktivnog GLP-1 (p<0,05). Dodatno, 25 mg alogliptina, samog ili u kombinaciji s 30 mg pioglitazona, dovelo je u 16. tjednu u odnosu na placebo do statistički značajnih (p<0,001) sniženja ukupnih triglicerida izmjerenih kao postprandijalna inkrementalna promjena $AUC_{(0-8)}$ od početne vrijednosti.

Ukupno 7151 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, uključujući 4202 bolesnika liječena alogliptinom i metforminom, sudjelovalo je u 7 dvostruko slijepih ispitivanja faze 3 kontroliranih placebom ili aktivnom kontrolom u kojima su procijenjeni učinci istodobno primijenjenih alogliptina i metformina na kontrolu glikemije i njihova sigurnost. U tim je ispitivanjima 696 bolesnika liječenih alogliptinom/metforminom bilo u dobi od ≥ 65 godina starosti.

Sveukupno, liječenje preporučenom ukupnom dnevnom dozom od 25 mg alogliptina u kombinaciji s metforminom poboljšava kontrolu glikemije. To je određeno klinički i statistički značajnim sniženjima glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) i glukoze natašte u usporedbi s kontrolnom skupinom od početne vrijednosti do ishoda ispitivanja. Sniženja HbA1c bila su slična u različitim podskupinama uključujući oštećenje bubrega, dob, spol i indeks tjelesne mase, dok su razlike između rasa (npr. bijelci i ne-bijelci) bile male. U skupini liječenoj s 25 mg alogliptina klinički značajna sniženja HbA1c opažena su bez obzira na osnovno liječenje. Viša početna vrijednost HbA1c bila je povezana s većim sniženjem HbA1c. Općenito, učinak alogliptina na tjelesnu težinu i lipide bio je neutralan.

Alogliptin kao dodatak terapiji metforminom

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji metforminhloridom (srednja vrijednost doze = 1,847 mg) dovelo je u usporedbi s placebom do statistički značajnih poboljšanja HbA1c i glukoze u plazmi natašte u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (tablica 5). U 26. tjednu je ciljne razine HbA1c od ≤7,0% postiglo značajno više bolesnika koji su primali alogliptin (44,4%) u usporedbi s onima koji su primali placebo (18,3%) (p<0,001).

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji metaforminkloridom (srednja vrijednost doze = 1835 mg) dovelo je do poboljšanja od početne vrijednosti HbA1c u 52.i 104. tjednu. U 52. tjednu, smanjenje HbA1c s 25 mg alogliptina plus metformin (-0,76%, tablica 6) bilo je slično onome postignutom liječenjem s glipizidom (srednja vrijednost doze = 5,2 mg) plus terapija metforminkloridom (srednja vrijednost doze = 1824 mg, -0,73%). U 104. tjednu, smanjenje HbA1c s 25 mg alogliptina plus metformin (-0,72%, tablica 6) bilo je veće od onog postignutog liječenjem glipizidom plus metformin (-0,59%). Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze natašte u 52. tjednu bila je za 25 mg alogliptina i metformin značajno veća nego za glipizid i metformin (p<0,001). Do 104. tjedna srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze u plazmi natašte bila je za 25 mg alogliptina i metformin -3,2 mg/dl u usporedbi s 5,4 mg/dl za glipizid s metforminom. Ciljne razine HbA1c od ≤ 7,0% postiglo je više bolesnika koji su primali 25 mg alogliptina s metforminom (48,5%) nego onih koji su primali glipizid s metforminom (42,8%) (p=0,004).

Istodobna primjena 12,5 mg alogliptina i 1000 mg metforminhlorida dvaput na dan dovela je u usporedbi sa samo 12,5 mg alogliptina dvaput na dan ili samo 1000 mg metforminhlorida dvaput na dan do statistički značajnih poboljšanja vrijednosti HbA1c i glukoze u plazmi natašte u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost. U 26. tjednu je ciljne razine HbA1c od <7,0% postiglo značajno više bolesnika koji su primali 12,5 mg alogliptina i 1000 mg metforminhlorida (59,5%) nego oni koji su primali ili samo alogliptin 12,5 mg dvaput na dan (20,2%, p<0,01) ili samo metforminhlorid dvaput na dan (34,3%, p<0,001).

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Alogliptin kao dodatak terapiji metforminu s tiazolidindionom

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji pioglitazonom (srednja vrijednost doze = 35,0 mg, s ili bez metformina ili sulfonilureje) dovela je u usporedbi s dodatkom placeba do statistički značajnih poboljšanja HbA1c i glukoze u plazmi natašte u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (tablica 5). Klinički značajna sniženja HbA1c u usporedbi s placebom opažena su i za 25 mg alogliptina bez obzira jesu li bolesnici istodobno primali terapiju metforminom ili sulfonilurejom. U 26. tjednu je ciljne razine HbA1c od ≤7,0% postiglo značajno više bolesnika koji su primali 25 mg alogliptina (49,2%) nego oni koji su primali placebo (34,0%) (p=0,004).

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji s 30 mg pioglitazona u kombinaciji s metforminhloridom (srednja vrijednost doze = 1867,9 mg) dovelo je u 52. tjednu do poboljšanja HbA1c koje se pokazalo i neinferiornim i statistički superiornim onome postignutom terapijom s 45 mg pioglitazona s metforminom (srednja vrijednost doze = 1847,6 mg, tablica 6). Značajna sniženja HbA1c opažena s 25 mg alogliptina s 30 mg pioglitazona i metforminom u usporedbi s 45 mg pioglitazona s metforminom bila su dosljedna tijekom čitavog 52-tjednog razdoblja liječenja (p<0,001 u svim vremenskim točkama). Dodatno, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze u plazmi natašte bila je u 52. tjednu značajno veća za 25 mg alogliptina s 30 mg pioglitazona i metforminom nego za 45 mg pioglitazona s metforminom (p<0,001). U 52. tjednu je ciljne razine HbA1c od ≤7,0% postiglo značajno više bolesnika koji su primali 25 mg alogliptina s 30 mg pioglitazona i metforminom (33,2%) nego onih koji su primali 45 mg pioglitazona s metforminom (21,3%) (p<0,001).

Alogliptin kao dodatna terapija metforminu i inzulinu

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji inzulinom (srednja vrijednost doze = 56,5 i.j., s ili bez metformina) dovelo je u usporedbi s placebom do statistički značajnih poboljšanja HbA1c i glukoze u plazmi natašte u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (tablica 5). Klinički značajna sniženja razina HbA1c u usporedbi s placebom su za 25 mg alogliptina opažena bez obzira na to jesu li bolesnici usporedno primali terapiju metforminom. U 26. tjednu je ciljne razine HbA1c od ≤7,0% postiglo više bolesnika koji su primali 25 mg alogliptina (7,8%) nego oni koji su primali placebo (0,8%) (p<0,001).

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Tablica 2: Promjena HbA1c (%) u odnosu na početnu vrijednost za alogliptin 25 mg u 26. tjednu u placebom kontroliranom ispitivanju (FAS, LOCF)			
Ispitivanje	**Srednja početna vrijednost HbA1c (%) (SD)**	**Srednja promjena od početne vrijednosti HbA1c (%)⁺ (SE)**	**Promjena od početne vrijednosti korigirana za placebo HbA1c (%)⁺ (2-strani 95% CI)**
Ispitivanja dodatka kombiniranoj terapiji kontrolirana placebom			
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s metforminom (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67; -0,30)
Alogliptin 25 mg jedanput na dan sa sulfonilurejom (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s tiazolidindionom±metformin ili sulfonilureja (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s inzulinom ± metformin (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)

FAS = analiza svih uključenih bolesnika (engl. *full analysis set)*
LOCF = zadnje opažanje preneseno nadalje (engl. *last observation carried forward*)
⁺Srednja vrijednost temeljena na metodi najmanjih kvadrata prilagođena prema prethodnom antihiperglikemijskom terapijskom statusu i početnim vrijednostima
* p<0,001 u usporedbi s placebom ili liječenjem placebom+kombinacijom

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Tablica 3: Promjena HbA1c (%) u odnosu na početnu vrijednost za alogliptin 25 mg u ispitivanju kontroliranom aktivnom kontrolom (PPS, LOCF)			
Studija	**Srednja početna vrijednost HbA1c (%) (SD)**	**Srednja promjena od početne vrijednosti HbA1c (%)⁺ (SE)**	**Promjena od početne vrijednosti HbA1c (%)⁺ korigirana za liječenje (jednostrani CI)**
Ispitivanja kao dodatka u kombiniranoj terapiji			
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s metforminom naspram sulfonilureja+metformin			
Promjena u 52. tjednu (n=382)	7,67 (0,527)	-0,61 (0,030)	-0,09* (-beskonačno, 0,004)
Promjena u 104. tjednu (n=382)	7.61 (0.526)	-0.72 (0.037)	-0.13** (-infinity, -0.006)
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s tiazolidindionom+metformin naspram titrirani tiazolidindion+metformin			
Promjena u 26. tjednu (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47** (beskonačno; -0,35)
Promjena u 52. tjednu (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42** (beskonačno; -0,28)

PPS = bolesnici koji su završili ispitivanje po protokolu (engl. *per protocol set*)
LOCF = zadnje opažanje preneseno nadalje (engl. *last observation carried forward*)
* Dokazana je statistička neinferiornost
** Dokazana je statistička neinferiornost i superiornost
⁺ Srednja vrijednost metodom najmanjih kvadrata prilagođena prethodnom antihiperglikemijskom terapijskom statusu i početnim vrijednostima

Stariji bolesnici (≥ 65 godina starosti)
Djelotvornost i sigurnost preporučenih doza alogliptina i metformina u podskupini bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u dobi od ≥ 65 godina starosti su procijenjene i nađeno je da sukladno odgovaraju profilu dobivenom u bolesnika < 65 godina starosti.

Klinička sigurnost

Kardiovaskularna sigurnost
U analizi objedinjenih podataka iz 13 ispitivanja, ukupne incidencije kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i moždanog udara bez smrtnog ishoda bile su usporedive u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placebom. Dodatno,prospektivno randomizirano ispitivanje sigurnosti s obzirom na kardiovaskularne ishode provedeno je na 5380 bolesnika s visokim podležećim kardiovaskularnim rizikom kako bi se ispitao učinak alogliptina u usporedbi s placebom (kao dodatak standardnoj terapiji) na velike kardiovaskularne štetne događaje (engl. major adverse cardiovascular events, MACE) uključujući i vrijeme do prve pojave bilo kojeg od događaja kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i moždanog udara bez smrtnog ishoda u bolesnika s nedavnim (15 do 90 dana) akutnim koronarnim događajem. Pri uključivanju u ispitivanje bolesnici su imali u prosjeku 61 godinu, prosječno trajanje dijabetesa 9,2 godina i prosječni HbA1c od 8,0%. Ispitivanje je pokazalo da alogliptin nije povećao rizik za MACE u usporedbi s placebom [omjer

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

hazarda: 0,96; 1-strano 99% Interval pouzdanosti: 0-1,16]. U skupini na alogliptinu, 11,3% bolesnika razvilo je MACE u usporedbi s 11,8% bolesnika u placebo skupini.

Tablica 4. MACE prijavljeni u ispitivanju kardiovaskularnih ishoda		
	Broj bolesnika (%)	
	Alogliptin 25 mg	**Placebo**
	N=2701	N=2679
Primarni kompozitni ishod [prvi događaj KV smrti, IM bez smrtnog ishoda i moždanog udara bez smrtnog ishoda]	**305 (11,3)**	**316 (11,8)**
Kardiovaskularna smrt*	89 (3,3)	111 (4,1)
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda	187 (6,9)	173 (6,5)
Moždani udar bez smrtnog ishoda	29 (1,1)	32 (1,2)
*Ukupno je umrlo (svi uzroci smrti) 153 ispitanika (5,7%) u skupini na alogliptinu i 173 ispitanika (6,5%) u skupini na placebu.		

U 703 bolesnika javio se događaj unutar sekundarnog MACE kompozitnog ishoda (prvi događaj kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda ili hitnog postupka revaskularizacije zbog nestabilne angine). U skupini na alogliptinu, 12,7% (344 ispitanika) imalo je događaj unutar sekundarnog MACE kompozitnog ishoda, u usporedbi s 13,4% (359 ispitanika) u skupini na placebu [omjer hazarda = 0,95; 1-strano 99% Interval pouzdanosti: 0-1,14].

Hipoglikemija
U analizi objedinjenih podataka iz 12 ispitivanja, ukupna incidencija epizoda hipoglikemije bila je niža u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina nego u bolesnika liječenih s 12,5 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placebom (3,6%, 4,6%, 12,9% i 6,2%, istim redoslijedom). Većina tih epizoda bila je blagog do umjerenog intenziteta. Ukupna incidencija epizoda teške hipoglikemije bila je usporediva u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina ili 12,5 mg alogliptina, te niža od incidencije u bolesnika liječenih aktivnom kontrolom ili placebom (0,1%, 0,1%, 0,4% i 0,4%, istim redoslijedom). U prospektivnom randomiziranom kontroliranom ispitivanju kardiovaskularnih ishoda, događaji hipoglikemije koje su prijavili ispitivači bili su slični u bolesnika koji su primali placebo (6,5%) i bolesnika koji su primali alogliptin (6,7%) kao dodatak standardnoj terapiji.

U kliničkom ispitivanju alogliptina kao monoterapije, incidencija hipoglikemije bila je slična kao za placebo, odnosno niža nego za placebo u drugom ispitivanju alogliptina kao dodatka sulfonilureji.

Više stope hipoglikemije opažene su s trojnom terapijom s tiazolidindionom i metforminom, te u kombinaciji s inzulinom, kako je opaženo i s drugim DPP-4 inhibitorima.

Bolesnici (≥ 65 godina starosti) sa šećernom bolešću tipa 2 smatraju se podložnijima epizodama hipoglikemije nego bolesnici < 65 godina starosti. U analizi objedinjenih podataka iz 12 ispitivanja, ukupna incidencija svih epizoda hipoglikemije bila je u bolesnika ≥ 65 godina starosti koji su liječeni s 25 mg alogliptina (3,8%) slična kao i u onih < 65 godina starosti (3,6%).

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Vipdomet u jednoj ili više podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje šećerne bolesti tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Rezultati ispitivanja bioekvivalencije u zdravih ispitanika pokazuju da su Vipdomet filmom obložene tablete bioekvivalentne odgovarajućim dozama alogliptina i metformina istodobno primijenjenih kao zasebne tablete.

Istodobna primjena 100 mg alogliptina jedanput na dan i 1000 mg metformin hidrohlorida dvaput na dan tijekom 6 dana u zdravih ispitanika nije imala klinički značajne učinke na farmakokinetiku alogliptina ili metformina.

Primjenom Vipdometa s hranom nije bilo promjene u ukupnoj izloženosti (AUC) alogliptinu ili metforminu. Međutim, srednje vršne koncentracije alogliptina i metformina u plazmi smanjile su se za 13% i za 18% ako je Vipdomet primijenjen s hranom. Nije bilo promjene u vremenu do vršne koncentracije u plazmi (t_{max}) za alogliptin, ali t_{max} za metformin bio je odgođen za 1,5 sat. Smatra se da te promjene nisu klinički značajne (vidjeti dolje).

Vipdomet treba uzimati dvaput na dan zbog farmakokinetike sadržanog metformina. Treba ga uzeti uz obroke kako bi se smanjile gastrointestinalne nuspojave povezane s metforminom (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika Vipdometa u djece i adolescenata < 18 godina starosti nije utvrđena. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 4.2).

U sljedećem dijelu navedene se farmakokinetička svojstva pojedinačnih sastojaka Vipdometa (alogliptin/metformin) kako su navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka svakog od njih.

Alogliptin

Pokazalo se da je farmakokinetika alogliptina slična kod zdravih ispitanika i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost alogliptina je približno 100%.

Primjenom uz obrok s visokim sadržajem masti nije bilo promjene u ukupnoj i vršnoj izloženosti alogliptinu. Alogliptin se, stoga, može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Nakon primjene jednokratnih peroralnih doza do 800 mg zdravim ispitanicima, alogliptin se brzo apsorbirao s vršnom koncentracijom u plazmi nakon 1 do 2 sata (medijan T_{max}) nakon doziranja.

Nakon višestrukog doziranja nije opažena klinički značajna akumulacija u zdravih ispitanika ni u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Ukupna i vršna izloženost alogliptinu se proporcionalno povećavala povišenjem jednokratnih doza od 6,25 mg do 100 mg alogliptina (što obuhvaća opseg terapijske doze). Koeficijent varijacije za AUC alogliptina u pojedinačnih ispitanika bio je mali (17%).

Distribucija

Nakon primjene jednokratne intravenske doze od 12,5 mg alogliptina zdravim ispitanicima, volumen distribucije tijekom terminalne faze bio je 417 l što pokazuje da se lijek dobro distribuira u tkiva.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Vezanje alogliptina za proteine plazme je 20-30%.

Biotransformacija

Alogliptin ne prolazi ekstenzivni metabolizam te se 60-70% doze izluči kao nepromijenjen lijek u mokraći.

Nakon primjene peroralne doze [^{14}C] alogliptina pronađena su dva minorna metabolita, N-demetilirani alogliptin, M-I (<1% izvornog spoja) i N-acetilirani alogliptin, M-II (<6% izvornog spoja). M-I je aktivni metabolit i visoko je selektivni inhibitor DPP-4 slično alogliptinu; M-II ne pokazuje nikakvu inhibicijsku aktivnost na DPP-4 ili bilo koji drugi DPP enzim. *In vitro* podaci pokazuju da u ograničenom metabolizmu alogliptina sudjeluju CYP2D6 i CYP3A4.

In vitro ispitivanja pokazuju da u koncentracijama koje se postižu preporučenom dozom od 25 mg, alogliptin ne inducira CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C9 niti inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4. Ispitivanja *in vitro* su pokazala da je alogliptin blagi induktor CYP3A4, međutim ispitivanja in vivo nisu pokazala da alogliptin inducira CYP3A4.

U ispitivanjima *in vitro,* alogliptin nije inhibirao sljedeće bubrežne transportere: OAT1, OAT3 i OCT2.

In vivo alogliptin postoji predominantno kao (R)-enantiomer (>99%) i malo se ili nimalo ne konvertira u kiralni (S)-enantiomer. (S)-enantiomer nije nađen u terapijskim dozama.

Eliminacija

Alogliptin se eliminira sa srednjim terminalnim poluvijekom ($T_{1/2}$) od približno 21 sat.

Nakon primjene peroralne doze [^{14}C] alogliptina, 76% ukupne radioaktivnosti eliminirano je mokraćom, a 13% stolicom.
Prosječni bubrežni klirens alogliptina (170 ml/min) bio je veći od prosječne procijenjene brzine glomerularne filtracije (približno 120 ml/min), što ukazuje na izvjesnu aktivnu bubrežnu ekskreciju.

Vremenska ovisnost

Ukupna izloženost ($AUC_{(0\text{-}inf)}$) alogliptinu nakon primjene jednokratne doze bila je slična izloženosti nakon intervala od 6 dana primjene jedanput na dan ($AUC_{(0\text{-}24)}$). To ukazuje da kinetika alogliptina ne ovisi o vremenu ni nakon višestruke primjene.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega
Jednokratna doza od 50 mg alogliptina primijenjena je u 4 skupine bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrega (klirens kreatinina (CrCl) prema Cockcroft-Gault formuli):
blago (CrCl = > 50 do ≤ 80 ml/min), umjereno (CrCl = ≥ 30 do ≤ 50 ml/min), teško (CrCl = < 30 ml/min) i završni stadij bubrežne bolesti na hemodijalizi.

U bolesnika s blagim oštećenjem bubrega opaženo je povećanje AUC od približno 1,7 puta. Međutim, kako je distribucija AUC vrijednosti za alogliptin u tih bolesnika bila unutar istog raspona kao i u kontrolnih ispitanika, prilagodba doze alogliptina u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega nije potrebna (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega, ili završnim stadijem bolesti bubrega na hemodijalizi, opaženo je povećanje sistemske izloženosti alogliptinu od približno 2 i 4 puta. (Bolesnici sa završnim stadijem bolesti bubrega su podvrgnuti hemodijalizi neposredno nakon primjene alogliptina. Temeljem srednjih vrijednosti koncentracija dijalizata, u 3-satnoj hemodijalizi ukloni se približno 7% lijeka.) Kako bi se održala sistemska izloženost alogliptinu slična onoj u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega, te sa završnim stadijem bolesti bubrega na dijalizi, potrebno je primjeniti nižu dozu alogliptina (vidjeti dio 4.2).

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Oštećenje jetre
U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre je ukupna izloženost alogliptinu bila približno 10% niža, a vršna izloženost alogliptinu oko 8% niža u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Smatra se da takvo sniženje nije klinički značajno. Stoga u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks 5 do 9) nije potrebna prilagodba doze. Alogliptin nije ispitan u bolesnika sa teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks >9).

Dob, spol, rasa, tjelesna težina
Dob (65-81 godina starosti), spol, rasa (bijelci, crnci ili Azijati) i tjelesna težina nisu imali klinički značajan učinak na farmakokinetiku alogliptina. Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija
Farmakokinetika alogliptina u djece i adolescenata < 18 godina starosti nije ispitana. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 4.2 i gore).

Metformin

Apsorpcija

Nakon primjene peroralne doze metformina najveća koncentracija u plazmi (C_{max}) se postiže nakon približno 2,5 sata (t_{max}). Apsolutna bioraspoloživost tablete od 500 mg ili 850 mg metformin hidrohlorida je približno 50-60% u zdravih ispitanika. Neapsorbirana frakcija u stolici bila je nakon peroralne doze 20-30%.

Nakon peroralne primjene apsorpcija metformina odvija se do zasićenja i nepotpuna je. Pretpostavlja se da je farmakokinetika metformina nelinearna.

Pri preporučenim dozama i shemama doziranja metformina, koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 24 do 28 sati i općenito su manje od 1 µg/ml. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima najviše razine metformina u plazmi (C_{max}) nisu prelazile 4 µg/ml, čak i pri najvišim dozama.

Hrana neznatno odgađa i smanjuje opseg apsorpcije metformina. Nakon peroralne primjene tablete od 850 mg metforminhlorida, vršna koncentracija u plazmi bila je 40% niža. AUC je bio smanjen za 25%, a vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi (T_{max}) bilo je produženo za 35 minuta. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

Distribucija

Vezanje na proteine plazme je zanemarivo. Metformin se raspodjeljuje u eritrocite. Vršna koncentracija u krvi je niža od vršne koncentracije u plazmi i čini se da se postižu istovremeno. Crvene krvne stanice najvjerojatnije predstavljaju sekundarni odjeljak u distribuciji. Srednja vrijednost volumena distribucije (V_d) je između 63-276 l.

Biotransformacija

Metformin se izlučuje nepromijenjen u mokraći. Nisu pronađeni metaboliti u ljudi.

Eliminacija
Bubrežni klirens metformina je >400 ml/min, što ukazuje da se metformin eliminira glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon peroralne doze, prividni terminalni poluvijek eliminacije je približno 6,5 sati.

Kad je funkcija bubrega oštećena, bubrežni klirens se smanjuje razmjerno smanjenju klirensa kreatinina, te se poluvijek eliminacije produljuje i dovodi do povećanih razina metformina u plazmi.

Vipdomet

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega
Zbog sadržanog metformina, Vipdomet se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, ili sa završnim stadijem bolesti bubrega koji zahtijeva dijalizu (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre
Vipdomet se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Istodobna primjena alogliptina i metformina ne izaziva nove toksičnosti niti su opaženi učinci na toksikokinetiku bilo koje od djelatnih tvari.

U štakora nisu viđene fetalne abnormalnosti nakon istodobne primjene u marginama izloženosti koje nadmašuju maksimalnu preporučenu dozu od 15 mg/dan i 2000 mg/dan za približno 28 do 29 puta za alogliptin i 2 do 2,5 puta za metformin. Kombinacija je teratogeni potencijal pokazala na malom broju fetusa (mikroftalmija, rascjep nepca) pri višim dozama metformina (margina izloženosti od 20, odnosno 5 do 6 puta iznad maksimalne preporučene doze alogliptina i metformina za ljude).

Sljedeći podaci su nalazi iz ispitivanja provedenih zasebno s metforminom ili alogliptinom.

Alogliptin

Neklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksikologije.

Razina bez opaženih štetnih učinaka (eng. *no-observed-adverse-effect level - NOAEL*) u ispitivanjima toksičnosti ponovljnih doza u štakora i pasa u trajanju od 26 i 39 tjedana pokazala je margine izloženosti koje za približno 147, odnosno 227 puta prelaze izloženost koja se kod ljudi postiže pri preporučenoj ukupnoj dnevnoj dozi od 25 mg alogliptina.

Alogliptin nije bio genotoksičan u standardnom setu *in vitro* i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti.

Alogliptin nije bio karcinogen u 2-godišnjim ispitivanjima karcinogenosti provedenim na štakorima i miševima. Minimalna do blaga jednostavna hiperplazija tranzicijskih stanica viđena je u moraćnom mjehuru muških štakora, kod najmanje primjenjene doze (27 puta veća u odnosu na izloženost kod ljudi) bez jasno utvrđene razine bez opaženog štetnog učinka (NOEL).

Nisu opažene nuspojave na plodnost, reprodukciju ili rani embrionalni razvoj štakora sve do sistemske izloženosti daleko iznad izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dozi. Iako plodnost nije bila oštećena, u mužjaka je pri izloženosti koja je daleko iznad izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dozi opaženo je blago, statističko povećanje broja abnormalnih spermija.

U štakora alogliptin prolazi posteljicu.

Alogliptin nije bio teratogen u štakora i kunića pri sistemskoj izloženosti na razini bez opaženih nuspojava koja je daleko iznad izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dozi. Više doze alogliptina nisu bile teratogene, ali su izazvale toksičnost u majke te su bile povezane s odgođenim i/ili nedovoljnim okoštavanjem kostiju i smanjenim fetalnim težinama.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, izloženosti daleko iznad izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dozi nisu naštetile razvoju embrija niti utjecale na rast i razvoj mladunčadi. Više doze alogliptina smanjile su tjelesnu težinu mladunčadi te dovele do razvojnih učinaka koji se smatraju posljedicom niske tjelesne težine.

Ispitivanja u štakorica u laktaciji pokazuju da se alogliptin izlučuje u mlijeko.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

U mladih štakora nakon primjene ponovljenih doza tijekom 4 i 8 tjedana nisu opaženi učinci povezani s alogliptinom.

Metformin

Pretklinički podaci o metforminu ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksikologije ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol
celuloza, mikrokristalična
povidon
krospovidon
magnezijev stearat

Film-ovojnica

hipromeloza
talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece, na temperaturi do 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri od polihlorotrifluoroetilen (PCTFE)/polivinil hlorida (PVC) sa protisnom aluminijskom folijom. Vipdomet je dostupan u pakovanju od 56 film tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Takeda Pharmaceuticals International AG
Thurgauerstrasse 130, 8152 Glattpark-Opfikon (Zurich), Švicarska

PROIZVOĐAČ (mjesto puštanja u promet)

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery, Co. Wicklow
Irska

NOSITELJ DOZVOLE U BIH

Takeda Pharmaceuticals BH d.o.o.
Vrbanja 1
71 000 Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

VIPDOMET 12,5 mg/850 mg, 56 film tableta, 04-07.3-2-4113/19 od 28.01.2020. godine
VIPDOMET 12,5 mg/1000 mg, 56 film tableta, 04-07.3-2-4112/19 od 28.01.2020. godine

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE

06.09.2023. godine

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.