

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vipdomet 12,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vipdomet 12,5 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Vipdomet 12,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει βενζοϊκή αλογλιπτίνη που ισοδυναμεί με 12,5 mg αλογλιπτίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει βενζοϊκή αλογλιπτίνη που ισοδυναμεί με 12,5 mg αλογλιπτίνης και 1000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Vipdomet 12,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Υποκίτρινα, επιμήκη (με μήκος 21,0 mm επί πλάτος 10,1 mm περίπου), αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με την ένδειξη «12.5/850» χαραγμένη στη μία πλευρά και την ένδειξη «322M» στην άλλη.

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ελαφρώς κίτρινα, επιμήκη (με μήκος 22,3 mm επί πλάτος 10,7 mm περίπου), αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με την ένδειξη «12.5/1000» χαραγμένη στη μία πλευρά και την ένδειξη «322M» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vipdomet ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2:

- ως συμπληρωματική θεραπεία στη διαίτα και την άσκηση για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ενήλικες ασθενείς που δεν ρυθμίζονται επαρκώς με τη μέγιστη ανεκτή για αυτούς δόση μετφορμίνης μόνο ή σε εκείνους που υποβάλλονται ήδη σε θεραπεία με τον συνδυασμό αλογλιπτίνης και μετφορμίνης.
- σε συνδυασμό με πιογλιταζόνη (δηλ. θεραπεία τριπλού συνδυασμού) ως συμπληρωματική θεραπεία στη διαίτα και την άσκηση σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με τη μέγιστη ανεκτή για αυτούς δόση μετφορμίνης και πιογλιταζόνης.

- σε συνδυασμό με ινσουλίνη (δηλ. θεραπεία τριπλού συνδυασμού) ως συμπληρωματική θεραπεία στη διαίτα και την άσκηση για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς όταν η ινσουλίνη σε σταθερή δόση και η μετφορμίνη μόνο δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Για τα διάφορα δοσολογικά σχήματα, το Virdomet διατίθεται σε επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε περιεκτικότητες των 12,5 mg/850 mg και των 12,5 mg/1000 mg

Ενήλικες (≥ 18 ετών) με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (GFR ≥90 ml/min)

Η δόση του Virdomet πρέπει να εξατομικεύεται βάσει του τρέχοντος θεραπευτικού σχήματος του ασθενούς.

Σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη μέγιστη ανεκτή δόση υδροχλωρικής μετφορμίνης μόνο, η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 12,5 mg/850 mg ή των 12,5 mg/1.000 mg δύο φορές ημερησίως, που αντιστοιχεί σε 25 mg αλογλιπτίνης και 1.700 mg ή 2.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης ημερησίως, ανάλογα με τη δόση της υδροχλωρικής μετφορμίνης που ήδη λαμβάνεται.

Σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη διπλή θεραπεία με μια μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης και πιογλιταζόνης, η δόση της πιογλιταζόνης πρέπει να διατηρείται και το Virdomet να χορηγείται ταυτόχρονα. Η αλογλιπτίνη πρέπει να χορηγείται σε δόση των 12,5 mg δύο φορές ημερησίως (25 mg συνολική ημερήσια δόση) και η υδροχλωρική μετφορμίνη σε παρόμοια δόση (είτε 850 mg είτε 1.000 mg δύο φορές ημερησίως) με αυτήν που ήδη λαμβάνεται.

Απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση της αλογλιπτίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη και μια θειαζολιδινεδιόνη, καθώς έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας με αυτή την τριπλή θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση υπογλυκαιμίας, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης θειαζολιδινεδιόνης ή μετφορμίνης.

Σε ασθενείς που μεταπηδούν από τη θεραπεία με ξεχωριστά δισκία αλογλιπτίνης και μετφορμίνης (ως διπλής θεραπείας ή στο πλαίσιο τριπλής θεραπείας με ινσουλίνη), τόσο η αλογλιπτίνη όσο και η μετφορμίνη πρέπει να χορηγούνται στη συνολική ημερήσια δόση που λαμβάνεται ήδη. Η μεμονωμένη δόση αλογλιπτίνης πρέπει να μειώνεται στο μισό, καθώς θα λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως, ενώ η δοσολογία της μετφορμίνης πρέπει να παραμείνει αμετάβλητη.

Σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη θεραπεία διπλού συνδυασμού με ινσουλίνη και τη μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης, η δόση του Virdomet πρέπει να παρέχει αλογλιπτίνη σε δόση 12,5 mg δύο φορές ημερησίως (25 mg συνολική ημερήσια δόση) και δόση μετφορμίνης παρόμοια με αυτήν που λαμβάνεται ήδη.

Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης ινσουλίνης, για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμίας.

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 25 mg αλογλιπτίνης δεν πρέπει να υπερβαίνεται.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης βάσει της ηλικίας. Ωστόσο, η δοσολογία της αλογλιπτίνης πρέπει να είναι συντηρητική σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας, λόγω της πιθανότητας μειωμένης νεφρικής λειτουργίας σε αυτόν τον πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Ο GFR πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας με προϊόντα που περιέχουν μετφορμίνη και τουλάχιστον ετησίως στη συνέχεια. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο περαιτέρω εξέλιξης της

νεφρικής δυσλειτουργίας και στους ηλικιωμένους, η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται πιο συχνά, π.χ. κάθε 3-6 μήνες.

Η μέγιστη ημερήσια δόση της μετοφορμίνης πρέπει κατά προτίμηση να διαιρείται σε 2-3 ημερήσιες δόσεις. Οι παράγοντες που ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (βλ. 4.4) πρέπει να ανασκοπούνται πριν εξεταστεί η έναρξη της μετοφορμίνης σε ασθενείς με GFR <60 ml/min.

Εάν δεν είναι διαθέσιμη επαρκής περιεκτικότητα του Vipdomet, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τα επιμέρους μονο-συστατικά αντί για τον συνδυασμό σταθερής δόσης.

GFR ml/min	Μετοφορμίνη	Αλογλιπτίνη*
60-89	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 3.000 mg Μείωση της δόσης μπορεί να εξετάζεται σε σχέση με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.	Καμία προσαρμογή της δόσης Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 25 mg.
45-59	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 2.000 mg Η δόση έναρξης είναι το πολύ το ήμισυ της μέγιστης δόσης.	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 12,5 mg.
30-44	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 1.000 mg Η δόση έναρξης είναι το πολύ το ήμισυ της μέγιστης δόσης.	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 12,5 mg.
< 30	Η μετοφορμίνη αντενδείκνυται.	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 6,25 mg.

*Η προσαρμογή της δόσης της αλογλιπτίνης βασίζεται σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής στην οποία η νεφρική λειτουργία αξιολογήθηκε μέσω των επιπέδων κάθαρσης κρεατινίνης όπως εκτιμήθηκαν με χρήση της εξίσωσης Cockcroft-Gault.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Vipdomet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vipdomet σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Vipdomet πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως λόγω της φαρμακοκινητικής του συστατικού μετοφορμίνη. Πρέπει επίσης να λαμβάνεται με τα γεύματα ώστε να μειώνονται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις του γαστρεντερικού που σχετίζονται με τη μετοφορμίνη. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό.

Αν παραλειφθεί μια δόση, πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις το θυμηθεί ο ασθενής. Δεν πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση την ίδια χρονική στιγμή. Σε αυτήν την περίπτωση, η παραληφθείσα δόση δεν πρέπει να λαμβάνεται.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή ιστορικό σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων της

- αναφυλακτικής αντίδρασης, της αναφυλακτικής καταπληξίας και του αγγειοιδήματος, σε οποιονδήποτε αναστολέα διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4)(βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)
- Οποιοσδήποτε τύπος οξείας μεταβολικής οξέωσης (όπως γαλακτική οξέωση, διαβητική κετοξέωση)
 - Διαβητική προκωματώδη κατάσταση
 - Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR <30 ml/min)
 - Οξείες καταστάσεις οι οποίες μπορούν δυνητικά να μεταβάλουν τη νεφρική λειτουργία, όπως:
 - αφυδάτωση
 - σοβαρή λοίμωξη
 - καταπληξία
 - Οξεία ή χρόνια νόσος η οποία μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ιστική υποξία (βλ. παράγραφο 4.4), όπως:
 - καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια
 - πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου
 - καταπληξία
 - Ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4)
 - Οξεία δηλητηρίαση από οινόπνευμα, αλκοολισμός (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Το Virdomet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Το Virdomet δεν αποτελεί υποκατάστατο της ινσουλίνης σε ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς.

Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση, μια πολύ σπάνια αλλά σοβαρή μεταβολική επιπλοκή, εμφανίζεται συχνότερα σε οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή καρδιοαναπνευστική νόσο ή σηψαιμία. Συσσώρευση μεταφορμίνης συμβαίνει σε οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και αυξάνει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης.

Σε περίπτωση αφυδάτωσης (σοβαρή διάρροια ή έμετος, πυρετός ή μειωμένη πρόσληψη υγρών), η Virdomet πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και συνιστάται η επικοινωνία με έναν επαγγελματία υγείας.

Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορούν να επηρεάσουν έντονα τη νεφρική λειτουργία (όπως αντιυπερτασικά, διουρητικά και ΜΣΑΦ) πρέπει να αρχίζουν με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μετφορμίνη. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για γαλακτική οξέωση είναι υπερβολική πρόσληψη οινοπνευματωδών, ηπατική ανεπάρκεια, ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, κέτωση, παρατεταμένη νηστεία και οποιεσδήποτε καταστάσεις που συνδέονται με υποξία, καθώς και η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να προκαλέσουν γαλακτική οξέωση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Οι ασθενείς ή/και οι φροντιστές πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξειδωτική δύσπνοια, κοιλιακό πόνο, μυϊκές κράμπες, εξασθένηση και υποθερμία συνοδευόμενη από κόμα. Σε περίπτωση πιθανολογούμενων συμπτωμάτων, ο ασθενής πρέπει να σταματήσει να παίρνει Virdomet και να ζητήσει άμεση ιατρική φροντίδα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι μειωμένο pH του αίματος (< 7,35), αυξημένα επίπεδα γαλακτικού στο πλάσμα (> 5 mmol/l) και αυξημένο χάσμα ανιόντων και αναλογία γαλακτικού/πυροσταφυλικού.

Διαχείριση ιωδιωμένων σκιαγραφικών μέσων

Η ενδοαγγειακή χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών μέσων μπορεί να οδηγήσει σε νεφροπάθεια επαγόμενη από σκιαγραφικό, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση μετφορμίνης και αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Το Virdomet θα πρέπει να διακόπτεται πριν από ή κατά τον χρόνο της διαδικασίας απεικόνισης και να μην αρχίσει ξανά μέχρι τουλάχιστον 48 ώρες μετά, υπό την

προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5.

Νεφρική λειτουργία

Ο GFR πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας και σε τακτά διαστήματα στη συνέχεια, βλ. παράγραφο 4.2. Η μετφορμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με GFR < 30 ml/min και πρέπει να διακόπτεται προσωρινά υπό την παρουσία συνθηκών που μεταβάλλουν τη νεφρική λειτουργία, βλ. παράγραφο 4.3.

Η μειωμένη νεφρική λειτουργία στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι συχνή και ασυμπτωματική. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε περιπτώσεις κατά τις οποίες υπάρχει το ενδεχόμενο εξασθένισης της νεφρικής λειτουργίας, για παράδειγμα έπειτα από την έναρξη αγωγής με αντιυπερτασικά ή διουρητικά ή κατά την έναρξη αγωγής με κάποιο μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ).

Χειρουργική επέμβαση

Η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται κατά τον χρόνο της χειρουργικής επέμβασης υπό γενική, ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά όχι νωρίτερα από 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση ή τη συνέχιση της σίτισης από του στόματος και υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η αλογλιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh >9) και, συνεπώς, δεν συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Χρήση με άλλα αντιυπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα και υπογλυκαιμία

Η ινσουλίνη είναι γνωστό ότι προκαλεί υπογλυκαιμία. Ως εκ τούτου, μπορεί να μελετηθεί το ενδεχόμενο χαμηλότερης δόσης ινσουλίνης προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας όταν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το Virdomet (βλ. παράγραφο 4.2).

Λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμίας σε συνδυασμό με την πιογλιταζόνη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης πιογλιταζόνης, για τη μείωση του κινδύνου υπογλυκαιμίας, όταν το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το Virdomet (βλ. παράγραφο 4.2).

Συνδυασμοί που δεν έχουν μελετηθεί

Το Virdomet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κάποια σουλφονουλουρία, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του αυτού του συνδυασμού δεν έχουν τεκμηριωθεί πλήρως.

Μεταβολή της κλινικής κατάστασης ασθενών με προηγουμένως ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Καθώς το Virdomet περιέχει μετφορμίνη, οποιοσδήποτε ασθενής με προηγουμένως καλά ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αναπτύσσει παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα ή κλινική ασθένεια (ιδίως ασαφή και ανεπαρκώς οριζόμενη ασθένεια) πρέπει να αξιολογείται άμεσα για σημεία κετοξέωσης ή γαλακτικής οξέωσης. Η αξιολόγηση πρέπει να περιλαμβάνει τους ηλεκτρολύτες και τις κετόνες του ορού, τη γλυκόζη αίματος και, εφόσον ενδείκνυται, το pH του αίματος, το γαλακτικό οξύ, το πυροσταφυλικό οξύ και τα επίπεδα μετφορμίνης. Αν λάβει χώρα οξέωση οποιασδήποτε εκ των δύο μορφών, το Virdomet πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσουν άλλα κατάλληλα διορθωτικά μέτρα.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων, του αγγειοοιδήματος και των αποφολιδωτικών δερματικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και του πολύμορφου ερυθήματος, έχουν παρατηρηθεί για τους αναστολείς της DPP-4 και έχουν αναφερθεί αυθόρμητα για την αλογλιπτίνη κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Σε κλινικές μελέτες της αλογλιπτίνης, αναφέρθηκαν αναφυλακτικές αντιδράσεις με χαμηλή επίπτωση.

Οξεία παγκρεατίτιδα

Η χρήση των αναστολέων της DPP-4 έχει συσχετισθεί με κίνδυνο εμφάνισης οξείας παγκρεατίτιδας. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από 13 μελέτες, τα συνολικά ποσοστά αναφορών παγκρεατίτιδας στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης, 12,5 mg αλογλιπτίνης, ενεργό συγκριτικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο ήταν 2, 1, 1 ή 0 συμβάντα ανά 1.000 ανθρωποέτη, αντίστοιχα. Στη μελέτη έκβασης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων τα ποσοστά αναφορών παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αλογλιπτίνη ή εικονικό φάρμακο ήταν 3 ή 2 συμβάντα ανά 1.000 ανθρωποέτη, αντίστοιχως. Έχουν αναφερθεί αυθόρμητα ανεπιθύμητες αντιδράσεις οξείας παγκρεατίτιδας από την χρήση του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με το χαρακτηριστικό σύμπτωμα της οξείας παγκρεατίτιδας: επίμονο, σοβαρό κοιλιακό άλγος, το οποίο ενδέχεται να διαχέεται στην πλάτη. Αν υπάρχει υποψία παγκρεατίτιδας, το Virdomet πρέπει να διακοπεί. Εάν επιβεβαιωθεί οξεία παγκρεατίτιδα, δεν πρέπει να γίνει επανέναρξη χορήγησης του Virdomet. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας.

Επιδράσεις στο ήπαρ

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, έχουν ληφθεί αναφορές για ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας. Δεν έχει τεκμηριωθεί κάποια αιτιακή σχέση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πιθανές ηπατικές διαταραχές. Απαιτείται η άμεση διενέργεια ηπατικών δοκιμασιών σε ασθενείς με συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη. Εάν βρεθεί κάποια διαταραχή και δεν προσδιοριστεί κάποια άλλη αιτιολογία, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με αλογλιπτίνη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η συγχορήγηση 100 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης δύο φορές ημερησίως για 6 ημέρες σε υγιή υποκείμενα δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της αλογλιπτίνης ή της μετφορμίνης.

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων άλλων φαρμάκων με το Virdomet. Η ακόλουθη παράγραφος περιγράφει τις αλληλεπιδράσεις που παρατηρήθηκαν με κάθε ένα από τα συστατικά του Virdomet (αλογλιπτίνη/μετφορμίνη) ξεχωριστά, όπως αναφέρθηκαν στις αντίστοιχες Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών Προϊόντος τους.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αλογλιπτίνη

Η αλογλιπτίνη απεκκρίνεται κυρίως αμετάβλητη στα ούρα και ο μεταβολισμός μέσω του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος (CYP) P450 είναι αμελητέος (βλ. παράγραφο 5.2). Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται ούτε έχουν τεκμηριωθεί αλληλεπιδράσεις με αναστολείς του CYP.

Αποτελέσματα από κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων καταδεικνύουν επίσης ότι δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές επιδράσεις της γεμφιβροζίλης (αναστολέα του CYP2C8/9), της φλουκοναζόλης (αναστολέα του CYP2C9), της κετοконаζόλης (αναστολέα του CYP3A4), της κυκλοσπορίνης (αναστολέα της p-γλυκοπρωτεΐνης), της βογλιμπόζης (αναστολέα της άλφα γλυκοσιδάσης), της διγοξίνης, της μετφορμίνης, της σιμετιδίνης, της πιογλιταζόνης ή της ατορβαστατίνης, στη φαρμακοκινητική της αλογλιπτίνης.

Επιδράσεις της αλογλιπτίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Μελέτες *in vitro* υποστηρίζουν ότι η αλογλιπτίνη δεν αναστέλλει ούτε επάγει τις ισομορφές του CYP 450 στις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με τη συνιστώμενη δόση των 25 mg αλογλιπτίνης (βλ. παράγραφο 5.2). Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται ούτε έχουν τεκμηριωθεί αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα ισομορφών του CYP 450. Σε μελέτες *in vitro* η αλογλιπτίνη δεν αποτελεί ούτε υπόστρωμα ούτε αναστολέα βασικών μεταφορέων που σχετίζονται με τη μεταφορά φαρμάκων στους νεφρούς: του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1, του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 3 ή του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2). Επιπλέον, τα κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν αλληλεπίδραση με αναστολείς ή υποστρώματα της p-γλυκοπρωτεΐνης.

Σε κλινικές μελέτες, η αλογλιπτίνη δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική της καφεΐνης, της (R)-βαρφαρίνης, της πιογλιταζόνης, της γλυβουρίδης, της τολβουταμίδης, της (S)-βαρφαρίνης, της δεξτρομεθορφάνης, της ατορβαστατίνης, της μιδαζολάμης, ενός από του στόματος αντισυλληπτικού (νορεθινδρόνη και αιθινυλοιστραδιόλη), της διγοξίνης, της φεξοφεναδίνης, της μετφορμίνης ή της σιμετιδίνης, παρέχοντας έτσι *in vivo* απόδειξη μικρής τάσης για πρόκληση αλληλεπιδράσεων με υποστρώματα των CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, της p-γλυκοπρωτεΐνης και του OCT2.

Σε υγιή υποκείμενα, η αλογλιπτίνη δεν είχε επίδραση στο χρόνο προθρομβίνης ή στη Διεθνή Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με βαρφαρίνη.

Συνδυασμός της αλογλιπτίνης με άλλα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα

Αποτελέσματα από μελέτες με μετφορμίνη, πιογλιταζόνη (θειαζολιδινεδιόνη), βογλιμπόζη (αναστολέα της άλφα γλυκοσιδάσης) και γλυβουρίδη (σουλφονουρία) δεν κατέδειξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις.

Αλληλεπιδράσεις με μετφορμίνη

Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται

Οινοπνευματώδη

Η αλκοολική τοξίκωση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, ιδίως σε περιπτώσεις νηστείας, υποσιτισμού ή ηπατικής δυσλειτουργίας.

Ιωδιωμένα σκιαγραφικά μέσα

Το Virdomet πρέπει να διακόπτεται πριν από ή κατά τον χρόνο της διαδικασίας απεικόνισης και να μην αρχίσει ξανά μέχρι τουλάχιστον 48 ώρες μετά, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4.

Κατιονικά φαρμακευτικά προϊόντα

Κατιονικές ουσίες που αποβάλλονται μέσω νεφρικής σωληναριακής έκκρισης (π.χ. σιμετιδίνη) ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν ανταγωνιστικά με τη μετφορμίνη για τα κοινά νεφρικά σωληναριακά συστήματα μεταφοράς. Μια μελέτη που διενεργήθηκε σε επτά υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η σιμετιδίνη (400 mg δύο φορές ημερησίως) αύξησε τη συστηματική έκθεση στη μετφορμίνη (περιοχή κάτω από την καμπύλη, AUC) κατά 50% και την τιμή C_{max} κατά 81%. Ως εκ τούτου, κατά τη συγχρόνηση κατιονικών φαρμακευτικών προϊόντων που αποβάλλονται μέσω νεφρικής σωληναριακής έκκρισης, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η στενή παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου, η προσαρμογή της δόσης εντός της συνιστώμενης δοσολογίας και οι μεταβολές στη διαβητική αγωγή.

Συνδυασμός που απαιτεί προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά τη νεφρική λειτουργία, το οποίο ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, π.χ. ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των επιλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης (COX) II, αναστολέων ACE, ανταγωνιστών των

υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και διουρητικών, ιδίως διουρητικών της αγκύλης. Κατά την έναρξη ή χρήση τέτοιων προϊόντων σε συνδυασμό με μετφορμίνη, είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Φαρμακευτικά προϊόντα με ενδογενή υπεργλυκαιμική δράση

Τα γλυκοκορτικοειδή (χορηγούμενα μέσω της συστηματικής και τοπικών οδών), οι βήτα-2-αγωνιστές και τα διουρητικά (βλ. επίσης παράγραφο 4.4) έχουν ενδογενή υπεργλυκαιμική δράση. Ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται και να πραγματοποιείται συχνότερη παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος, ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας με αυτού του είδους τα φαρμακευτικά προϊόντα. Εφόσον είναι απαραίτητο, η δόση του Virdomet πρέπει να προσαρμόζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν καθώς και κατά τη διακοπή του.

Αναστολείς ΜΕΑ

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) ενδέχεται να μειώσουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Εφόσον είναι απαραίτητο, η δόση του Virdomet πρέπει να προσαρμόζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν καθώς και κατά τη διακοπή του.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Virdomet σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες της αλογλιπτίνης και της μετφορμίνης ως θεραπείας συνδυασμού σε κυοφορούντες αρουραίους έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα σε δόση περίπου 5-20 φορές (για τη μετφορμίνη και την αλογλιπτίνη αντίστοιχα) μεγαλύτερη από την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση.

Το Virdomet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Κίνδυνοι που σχετίζονται με την αλογλιπτίνη

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αλογλιπτίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς συνέπειες όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Κίνδυνοι που σχετίζονται με τη μετφορμίνη

Περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση μετφορμίνης σε έγκυες γυναίκες δεν καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική τοξικότητα στις κλινικά σημαντικές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα κατά τη διάρκεια της γαλουχίας με το συνδυασμό των δραστικών ουσιών του Virdomet. Σε μελέτες που διεξήχθησαν με τις δύο δραστικές ουσίες ξεχωριστά, τόσο η αλογλιπτίνη όσο και η μετφορμίνη απεκκρίθηκαν στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν. Δεν είναι γνωστό εάν η αλογλιπτίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η μετφορμίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Ο κίνδυνος στα θηλάζοντα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με Virdomet, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση του Virdomet στη γονιμότητα στον άνθρωπο. Σε μελέτες που διενεργήθηκαν με την αλογλιπτίνη ή με τη μετφορμίνη σε ζώα δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Virdomet δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας ειδικά κατά τη χρήση του σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή πιογλιταζόνη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν για να υποστηρίξουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Virdomet, πραγματοποιήθηκε συγχορήγηση αλογλιπτίνης και μετφορμίνης ως ξεχωριστά δισκία. Ωστόσο, τα αποτελέσματα μελετών βιοϊσοδυναμίας έχουν δείξει ότι τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Virdomet είναι βιοϊσοδύναμα με τις αντίστοιχες δόσεις αλογλιπτίνης και μετφορμίνης που συγχορηγούνται ως ξεχωριστά δισκία.

Τα στοιχεία που παρέχονται βασίζονται σε σύνολο 7.150 ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 4.201 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αλογλιπτίνη και μετφορμίνη, οι οποίοι συμμετείχαν σε 7 διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο ή ενεργό συγκριτικό φάρμακο κλινικές μελέτες φάσης III. Οι μελέτες αυτές αξιολόγησαν τις επιδράσεις της συγχορηγούμενης αλογλιπτίνης και μετφορμίνης στο γλυκαιμικό έλεγχο και την ασφάλειά τους ως αρχική θεραπεία συνδυασμού, ως διπλή θεραπεία σε ασθενείς που υποβλήθηκαν αρχικά σε θεραπεία μόνο με μετφορμίνη και ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μια θειαζολιδινεδιόνη ή σε ινσουλίνη.

Το προφίλ ασφαλείας της συγχορηγούμενης αλογλιπτίνης και μετφορμίνης ήταν σε συμφωνία με εκείνο των μεμονωμένων συστατικών, όπως καταδείχθηκε σε κλινικές δοκιμές της αλογλιπτίνης και από τα εκτενή διαθέσιμα δεδομένα για τη μετφορμίνη. Ως εκ τούτου, η ακόλουθη παράγραφος συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με κάθε ένα από τα συστατικά του Virdomet (αλογλιπτίνη/μετφορμίνη) ξεχωριστά, όπως αναφέρθηκαν στις αντίστοιχες Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών Προϊόντος τους.

Αλογλιπτίνη

Οι παρεχόμενες πληροφορίες βασίζονται σε σύνολο 9.405 ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 3.750 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και 2.476 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 12,5 mg αλογλιπτίνης, οι οποίοι συμμετείχαν σε μία κλινική μελέτη φάσης II ή σε 12 κλινικές μελέτες φάσης III οι οποίες ήταν διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο ή ενεργό συγκριτικό φάρμακο. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε επίσης μελέτη έκβασης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με 5.380 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και πρόσφατο συμβάν οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, με 2.701 ασθενείς τυχαιοποιημένους στην ομάδα αλογλιπτίνης και 2.679 τυχαιοποιημένους στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Αυτές οι μελέτες αξιολόγησαν τις επιδράσεις της αλογλιπτίνης στο γλυκαιμικό έλεγχο και την ασφάλειά της ως μονοθεραπείας, ως αρχικής θεραπείας συνδυασμού με μετφορμίνη ή μια θειαζολιδινεδιόνη καθώς και ως επιπρόσθετης θεραπείας σε μετφορμίνη ή σε μια σουλφονουλουρία ή σε μια θειαζολιδινεδιόνη (με ή χωρίς μετφορμίνη ή μια σουλφονουλουρία) ή σε ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη).

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από 13 μελέτες, οι συνολικές συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων, σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων και ανεπιθύμητων συμβάντων που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν συγκρίσιμες στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης, 12,5 mg αλογλιπτίνης, ενεργό συγκριτικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο.

Η πλέον συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης ήταν η κεφαλαλγία.

Η ασφάλεια της αλογλιπτίνης μεταξύ των ηλικιωμένων (≥ 65 ετών) και των μη ηλικιωμένων (< 65 ετών) ήταν παρόμοια.

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων με ταξινόμηση σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Αλογλιπτίνη

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν στις συγκεντρωτικές ελεγχόμενες κύριες κλινικές δοκιμές φάσης 3 της αλογλιπτίνης, ως μονοθεραπείας και ως επιπρόσθετης θεραπείας συνδυασμού, με τη συμμετοχή 5.659 ασθενών, παρατίθενται παρακάτω (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε συγκεντρωτικές ελεγχόμενες κύριες κλινικές μελέτες φάσης 3	
Κατηγορία/οργανικό σύστημα Ανεπιθύμητη αντίδραση	Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Συχνές
Ρινοφαρυγγίτιδα	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Κεφαλαλγία	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Κοιλιακό άλγος	Συχνές
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Κνησμός	Συχνές
Εξάνθημα	Συχνές

Αλογλιπτίνη/μετφορμίνη

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν στις συγκεντρωτικές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές φάσης 3 της αλογλιπτίνης, ως επιπρόσθετης θεραπείας συνδυασμού με τη μετφορμίνη, με τη συμμετοχή 7.151 ασθενών, παρατίθενται παρακάτω (Πίνακας 2).

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε συγκεντρωτικές ελεγχόμενες κύριες κλινικές μελέτες φάσης 3	
Κατηγορία/οργανικό σύστημα Ανεπιθύμητη αντίδραση	Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i> Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος Ρινοφαρυγγίτιδα	Συχνές Συχνές
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i> Κεφαλαλγία	Συχνές
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i> Γαστρεντερίτιδα Κοιλιακό άλγος Διάρροια Έμετος Γαστρίτιδα Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i> Κνησμός Εξάνθημα	Συχνές Συχνές

Αλογλιπτίνη

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει τις επιπλέον ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν αυθόρμητα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν αυθόρμητα μετά την κυκλοφορία της αλογλιπτίνης στην αγορά	
Κατηγορία/οργανικό σύστημα Ανεπιθύμητη αντίδραση	Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i> Υπερευαισθησία	Μη γνωστή
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i> Οξεία παγκρεατίτιδα	Μη γνωστή
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i> Ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης ηπατικής ανεπάρκειας	Μη γνωστή
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i> Αποφολιδωτικές δερματικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson Πολύμορφο ερύθημα Αγγειοοίδημα Κνίδωση	Μη γνωστή Μη γνωστή Μη γνωστή Μη γνωστή

Μετοφομίνη

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Ο Πίνακας 4 παρουσιάζει πρόσθετες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν από τις κλινικές δοκιμές και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Πίνακας 4: Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων της μετφορμίνης που προσδιορίστηκαν από δεδομένα κλινικών δοκιμών και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία	
Κατηγορία/οργανικό σύστημα Ανεπιθύμητη αντίδραση	Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i> Γαλακτική οξέωση Ανεπάρκεια βιταμίνης B12	Πολύ σπάνιες Πολύ σπάνιες
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i> Μεταλλική γεύση	Συχνές
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i> Κοιλιακό άλγος Διάρροια Απώλεια της όρεξης Ναυτία Έμετος	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i> Ηπατίτιδα Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές	Πολύ σπάνιες Πολύ σπάνιες
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i> Ερύθημα Κνησμός Κνίδωση	Πολύ σπάνιες Πολύ σπάνιες Πολύ σπάνιες

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Γαλακτική οξέωση: 0,03 περιστατικά/1.000 ασθενοέτη (βλ. παράγραφο 4.4).

Η μακροπρόθεσμη θεραπεία με μετφορμίνη έχει συσχετισθεί με μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης B12 και, σε γενικές γραμμές, δεν φαίνεται να έχει κλινική σημασία. Ωστόσο, πολύ σπάνια, ενδέχεται να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική ανεπάρκεια βιταμίνης B12 (π.χ. μεγαλοβλαστική αναιμία).

Γαστρεντερικά συμπτώματα εμφανίζονται συχνότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και, στις περισσότερες περιπτώσεις, υποχωρούν αυτόματα. Τα συμπτώματα αυτά μπορούν να αποφευχθούν με τη λήψη της μετφορμίνης σε 2 ημερήσιες δόσεις κατά τη διάρκεια των γευμάτων ή μετά από αυτά.

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά ηπατίτιδας ή μη φυσιολογικών δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας που υποχώρησαν με τη διακοπή λήψης της μετφορμίνης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία του Virdomet.

Αλογλιπτίνη

Οι υψηλότερες δόσεις αλογλιπτίνης που χορηγήθηκαν σε κλινικές δοκιμές ήταν εφάπαξ δόσεις των 800 mg σε υγιή υποκείμενα και δόσεις των 400 mg άπαξ ημερησίως για 14 ημέρες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ισοδύναμες με 32 φορές και 16 φορές πάνω από τη συνιστώμενη συνολική ημερήσια δόση των 25 mg αλογλιπτίνης, αντίστοιχα).

Μετφορμίνη

Μεγάλη υπερδοσολογία μετφορμίνης ή ταυτόχρονοι κίνδυνοι μπορεί να οδηγήσουν σε γαλακτική οξέωση. Η γαλακτική οξέωση είναι μια επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπιστεί στο νοσοκομείο.

Διαχείριση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμοστούν τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, όπως επιβάλλεται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Ελάχιστες ποσότητες αλογλιπτίνης απομακρύνονται μέσω της αιμοκάθαρσης (περίπου 7% της ουσίας απομακρύνθηκε κατά τη διάρκεια μιας τριώρης συνεδρίας αιμοκάθαρσης). Ως εκ τούτου, σε περίπτωση υπερδοσολογίας το κλινικό όφελος της αιμοκάθαρσης για την απομάκρυνση της αλογλιπτίνης είναι μικρό. Δεν είναι γνωστό αν η αλογλιπτίνη απομακρύνεται μέσω περιτοναϊκής διύλισης.

Η πλέον αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση του γαλακτικού οξέος και της μετφορμίνης είναι η αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο διαβήτη, συνδυασμοί από του στόματος χορηγούμενων φαρμάκων για τη μείωση της γλυκόζης αίματος.

Κωδικός ATC: A10BD13.

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το Virdomet συνδυάζει δύο αντιπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα με συμπληρωματικούς και διακριτούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: την αλογλιπτίνη, έναν αναστολέα της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (DPP-4), και τη μετφορμίνη, η οποία ανήκει στην κατηγορία των διγουανιδίων.

Αλογλιπτίνη

Η αλογλιπτίνη αποτελεί ισχυρό και υψηλής εκλεκτικότητας αναστολέα της DPP-4, με >10.000 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για την DPP-4 από ό,τι για άλλα σχετικά ένζυμα, συμπεριλαμβανομένων της DPP-8 και της DPP-9. Η DPP-4 είναι το κύριο ένζυμο που συμμετέχει στην ταχεία αποικοδόμηση των ινκρετινών, του πεπτιδίου GLP-1 (γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο-1) και του GIP (εξαρτώμενο από τη γλυκόζη ινσουλινοτρόπο πολυπεπτίδιο), που απελευθερώνονται από το έντερο και των οποίων τα επίπεδα αυξάνονται κατά την απόκριση σε ένα γεύμα. Τα GLP-1 και GIP αυξάνουν τη βιοσύνθεση ινσουλίνης και την έκκρισή της από τα παγκρεατικά β-κύτταρα, ενώ το GLP-1 αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης και την παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ. Συνεπώς, η αλογλιπτίνη βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο μέσω ενός εξαρτώμενου από τη γλυκόζη μηχανισμού, μέσω του οποίου αυξάνεται η απελευθέρωση ινσουλίνης, ενώ καταστέλλονται τα επίπεδα γλυκαγόνης όταν τα επίπεδα γλυκόζης είναι υψηλά.

Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη είναι ένα διγουανίδιο με αντιπεργλυκαιμική δράση, που μειώνει τόσο τη βασική όσο και τη μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος. Δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και, ως εκ τούτου, δεν προκαλεί υπογλυκαιμία.

Η μετφορμίνη μπορεί να δράσει μέσω 3 μηχανισμών:

- με μείωση της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ μέσω αναστολής της γλυκονεογένεσης και της γλυκογονόλυσης.
- στους μύες, αυξάνοντας ελαφρώς την ευαισθησία στην ινσουλίνη και βελτιώνοντας έτσι την περιφερική πρόσληψη και χρήση της γλυκόζης.
- επιβραδύνοντας την εντερική απορρόφηση της γλυκόζης.

Η μετφορμίνη διεγείρει την ενδοκυτταρική σύνθεση γλυκογόνου, δρώντας στη σύνθεση του γλυκογόνου. Αυξάνει επίσης την ικανότητα μεταφοράς συγκεκριμένων τύπων μεταφορέων γλυκόζης της κυτταρικής μεμβράνης (GLUT-1 και GLUT-4).

Στον άνθρωπο, και ανεξάρτητα από τη δράση της επί της γλυκαιμίας, η μετφορμίνη έχει ευνοϊκές επιδράσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Αυτό έχει αποδειχθεί σε θεραπευτικές δόσεις που χορηγήθηκαν στο πλαίσιο ελεγχόμενων κλινικών μελετών, μεσαίας ή μακράς διάρκειας. Η μετφορμίνη μειώνει τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν για να υποστηρίξουν την αποτελεσματικότητα του Vildomet πραγματοποιήθηκε συγχορήγηση αλογλιπτίνης και μετφορμίνης ως ξεχωριστά δισκία. Ωστόσο, τα αποτελέσματα μελετών βιοϊσοδυναμίας έχουν καταδείξει ότι τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του Vildomet είναι βιοϊσοδύναμα με τις αντίστοιχες δόσεις της αλογλιπτίνης και της μετφορμίνης που συγχορηγούνται ως ξεχωριστά δισκία.

Η συγχορήγηση αλογλιπτίνης και μετφορμίνης έχει μελετηθεί ως διπλή θεραπεία σε ασθενείς που υποβλήθηκαν αρχικά σε θεραπεία μόνο με μετφορμίνη και ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μια θειαζολιδινεδιόνη ή σε ινσουλίνη.

Η χορήγηση 25 mg αλογλιπτίνης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οδήγησε στη μέγιστη αναστολή της DPP-4 εντός 1 με 2 ωρών και υπερέβη το 93%, τόσο μετά από εφάπαξ δόση 25 mg όσο και μετά από 14 ημέρες χορήγησης άπαξ ημερησίως. Η αναστολή της DPP-4 παρέμεινε πάνω από το 81%, 24 ώρες μετά από 14 ημέρες χορήγησης. Έπειτα από μεσοτίμηση των μεταγευματικών συγκεντρώσεων γλυκόζης 4 ωρών μεταξύ πρωινού, μεσημεριανού και βραδινού γεύματος, η θεραπεία 14 ημερών με 25 mg αλογλιπτίνης οδήγησε σε μέση διορθωμένη μείωση βάσει εικονικού φαρμάκου από την έναρξη της θεραπείας κατά 35,2 mg/dl.

Τόσο η μονοθεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης όσο και η θεραπεία με αλογλιπτίνη σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης κατέδειξαν σημαντικές μειώσεις της μεταγευματικής γλυκόζης και της μεταγευματικής γλυκαγόνης, ενώ τα επίπεδα του μεταγευματικού ενεργού GLP-1 αυξήθηκαν σημαντικά κατά την Εβδομάδα 16 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,05$). Επιπρόσθετα, η μονοθεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης πέτυχαν στατιστικά σημαντικές ($p < 0,001$) μειώσεις στα ολικά τριγλυκερίδια κατά την Εβδομάδα 16, όπως μετρήθηκαν από τη μεταγευματική αυξητική μεταβολή της AUC₍₀₋₈₎ από την έναρξη της θεραπείας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Συνολικά 7.151 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 4.202 ασθενών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αλογλιπτίνη και μετφορμίνη, συμμετείχαν σε 7 διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό ή ενεργό φάρμακο κλινικές μελέτες φάσης III για την αξιολόγηση των επιδράσεων της συγχορήγησης αλογλιπτίνης και μετφορμίνης επί του γλυκαιμικού ελέγχου και της ασφάλειάς της. Σε αυτές τις μελέτες, 696 ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αλογλιπτίνη/μετφορμίνη ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών.

Στο σύνολο, η θεραπεία με τη συνιστώμενη συνολική ημερήσια δόση των 25 mg αλογλιπτίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη βελτίωσε το γλυκαιμικό έλεγχο. Αυτό προσδιορίστηκε από τις κλινικά και

στατιστικά σημαντικές μειώσεις της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας έναντι του συγκριτικού φαρμάκου από την αρχή της θεραπείας έως το καταληκτικό σημείο της μελέτης. Οι μειώσεις της HbA1c ήταν παρόμοιες στις διαφορετικές υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων της νεφρικής δυσλειτουργίας, της ηλικίας, του φύλου και του δείκτη μάζας σώματος, ενώ οι διαφορές μεταξύ των φυλών (π.χ. λευκών και μη λευκών) ήταν μικρές. Κλινικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c έναντι του συγκριτικού φαρμάκου παρατηρήθηκαν επίσης ανεξαρτήτως της αγωγής υποβάθρου πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η υψηλότερη τιμή της HbA1c πριν από την έναρξη τη θεραπείας σχετίστηκε με υψηλότερη μείωση της HbA1c. Γενικά, η επίδραση της αλογλιπτίνης στο σωματικό βάρος και τα λιπίδια ήταν ουδέτερη.

Η αλογλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.847 mg) οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στις τιμές της HbA1c και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας κατά την Εβδομάδα 26 συγκριτικά με την προσθήκη εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 5). Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε αγωγή με 25 mg αλογλιπτίνης (44,4%) πέτυχαν τα στοχευόμενα επίπεδα HbA1c του $\leq 7,0\%$ συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (18,3%) την Εβδομάδα 26 ($p < 0,001$).

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.835 mg) οδήγησε σε βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στην τιμή της HbA1c κατά την Εβδομάδα 52 και Εβδομάδα 104. Την Εβδομάδα 52 η μείωση στην τιμή της HbA1c κατά 25 mg αλογλιπτίνης συν μετφορμίνη (-0,76%, Πίνακας 6) ήταν παρόμοια με εκείνη που προέκυψε με τη θεραπεία με γλιπιζίδη (μέση δόση = 5,2 mg) σε συνδυασμό με θεραπεία με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.824 mg, -0,73%). Την Εβδομάδα 104 η μείωση στην τιμή της HbA1c κατά 25 mg αλογλιπτίνης συν μετφορμίνη (-0,72%, Πίνακας 6) ήταν μεγαλύτερη από εκείνη που προέκυψε με τη θεραπεία με γλιπιζίδη συν μετφορμίνη (-0,59%). Η μέση μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας κατά την Εβδομάδα 52 για τη θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και μετφορμίνης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη απ' ό,τι εκείνη της θεραπείας με γλιπιζίδη και μετφορμίνη ($p < 0,001$). Μέχρι την Εβδομάδα 104, η μέση μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας για τη θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και μετφορμίνης ήταν -3,2 mg/dL σε σύγκριση με 5,4 mg/dL για τη γλιπιζίδη και μετφορμίνη. Περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και μετφορμίνη (48,5%) πέτυχαν τα στοχευόμενα επίπεδα HbA1c του $\leq 7,0\%$ συγκριτικά με εκείνους που υποβάλλονταν σε θεραπεία με γλιπιζίδη και μετφορμίνη (42,8%) ($p=0,004$).

Η συγχορήγηση 12,5 mg αλογλιπτίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης δύο φορές ημερησίως οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στις τιμές της HbA1c και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας την Εβδομάδα 26 συγκριτικά είτε με τη μονοθεραπεία με 12,5 mg αλογλιπτίνης δύο φορές ημερησίως, είτε με τη μονοθεραπεία με 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης δύο φορές ημερησίως. Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με 12,5 mg αλογλιπτίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης δύο φορές ημερησίως (59,5%) πέτυχαν τα στοχευόμενα επίπεδα HbA1c του $< 7,0\%$ συγκριτικά με τους ασθενείς εκείνους που υποβάλλονταν σε μονοθεραπεία είτε με 12,5 mg αλογλιπτίνης δύο φορές ημερησίως (20,2%, $p < 0,001$) είτε με 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης δύο φορές ημερησίως (34,3%, $p < 0,001$) την Εβδομάδα 26.

Η αλογλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη με μια θειαζολιδινεδιόνη

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με πιογλιταζόνη (μέση δόση = 35,0 mg, με ή χωρίς μετφορμίνη ή μια σουλφονουρία) οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στις τιμές της HbA1c και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας κατά την Εβδομάδα 26 συγκριτικά με την προσθήκη εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 5). Κλινικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκαν επίσης με την αγωγή 25 mg αλογλιπτίνης ανεξαρτήτως από το αν οι ασθενείς υποβάλλονταν σε ταυτόχρονη θεραπεία με μετφορμίνη ή σουλφονουρία. Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε αγωγή με 25 mg αλογλιπτίνης (49,2%) πέτυχαν τα στοχευόμενα επίπεδα HbA1c του $\leq 7,0\%$ συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (34,0%) την Εβδομάδα 26 ($p = 0,004$).

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με 30 mg πιογλιταζόνης σε συνδυασμό με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.867,9 mg) οδήγησε σε βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στην τιμή της HbA1c κατά την Εβδομάδα 52, οι οποίες ήταν τόσο μη κατώτερες όσο και στατιστικά ανώτερες εκείνων που προέκυψαν με τη θεραπεία με 45 mg πιογλιταζόνης σε συνδυασμό με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.847,6 mg, Πίνακας 6). Οι σημαντικές μειώσεις της HbA1c που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη ήταν σταθερές καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας των 52 εβδομάδων συγκριτικά με τη θεραπεία με 45 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη ($p < 0,001$ σε όλα τα χρονικά σημεία). Επιπλέον, η μέση μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας στην FPG την Εβδομάδα 52 για τη θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη απ' ό,τι εκείνη της θεραπείας με 45 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνης ($p < 0,001$). Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη (33,2%) πέτυχαν τα στοχευμένα επίπεδα HbA1c του $\leq 7,0\%$ συγκριτικά με εκείνους που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 45 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη (21,3%) την Εβδομάδα 52 ($p < 0,001$).

Η αλογλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη με ινσουλίνη

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με ινσουλίνη (μέση δόση = 56,5 IU, με ή χωρίς μετφορμίνη) οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στις τιμές της HbA1c και της FPG κατά την Εβδομάδα 26 συγκριτικά με την προσθήκη εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 5). Κλινικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκαν επίσης με την αγωγή 25 mg αλογλιπτίνης ανεξαρτήτως από το αν οι ασθενείς υποβάλλονταν σε ταυτόχρονη θεραπεία με μετφορμίνη. Περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε αγωγή με 25 mg αλογλιπτίνης (7,8%) πέτυχαν τα στοχευμένα επίπεδα HbA1c του $\leq 7,0\%$ συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (0,8%) την Εβδομάδα 26.

Πίνακας 5: Μεταβολή στην HbA1c (%) από την έναρξη της θεραπείας με αλογλιπτίνη 25 mg την Εβδομάδα 26 από μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (FAS, LOCF)			
Μελέτη	Μέση αρχική τιμή HbA1c (%) (TA)	Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή της HbA1c (%)[†] (ΤΣ)	Διορθωθείσα με το εικονικό φάρμακο μεταβολή από την αρχική τιμή της HbA1c (%)[†] (αμφίπλευρο 95% ΔΕ)
<i>Ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες επιπρόσθετης θεραπείας συνδυασμού</i>			
Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με μετφορμίνη (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με μια σουλφονουλορία (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με μια θειαζολιδινεδιόνη ± μετφορμίνη ή μια σουλφονουλορία (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με ινσουλίνη ± μετφορμίνη (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = Ομάδα πλήρους ανάλυσης LOCF = Μεταφορά της τελευταίας παρατήρησης (last observation carried forward) [†] Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την κατάσταση πριν από τη θεραπεία κατά της υπεργλυκαιμίας και με βάση τις αρχικές τιμές * $p < 0,001$ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή το εικονικό φάρμακο+θεραπεία συνδυασμού			

Πίνακας 6: Μεταβολή στην HbA1c (%) από την αρχική τιμή με τη θεραπεία με αλογλιπτίνη 25 mg ανά ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη (PPS, LOCF)			
Μελέτη	Μέση αρχική τιμή HbA1c (%) (TA)	Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή της HbA1c (%)[†] (ΤΣ)	Διορθωθείσα με το εικονικό φάρμακο μεταβολή από την αρχική τιμή της HbA1c (%)[†] (μονόπλευρο ΔΕ)
<i>Μελέτες επιπρόσθετης θεραπείας συνδυασμού</i>			
Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με μετφορμίνη έναντι μιας σουλφονυλουρίας και μετφορμίνης			
Μεταβολή την Εβδομάδα 52 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-άπειρο, 0,059)
Μεταβολή την Εβδομάδα 104 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-άπειρο, -0,006)
Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με μια θειαζολιδινεδιόνη και μετφορμίνη έναντι μιας τιτλοποιημένης θειαζολιδινεδιόνης και μετφορμίνης			
Μεταβολή την Εβδομάδα 26 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-άπειρο, -0,35)
Μεταβολή την Εβδομάδα 52 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-άπειρο, -0,28)
PPS = ομάδα σύμφωνα με το πρωτόκολλο LOCF = Μεταφορά της τελευταίας παρατήρησης (last observation carried forward) * Στατιστικά αποδεδειγμένη μη κατωτερότητα και ανωτερότητα [†] Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την κατάσταση πριν από τη θεραπεία κατά της υπεργλυκαιμίας και με βάση τις αρχικές τιμές			

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των συνιστώμενων δόσεων της αλογλιπτίνης και της μετφορμίνης σε μια υποομάδα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ηλικία ≥ 65 ετών ανασκοπήθηκαν και βρέθηκαν σε συμφωνία με το προφίλ που προέκυψε στους ασθενείς ηλικίας < 65 ετών.

Κλινική ασφάλεια

Καρδιαγγειακή ασφάλεια

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από 13 μελέτες, οι συνολικές συχνότητες εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν συγκρίσιμες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης, ενεργό φάρμακο ελέγχου ή εικονικό φάρμακο.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη ασφαλείας έκβασης καρδιαγγειακών συμβαμάτων με 5.380 ασθενείς με υψηλό υποκείμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο προς εξέταση της επίδρασης της αλογλιπτίνης σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (όταν προστίθεται στο πρότυπο φροντίδας) πάνω σε μείζονα καρδιαγγειακά ανεπιθύμητα συμβάντα (MACE) συμπεριλαμβανομένου

και του χρόνου έως το πρώτο συμβάν οποιουδήποτε περιστατικού στον συνδυασμό καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με πρόσφατο (15 έως 90 ημέρες) οξύ στεφανιαίο συμβάν. Πριν την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 61 ετών, μέση διάρκεια διαβήτη 9,2 ετών, και μέση HbA1c 8,0%.

Η μελέτη επέδειξε ότι η αλολιπτίνη δεν αύξησε τον κίνδυνο σημείωσης μείζονων καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων συμβάντων (MACE) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [αναλογία κινδύνου: 0,96, μονόπλευρο 99% διάστημα εμπιστοσύνης: 0-1,16]. Στην ομάδα αλολιπτίνης, 11,3% των ασθενών σημείωσαν ένα μείζον καρδιαγγειακό ανεπιθύμητο συμβάν σε σύγκριση με 11,8% των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας 7. Αναφερόμενα συμβάντα MACE στη μελέτη έκβασης καρδιαγγειακών συμβαμάτων		
	Αριθμός ασθενών (%)	
	Αλολιπτίνη 25 mg	Εικονικό φάρμακο
	N=2.701	N=2.679
Πρωτεύον συνδυασμένο καταληκτικό σημείο [πρώτο συμβάν ΚΑ θανάτου, μη θανατηφόρου ΕΜ και μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου]	305 (11,3)	316 (11,8)
Καρδιαγγειακός θάνατος*	89 (3,3)	111 (4,1)
Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου	187 (6,9)	173 (6,5)
Μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο	29 (1,1)	32 (1,2)
* Συνολικά, απεβίωσαν 153 ασθενείς (5,7%) στην ομάδα αλολιπτίνης και 173 ασθενείς (6,5%) στην ομάδα εικονικού (θνησιμότητα από όλα τα αίτια)		

703 ασθενείς είχαν συμβάν εντός του δευτερεύοντος συνδυασμένου καταληκτικού σημείου MACE (πρώτο συμβάν καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο και έκτακτης επαναγγείωσης λόγω ασταθούς στηθάγχης). Στην ομάδα αλολιπτίνης, 12,7% (344 ασθενείς) σημείωσαν συμβάν εντός του δευτερεύοντος συνδυασμένου καταληκτικού σημείου MACE, σε σύγκριση με 13,4% (359 ασθενείς) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου [αναλογία κινδύνου = 0,95, μονόπλευρο 99% διάστημα εμπιστοσύνης: 0-1,14].

Υπογλυκαιμία

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από 12 μελέτες, η συνολική επίπτωση οποιουδήποτε επεισοδίου υπογλυκαιμίας ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλολιπτίνης απ' ό,τι στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 12,5 mg αλολιπτίνης, ενεργό συγκριτικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο (3,6%, 4,6%, 12,9% και 6,2%, αντίστοιχα). Αυτά τα επεισόδια ήταν στην πλειονότητά τους ήπιας έως μέτριας έντασης. Η συνολική επίπτωση επεισοδίων σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν συγκρίσιμη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλολιπτίνης ή 12,5 mg αλολιπτίνης και χαμηλότερη απ' ό,τι η αντίστοιχη επίπτωση στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενεργό συγκριτικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο (0,1%, 0,1%, 0,4% και 0,4% αντίστοιχα). Στην προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη έκβασης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, τα αναφερόμενα από ερευνητές περιστατικά υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έπαιρναν εικονικό φάρμακο (6,5%) και σε ασθενείς που έπαιρναν αλολιπτίνη (6,7%) επιπλέον του προτύπου φροντίδας.

Σε μια κλινική δοκιμή της αλογλιπτίνης ως μονοθεραπείας, η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια με εκείνη του εικονικού φαρμάκου, ενώ ήταν χαμηλότερη από αυτήν του εικονικού φαρμάκου σε μια άλλη δοκιμή όπου χρησιμοποιήθηκε ως προσθήκη σε μια σουλφονουλουρία.

Υψηλότερα ποσοστά υπογλυκαιμίας παρατηρήθηκαν με τριπλή θεραπεία με μια θειαζολιδινεδιόνη και μετφορμίνη καθώς και σε συνδυασμό με ινσουλίνη, όπως παρατηρήθηκε με άλλους αναστολείς της DPP-4.

Οι ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών) με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 θεωρούνται περισσότερο επιρρεπείς σε επεισόδια υπογλυκαιμίας από ό,τι οι ασθενείς ηλικίας < 65 ετών. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από 12 μελέτες, η συνολική επίπτωση οποιουδήποτε επεισοδίου υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια στους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης (3,8%) με εκείνη στους ασθενείς ηλικίας < 65 ετών (3,6%).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Virdomet σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα αποτελέσματα μελετών βιοϊσοδυναμίας σε υγιή υποκείμενα έχουν καταδείξει ότι τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Virdomet είναι βιοϊσοδύναμα με τις αντίστοιχες δόσεις αλογλιπτίνης και μετφορμίνης που συγχωρηγούνται ως ξεχωριστά δισκία.

Η συγχωρήγηση 100 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης δύο φορές ημερησίως για 6 ημέρες σε υγιή υποκείμενα δεν είχε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της αλογλιπτίνης ή της μετφορμίνης.

Η χορήγηση του Virdomet με τροφή δεν οδήγησε σε καμία μεταβολή της συνολικής έκθεσης (AUC) στην αλογλιπτίνη ή στη μετφορμίνη. Ωστόσο, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις της αλογλιπτίνης και της μετφορμίνης στο πλάσμα μειώθηκαν κατά 13% και 28%, αντίστοιχα, όταν το Virdomet χορηγήθηκε με τροφή. Δεν υπήρξε μεταβολή στο χρόνο έως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα (T_{max}) για την αλογλιπτίνη, αλλά παρατηρήθηκε καθυστέρηση 1,5 ώρας στην επίτευξη της T_{max} για τη μετφορμίνη. Αυτές οι μεταβολές δεν είναι πιθανό να είναι κλινικά σημαντικές (βλ. παρακάτω).

Το Virdomet πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως λόγω της φαρμακοκινητικής του συστατικού μετφορμίνη. Πρέπει επίσης να λαμβάνεται με τα γεύματα ώστε να μειώνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού που σχετίζονται με τη μετφορμίνη (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική του Virdomet σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 4.2).

Η ακόλουθη παράγραφος περιγράφει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των μεμονωμένων συστατικών του Virdomet (αλογλιπτίνη/μετφορμίνη), όπως αναφέρθηκαν στις αντίστοιχες Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών Προϊόντος τους.

Αλογλιπτίνη

Η φαρμακοκινητική της αλογλιπτίνης έχει αποδειχθεί ότι είναι παρόμοια σε υγιή υποκείμενα και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της αλογλιπτίνης είναι περίπου 100%.

Η χορήγηση με πλούσιο σε λιπαρά γεύμα δεν οδήγησε σε μεταβολή της συνολικής και της μέγιστης έκθεσης στην αλογλιπτίνη. Ως εκ τούτου, η αλογλιπτίνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Έπειτα από χορήγηση εφάπαξ από του στόματος δόσεων έως και 800 mg σε υγιή υποκείμενα, η αλογλιπτίνη απορροφήθηκε ταχέως, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να εμφανίζονται 1 έως 2 ώρες (μέση T_{max}) μετά τη χορήγηση.

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική συσσώρευση έπειτα από επανειλημμένη χορήγηση σε υγιή υποκείμενα ή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Η συνολική και η μέγιστη έκθεση στην αλογλιπτίνη αυξήθηκε αναλογικά σε όλες τις εφάπαξ δόσεις από τα 6,25 mg έως τα 100 mg αλογλιπτίνης (καλύπτοντας το εύρος της θεραπευτικής δόσης). Ο συντελεστής μεταβλητότητας μεταξύ ατόμων για την AUC της αλογλιπτίνης ήταν μικρός (17%).

Κατανομή

Έπειτα από χορήγηση εφάπαξ ενδοφλέβιας δόσης 12,5 mg αλογλιπτίνης σε υγιή υποκείμενα, ο όγκος κατανομής κατά τη διάρκεια της τελικής φάσης ήταν 417 l, υποδεικνύοντας ότι το φάρμακο κατανέμεται καλά στους ιστούς.

Η αλογλιπτίνη δεσμεύεται κατά 20-30% στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Η αλογλιπτίνη δεν υπόκειται σε εκτενή μεταβολισμό, το 60-70% της δόσης απεκκρίνεται ως αμετάβλητο φάρμακο στα ούρα.

Δύο ήσσονος σημασίας μεταβολίτες ανιχνεύθηκαν έπειτα από χορήγηση από του στόματος δόσης [^{14}C] αλογλιπτίνης, N-απομεθυλιωμένης αλογλιπτίνης, M-I (< 1% της μητρικής ουσίας) και N-ακετυλιωμένης αλογλιπτίνης, M-II (< 6% της μητρικής ουσίας). Ο M-I είναι ένας ενεργός μεταβολίτης και αποτελεί υψηλής εκλεκτικότητας αναστολέα της DPP-4 με τρόπο παρόμοιο με την αλογλιπτίνη. Ο M-II δεν παρουσιάζει καμία ανασταλτική δραστηριότητα έναντι της DPP-4 ή άλλων σχετιζόμενων με την DPP ενζύμων. *In vitro* δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα CYP2D6 και CYP3A4 συντελούν στον περιορισμένο μεταβολισμό της αλογλιπτίνης.

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η αλογλιπτίνη δεν επάγει τα κυτοχρώματα CYP1A2, CYP2B6 και CYP2C9 και δεν αναστέλλει τα κυτοχρώματα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A4 στις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με τη συνιστώμενη δόση των 25 mg αλογλιπτίνης. *In vitro* μελέτες έχουν καταδείξει ότι η αλογλιπτίνη είναι ήπιος επαγωγέας του κυτοχρώματος CYP3A4, ωστόσο δεν έχει αποδειχθεί ότι επάγει το κυτόχρωμα CYP3A4 σε *in vivo* μελέτες.

Σε *in vitro* μελέτες, η αλογλιπτίνη δεν ήταν αναστολέας των παρακάτω νεφρικών μεταφορέων: OAT1, OAT3 και OCT2.

Η αλογλιπτίνη υφίσταται κατά κύριο λόγο ως το (R)-εναντιομερές (> 99%) και υπόκειται σε μικρή ή καμία χειρική μετατροπή *in vivo* προς το (S)-εναντιομερές. Το (S)-εναντιομερές δεν είναι ανιχνεύσιμο στις θεραπευτικές δόσεις.

Αποβολή

Η αλογλιπτίνη αποβάλλεται με μέσο τελικό χρόνο ημιζωής ($T_{1/2}$) περίπου 21 ωρών.

Έπειτα από τη χορήγηση από του στόματος δόσης [^{14}C] αλογλιπτίνης, το 76% της συνολικής ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα ούρα, ενώ το 13% ανακτήθηκε στα κόπρανα.

Η μέση νεφρική κάθαρση της αλογλιπτίνης (170 ml/min) ήταν μεγαλύτερη απ' ό,τι ο μέσος εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (περίπου 120 ml/min), υποδεικνύοντας κάποιον βαθμό ενεργητικής νεφρικής απέκκρισης.

Χρονική εξάρτηση

Η συνολική έκθεση ($\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$) στην αλογλιπτίνη έπειτα από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης ήταν παρόμοια με την έκθεση κατά τη διάρκεια διαστήματος μίας δόσης ($\text{AUC}_{(0-24)}$) έπειτα από 6 ημέρες χορήγησης άπαξ ημερησίως. Αυτό υποδεικνύει ότι δεν υπάρχει καμία χρονική εξάρτηση στην κινητική της αλογλιπτίνης έπειτα από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Εφάπαξ δόση 50 mg αλογλιπτίνης χορηγήθηκε σε 4 ομάδες ασθενών με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) με χρήση του μαθηματικού τύπου Cockcroft-Gault): ήπια (CrCl = > 50 έως \leq 80 ml/min), μέτρια (CrCl = \geq 30 έως \leq 50 ml/min), σοβαρή (CrCl = < 30 ml/min) και νεφροπάθεια τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση.

Αύξηση κατά περίπου 1,7 φορές στην AUC παρατηρήθηκε για την αλογλιπτίνη στους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, καθώς η κατανομή των τιμών AUC για την αλογλιπτίνη σε αυτούς τους ασθενείς ενέπιπτε στο ίδιο εύρος με αυτό των ασθενών της ομάδας ελέγχου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της αλογλιπτίνης για τους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ή με νεφροπάθεια τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση, παρατηρήθηκε περίπου 2 και 4 φορές, αντίστοιχα, μεγαλύτερη συστηματική έκθεση στην αλογλιπτίνη. (Οι ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση αμέσως μετά τη χορήγηση της αλογλιπτίνης. Βάσει των μέσων συγκεντρώσεων στο διήθημα, περίπου το 7% του φαρμάκου απομακρύνθηκε κατά τη διάρκεια μιας 3ωρης συνεδρίας αιμοκάθαρσης). Ως εκ τούτου, προκειμένου να διατηρηθούν συστηματικές εκθέσεις στην αλογλιπτίνη παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, πρέπει να χρησιμοποιούνται χαμηλότερες δόσεις αλογλιπτίνης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ή με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση (βλ. παραπάνω και παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η συνολική έκθεση στην αλογλιπτίνη ήταν περίπου 10% χαμηλότερη, ενώ η μέγιστη έκθεση ήταν περίπου 8% χαμηλότερη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία συγκριτικά με τα υποκείμενα στην ομάδα ελέγχου. Το μέγεθος αυτών των μειώσεων δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντικό. Ως εκ τούτου, δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης της αλογλιπτίνης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογίες κατά Child-Pugh της τάξης του 5 έως 9). Η αλογλιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh > 9).

Ηλικία, φύλο, φυλή, σωματικό βάρος

Η ηλικία (65-81 ετών), το φύλο, η φυλή (λευκή, μαύρη και ασιατική) και το σωματικό βάρος δεν είχαν καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της αλογλιπτίνης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της αλογλιπτίνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 4.2 και παραπάνω).

Μετορμίνη

Απορρόφηση

Έπειτα από χορήγηση από του στόματος δόσης, η μέγιστη συγκέντρωση της μετορμίνης στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνεται σε περίπου 2,5 ώρες (T_{max}). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ενός δισκίου υδροχλωρικής μετορμίνης των 500 mg ή των 850 mg είναι περίπου 50-60% σε υγιή υποκείμενα. Έπειτα από χορήγηση από του στόματος δόσης, το μη απορροφηθέν κλάσμα που ανακτήθηκε στα κόπρανα ήταν 20-30%.

Έπειτα από χορήγηση από το στόμα, η απορρόφηση της μετορμίνης είναι κορέσιμη και ατελής. Θεωρείται ότι τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της απορρόφησης της μετορμίνης δεν είναι γραμμικά.

Στις συνιστώμενες δόσεις μετορμίνης και στα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα, οι σταθερές συγκεντρώσεις της μετορμίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 24 με 48 ωρών και είναι, σε γενικές γραμμές, χαμηλότερες από 1 $\mu\text{g/ml}$. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, τα μέγιστα επίπεδα της μετορμίνης στο πλάσμα (C_{max}) δεν ξεπέρασαν τα 4 $\mu\text{g/ml}$ ακόμα και στις μέγιστες δόσεις.

Η τροφή καθυστερεί ελάχιστα και μειώνει το εύρος της απορρόφησης της μετορμίνης. Έπειτα από χορήγηση από του στόματος δισκίου υδροχλωρικής μετορμίνης 850 mg, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ήταν 40% χαμηλότερη, η AUC μειώθηκε κατά 25% και ο χρόνος έως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα (T_{max}) παρατάθηκε κατά 35 λεπτά. Η κλινική συσχέτιση αυτών των ευρημάτων δεν έχει εξακριβωθεί.

Κατανομή

Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα. Η μετορμίνη διαμερίζεται μέσα στα ερυθροκύτταρα. Η μέγιστη τιμή στο αίμα είναι χαμηλότερη από τη μέγιστη τιμή στο πλάσμα και εμφανίζεται περίπου στον ίδιο χρόνο. Τα ερυθροκύτταρα πιθανότατα αποτελούν δευτερεύον διαμέρισμα κατανομής. Ο μέσος όγκος κατανομής (V_d) κυμάνθηκε μεταξύ 63 και 276 l.

Βιομετασχηματισμός

Η μετορμίνη απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα. Δεν έχουν εντοπιστεί μεταβολίτες στον άνθρωπο.

Αποβολή

Η νεφρική κάθαρση της μετορμίνης είναι $> 400 \text{ ml/min}$ κάτι που υποδεικνύει ότι η μετορμίνη απομακρύνεται μέσω σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής έκκρισης. Έπειτα από χορήγηση από του στόματος δόσης, ο φαινομενικός τελικός χρόνος ημιζωής για την αποβολή είναι περίπου 6,5 ώρες.

Επί εξασθένισης της νεφρικής λειτουργίας, η νεφρική κάθαρση μειώνεται αναλογικά με αυτήν της κρεατινίνης και έτσι ο χρόνος ημιζωής για την αποβολή παρατείνεται, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μετορμίνης στο πλάσμα.

Vipdomet

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω του συστατικού μετορμίνης, το Vipdomet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Virdomet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Από την ταυτόχρονη θεραπεία με αλογλιπτίνη και μετφορμίνη δεν προέκυψαν νέες τοξικότητες ούτε παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην τοξικοκινητική οποιασδήποτε εκ των δύο ουσιών.

Σε αρουραίους, δεν προέκυψαν σχετιζόμενες με τη θεραπεία εμβρυϊκές ανωμαλίες έπειτα από την ταυτόχρονη χορήγηση σε περιθώρια έκθεσης περίπου 28 με 29 φορές υψηλότερα για την αλογλιπτίνη και 2 με 2,5 φορές υψηλότερα για τη μετφορμίνη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο η οποία ήταν 25 mg/ημέρα και 2.000 mg/ημέρα, αντίστοιχα. Από το συνδυασμό αυτό προέκυψε δυνητική τερατογόνος δράση σε έναν μικρό αριθμό εμβρύων (μικροφθalmία, μικρή εξόγκωση των οφθαλμών και λυκόστομα) σε υψηλότερες δόσεις μετφορμίνης (περιθώρια έκθεσης περίπου 20 και 5 με 6 φορές υψηλότερα από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο για την αλογλιπτίνη και τη μετφορμίνη, αντίστοιχα).

Τα ακόλουθα δεδομένα αποτελούν ευρήματα από μελέτες που διεξήχθησαν μεμονωμένα με την αλογλιπτίνη ή τη μετφορμίνη.

Αλογλιπτίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και τοξικότητας.

Από το επίπεδο δόσης όπου δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες επιδράσεις (NOAEL) στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους διάρκειας έως και 26 και 39 εβδομάδων, αντίστοιχα, προέκυψαν περιθώρια έκθεσης περίπου 147 και 227 φορές υψηλότερα, αντίστοιχα, από αυτά της ανθρώπινης έκθεσης στη συνιστώμενη συνολική ημερήσια δόση των 25 mg αλογλιπτίνης.

Η αλογλιπτίνη δεν είχε γονιδοτοξική δράση σε τυποποιημένο σύνολο *in vitro* και *in vivo* μελετών γονοτοξικότητας.

Η αλογλιπτίνη δεν είχε καρκινογόνο δράση σε μελέτες καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών που διεξήχθησαν σε αρουραίους και ποντικούς. Ελάχιστη έως ήπια απλή υπερπλασία των μεταβατικών κυττάρων παρατηρήθηκε στην ουροδόχο κύστη αρσενικών αρουραίων κατά τη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης (27 φορές η ανθρώπινη έκθεση) χωρίς τεκμηρίωση ξεκάθαρα επιπέδου με μη παρατηρούμενη επίδραση (NOEL).

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις της αλογλιπτίνης στη γονιμότητα, την αναπαραγωγική ικανότητα ή την πρόιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη σε αρουραίους έως μια συστηματική έκθεση που υπερέβαινε κατά πολύ την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση. Αν και η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε, παρατηρήθηκε ελαφρά, στατιστική αύξηση στον αριθμό των παθολογικών σπερματοζωαρίων των αρρένων σε έκθεση που υπερέβαινε κατά πολύ την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση.

Στους αρουραίους, η αλογλιπτίνη διαπερνά τον πλακουντιακό φραγμό.

Η αλογλιπτίνη δεν είχε τερατογενετική δράση σε αρουραίους ή κόνικλους κατά τη συστηματική έκθεση στα NOAEL που υπερέβαιναν κατά πολύ την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση. Υψηλότερες δόσεις αλογλιπτίνης δεν είχαν τερατογενετική δράση, οδήγησαν ωστόσο σε μητρική τοξικότητα και σχετίστηκαν με καθυστέρηση και/ή απουσία οστεοποίησης καθώς και λιποβαρή έμβρυα.

Σε μια μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης που διεξήχθη σε αρουραίους, οι εκθέσεις, που υπερέβαιναν κατά πολύ την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση, δεν είχαν επιδράσεις στην ανάπτυξη των εμβρύων ούτε επηρέασαν την ανάπτυξη και εξέλιξη των απογόνων. Υψηλότερες δόσεις αλογλιπτίνης μείωσαν το σωματικό βάρος των απογόνων και οδήγησαν σε ορισμένα αναπτυξιακά προβλήματα, τα οποία θεωρήθηκαν δευτεροπαθή του χαμηλού σωματικού βάρους.

Μελέτες σε θηλάζοντες αρουραίους υποδεικνύουν ότι η αλογλιπτίνη απεκκρίνεται στο γάλα.

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις σχετιζόμενες με την αλογλιπτίνη σε νεαρούς αρουραίους έπειτα από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων επί 4 και 8 εβδομάδες.

Μετορμίνη

Τα προκλινικά δεδομένα για τη μετορμίνη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Μαννιτόλη
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Ποβιδόνη
Κροσποβιδόνη
Μαγνήσιο στεατικό

Λεπτό υμένιο επικάλυψης

Υπρομελλόζη
Τάλκης
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο (PCTFE)/πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με πιεζόμενη επικάλυψη από φύλλο αλουμινίου. Μεγέθη συσκευασίας των 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 196 (2 x 98 πολλαπλή συσκευασία) ή 200 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Δανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/843/001-026

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Σεπτεμβρίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ
ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ
ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Ιρλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν εντός 6 μηνών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στη συνέχεια, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή διαδικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνησης ή ελαχιστοποίησης κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ (ΜΕ *BLUE BOX*)
(ΕΞΑΙΡΟΥΜΕΝΩΝ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Virdomet 12,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αλογλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 12,5 mg αλογλιπτίνη (ως βενζοϊκή) και 850 mg υδροχλωρική μετφορμίνη

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
200 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

Από του στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Δανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ (ΧΩΡΙΣ *BLUE BOX*)
ΜΟΝΟ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ (2Χ98 ΔΙΣΚΙΑ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Virdomet 12,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αλογλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 12,5 mg αλογλιπτίνη (ως βενζοϊκή) και 850 mg υδροχλωρική μετφορμίνη

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Μέρος πολλαπλής συσκευασίας που περιλαμβάνει 2 συσκευασίες, που η κάθε μια περιέχει 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Τα μεμονωμένα κουτιά δεν πωλούνται ξεχωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση
Από του στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Δανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/843/025 2x98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΕΤΙΚΕΤΑ (ΜΕ *BLUE BOX*)
ΜΟΝΟ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ (2Χ98 ΔΙΣΚΙΑ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Virdomet 12,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αλογλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 12,5 mg αλογλιπτίνη (ως βενζοϊκή) και 850 mg υδροχλωρική μετφορμίνη

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολλαπλή συσκευασία που περιλαμβάνει 2 συσκευασίες, που η κάθε μια περιέχει 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση
Από του στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Δανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/843/025 196 (2x98) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (πολλαπλή συσκευασία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vipdomet 12,5 mg/850 mg δισκία

αλογλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ (ΜΕ *BLUE BOX*)
(ΕΞΑΙΡΟΥΜΕΝΩΝ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Virdomet 12,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αλογλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 12,5 mg αλογλιπτίνη (ως βενζοϊκή) και 1.000 mg υδροχλωρική μετφορμίνη

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
196 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
200 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

Από του στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Δανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ (ΧΩΡΙΣ *BLUE BOX*)
ΜΟΝΟ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ (2Χ98 ΔΙΣΚΙΑ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Virdomet 12,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αλογλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 12,5 mg αλογλιπτίνη (ως βενζοϊκή) και 1.000 mg υδροχλωρική μετφορμίνη

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Μέρος πολλαπλής συσκευασίας που περιλαμβάνει 2 συσκευασίες, που η κάθε μια περιέχει 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Τα μεμονωμένα κουτιά δεν πωλούνται ξεχωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση
Από του στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Δανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/843/026 2x98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΕΤΙΚΕΤΑ (ΜΕ *BLUE BOX*)
ΜΟΝΟ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ (2Χ98 ΔΙΣΚΙΑ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Virdomet 12,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αλογλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 12,5 mg αλογλιπτίνη (ως βενζοϊκή) και 1.000 mg υδροχλωρική μετφορμίνη

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολλαπλή συσκευασία που περιλαμβάνει 2 συσκευασίες, που η κάθε μια περιέχει 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση
Από του στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Δανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/843/026 196 (2x98) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (πολλαπλή συσκευασία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg δισκία

αλογλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Vipdomet 12,5 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Αλογλιπτίνη/Υδροχλωρική μετφορμίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Vipdomet και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Vipdomet
3. Πώς να πάρετε το Vipdomet
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Vipdomet
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Vipdomet και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Vipdomet

Το Vipdomet περιέχει δύο διαφορετικά φάρμακα που λέγονται αλογλιπτίνη και μετφορμίνη σε ένα δισκίο:

- η αλογλιπτίνη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της DPP-4 (αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4). Η αλογλιπτίνη ενεργεί αυξάνοντας τα επίπεδα ινσουλίνης στον οργανισμό έπειτα από ένα γεύμα και μειώνοντας την ποσότητα του σακχάρου στον οργανισμό.
- η μετφορμίνη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται διγουανίδια, τα οποία βοηθούν επίσης στη μείωση του σακχάρου του αίματος μειώνοντας την ποσότητα του σακχάρου που παράγεται στο ήπαρ και βοηθώντας την ινσουλίνη να ενεργήσει αποτελεσματικότερα.

Και οι δύο αυτές ομάδες φαρμάκων αποτελούν «από του στόματος αντιδιαβητικά».

Ποια είναι η χρήση του Vipdomet

Το Vipdomet χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα σε ενήλικες με διαβήτη τύπου 2. Ο διαβήτης τύπου 2 ονομάζεται επίσης μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης ή ΜΙΕΣΔ.

Το Vipdomet λαμβάνεται όταν το σάκχαρο του αίματός σας δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς με τη διαίτα, την άσκηση και άλλα από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα, όπως η μετφορμίνη μόνο ή η ινσουλίνη μόνο ή ο συνδυασμός μετφορμίνης και πιογλιταζόνης.

Αν παίρνετε ήδη αλογλιπτίνη και μετοφορμίνη ως μεμονωμένα δισκία, το Virdomet μπορεί να τα αντικαταστήσει με ένα δισκίο.

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να ακολουθείτε τις συμβουλές του γιατρού ή του νοσοκόμου σας αναφορικά με τη διαίτα και την άσκηση.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Virdomet

ΜΗΝ πάρετε το Virdomet:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην αλογλιπτίνη, στη μετοφορμίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- αν είχατε κάποια σοβαρή αλλεργική αντίδραση σε οποιοδήποτε παρόμοιο φάρμακο το οποίο λάβατε για τον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα σας. Συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης μπορεί να περιλαμβάνουν: εξάνθημα, ερυθρές περιοχές στο δέρμα σας (κνίδωση), οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και του λαιμού, που ενδεχομένως να προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση
- αν έχετε σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία
- αν έχετε μη ελεγχόμενο διαβήτη με, για παράδειγμα, σοβαρή υπεργλυκαιμία (υψηλή γλυκόζη αίματος), ναυτία, έμετο, διάρροια, γρήγορη απώλεια βάρους, γαλακτική οξέωση (βλ. «Κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης» παρακάτω) ή κετοξέωση. Η κετοξέωση είναι μια κατάσταση στην οποία ουσίες που ονομάζονται 'κετονικά σώματα' συσσωρεύονται στο αίμα και η οποία μπορεί να οδηγήσει σε διαβητικό προ-κόμα. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν στομαχικό πόνο, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, υπνηλία ή η αναπνοή σας αναπτύσσει μια ασυνήθιστη φρουτώδη οσμή.
- αν έχετε σοβαρή λοίμωξη ή σοβαρή αφυδάτωση (μεγάλη απώλεια ύδατος από τον οργανισμό)
- αν πάθατε πρόσφατα καρδιακή προσβολή ή αν παρουσιάζετε σοβαρά προβλήματα στο κυκλοφορικό σας σύστημα, συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας
- αν έχετε σοβαρές αναπνευστικές δυσκολίες
- αν έχετε ηπατοπάθεια
- αν καταναλώνετε υπερβολικές ποσότητες οινοπνεύματος (είτε καθημερινά είτε μόνο περιστασιακά αλλά σε μεγάλες ποσότητες)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Virdomet:

- αν έχετε διαβήτη τύπου 1 (ο οργανισμός σας δεν παράγει ινσουλίνη).
- αν παίρνετε το Virdomet με ινσουλίνη ή θειαζολιδινεδιόνη. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να μειώσει τη δόση της ινσουλίνης ή της θειαζολιδινεδιόνης όταν την παίρνετε σε συνδυασμό με το Virdomet προκειμένου να αποφευχθεί η υπερβολική μείωση του σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία).
- αν παίρνετε κάποιο άλλο φάρμακο για το διαβήτη που περιέχει κάποια «σουλφονουρία», δεν πρέπει να αρχίσετε να παίρνετε το Virdomet.
- αν είχατε αλλεργικές αντιδράσεις σε οποιεσδήποτε άλλες φαρμακευτικές αγωγές που λαμβάνετε για τον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα σας. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν γενικευμένη φαγούρα και αίσθηση θερμότητας, που επηρεάζουν ιδιαίτερα το τριχωτό της κεφαλής, το στόμα, το λαιμό, τις παλάμες και τις πατούσες (σύνδρομο Stevens-Johnson)
- αν έχετε ή είχατε κάποια νόσο του παγκρέατος

Κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης

Το Virdomet μπορεί να προκαλέσει μια πολύ σπάνια, αλλά πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, ειδικά εάν οι νεφροί σας δεν λειτουργούν σωστά. Ο κίνδυνος ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης είναι επίσης αυξημένος με μη ελεγχόμενο διαβήτη, σοβαρές λοιμώξεις, παρατεταμένη νηστεία ή πρόσληψη οινοπνευματωδών, αφυδάτωση (βλ. περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω), ηπατικά προβλήματα και οποιεσδήποτε ιατρικές καταστάσεις στις οποίες ένα μέρος του οργανισμού έχει μειωμένη παροχή οξυγόνου (όπως οξεία σοβαρή καρδιακή νόσος).

Εάν κάποιο από τα παραπάνω εφαρμόζεται στην περίπτωσή σας, απευθυνθείτε στον γιατρό σας για περαιτέρω οδηγίες.

Σταματήστε να παίρνετε το Vipdomet για σύντομο χρονικό διάστημα εάν έχετε μια κατάσταση που μπορεί να συσχετίζεται με αφυδάτωση (σημαντική απώλεια σωματικών υγρών) όπως σοβαρό έμετο, διάρροια, πυρετό, έκθεση σε θερμότητα ή εάν πίνετε λιγότερα υγρά από ό,τι συνήθως. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας για περαιτέρω οδηγίες.

Σταματήστε να παίρνετε το Vipdomet και επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως εάν παρουσιάσετε ορισμένα από τα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης, καθώς αυτή η κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε κώμα.

Στα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης περιλαμβάνονται:

- έμετος
- κοιλιαλγία (κοιλιακός πόνος)
- μυϊκές κράμπες
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας με σοβαρή κόπωση
- δυσκολία στην αναπνοή
- μειωμένη σωματική θερμοκρασία και καρδιακός παλμός

Η γαλακτική οξέωση είναι μια ιατρική επείγουσα κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται σε νοσοκομείο.

Εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Vipdomet κατά τη διάρκεια της επέμβασης και για κάποιο χρονικό διάστημα μετά από αυτήν. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε πρέπει να σταματήσετε και πότε να αρχίσετε ξανά τη θεραπεία σας με το Vipdomet.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Vipdomet, ο γιατρός σας θα ελέγχει τη νεφρική λειτουργία σας τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο ή συχνότερα εάν είστε ηλικιωμένος(η) ή/και εάν έχετε επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία.

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Vipdomet δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και Vipdomet

Εάν χρειάζεται να λάβετε ένεση σκιαγραφικού μέσου το οποίο περιέχει ιώδιο στην κυκλοφορία του αίματός σας, για παράδειγμα στα πλαίσια ακτινογραφίας ή σάρωσης, πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Vipdomet πριν και κατά τον χρόνο της ένεσης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε πρέπει να σταματήσετε και πότε να αρχίσετε ξανά τη θεραπεία σας με το Vipdomet.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Μπορεί να χρειάζεστε συχνότερο έλεγχο της γλυκόζης του αίματος και της νεφρικής λειτουργίας, ή ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δοσολογία του το Vipdomet . Είναι ιδιαιτέρως σημαντικό να αναφέρετε τα ακόλουθα:

- υδροκορτιζόνη και πρεδνιζολόνη (κορτικοστεροειδή) οι οποίες χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από φλεγμονή, όπως το άσθμα και η αρθρίτιδα
- σιμετιδίνη, η οποία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση στομαχικών προβλημάτων
- βρογχοδιασταλτικά (βήτα-2 αγωνιστές) τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του άσθματος
- φάρμακα τα οποία αυξάνουν την παραγωγή ούρων (διουρητικά)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου και της φλεγμονής (ΜΣΑΦ και αναστολείς COX-2, όπως ιβουπροφαίνη και σελεκοξίμπη)
- ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης (αναστολείς ACE και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II)
- φάρμακα που περιέχουν οινόπνευμα

Το Vipdomet με οινόπνευμα

Αποφεύγετε την υπερβολική πρόσληψη οινοπνευματωδών ενώ παίρνετε το Vipdomet καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (βλ. παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το Vipdomet εάν είστε έγκυος.

Το Vipdomet δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού, αφού η μετορμίνη περνάει στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Vipdomet δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανών. Η λήψη του Vipdomet σε συνδυασμό με φάρμακα όπως η πιογλιταζόνη ή η ινσουλίνη ενδέχεται να προκαλέσει πολύ χαμηλά επίπεδα σακχάρου αίματος (υπογλυκαιμία), που ενδεχομένως να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγήσετε και να χειριστείτε μηχανές.

3. Πώς να πάρετε το Vipdomet

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο ακριβώς Vipdomet χρειάζεται να πάρετε. Η ποσότητα του Vipdomet θα ποικίλλει ανάλογα με την πάθησή σας και με τις δόσεις της μετορμίνης μόνο, της μετορμίνης σε συνδυασμό με πιογλιταζόνη, της ινσουλίνης και/ή των μεμονωμένων δισκίων αλογλιπτίνης και μετορμίνης που λαμβάνετε αυτήν τη στιγμή.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα. Εάν έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει χαμηλότερη δόση, η οποία ενδέχεται να χρειάζεται να δίνεται σε χωριστά δισκία αλογλιπτίνης και μετορμίνης.

Καταπίνετε το(τα) δισκίο(α) σας ολόκληρο(α) με νερό. Πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο με τροφή ώστε να μειώνεται η πιθανότητα στομαχικής διαταραχής.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Vipdomet από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία απ' ό,τι πρέπει ή εάν κάποιος άλλος ή κάποιο παιδί πάρει το φάρμακό σας, επικοινωνήστε με το πλησιέστερο τμήμα επείγοντων περιστατικών ή πηγαίστε απευθείας εκεί. Πάρτε μαζί σας αυτό το φυλλάδιο ή μερικά δισκία ώστε ο γιατρός σας να γνωρίζει ακριβώς τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Vipdomet

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Vipdomet

Μη διακόψετε τη λήψη του Vipdomet χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας. Τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας μπορεί να αυξηθούν εάν διακόψετε τη λήψη του Vipdomet.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ να παίρνετε το Virdomet και επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα συμπτώματα των ακόλουθων **σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών**:

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν λιγότερα από 1 στα 10.000 άτομα):

- **Γαλακτική οξέωση** (συσσώρευση γαλακτικού οξέος στο αίμα) είναι μια πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να οδηγήσει σε κώμα. Για τα συμπτώματα βλ. παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις».

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- **Αλλεργική αντίδραση**. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: εξάνθημα, κνίδωση, προβλήματα στην κατάποση ή την αναπνοή, πρήξιμο των χειλιών, του προσώπου, του λαιμού ή της γλώσσας και αίσθημα λιποθυμίας.
- **Σοβαρή αλλεργική αντίδραση**: δερματικές βλάβες ή κηλίδες στο δέρμα σας που μπορεί να εξελιχθούν σε πληγή περιβαλλόμενη από ωχρούς ή κόκκινους δακτυλίους, φουσκάλες και/ή ξεφλούδισμα του δέρματος, πιθανώς με συμπτώματα όπως φαγούρα, πυρετό, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας, αρθρώσεις που πονάνε, προβλήματα όρασης, κάψιμο, πόνο ή φαγούρα στα μάτια και πληγές στο στόμα (σύνδρομο Stevens-Johnson και πολύμορφο ερύθημα).
- **Σοβαρός και επίμονος πόνος** στην κοιλιά (στην περιοχή του στομάχου), ο οποίος μπορεί να φτάνει μέχρι πίσω στην πλάτη σας, όπως επίσης ναυτία και έμετος, που θα μπορούσε να αποτελεί σημείο φλεγμονής στο πάγκρεας (παγκρεατίτιδα).

Πρέπει επίσης να **συζητήσετε με τον γιατρό σας** εάν εμφανίσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Στομαχόπονος
- Διάρροια
- Απώλεια όρεξης
- Ναυτία
- Αδιαθεσία.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- **Συμπτώματα χαμηλού σακχάρου στο αίμα** (υπογλυκαιμία) μπορεί να εμφανιστούν όταν το Virdomet λαμβάνεται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σουλφονουλουρίες (π.χ. γλιπιζίδη, τολβουταμίδη, γλιβενκλαμίδη). **Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν**: τρόμο, εφίδρωση, άγχος, θολή όραση, μούδιασμα των χειλιών, ωχρότητα του δέρματος, μεταβολές της διάθεσης ή αίσθημα σύγχυσης. Το σάκχαρο στο αίμα σας μπορεί να πέσει κάτω από το κανονικό επίπεδο, αλλά μπορεί να αυξηθεί ξανά με τη λήψη ζάχαρης. Συνιστάται να έχετε μαζί σας μικρή ποσότητα ζάχαρης, γλυκά, μπισκότα ή φρουτοχυμό με ζάχαρη.
- Συμπτώματα κρυολογήματος, όπως πονόλαιμος, ρινική συμφόρηση, αίσθημα κόπωσης, πυρετός, ρίγη, ξηρός βήχας
- Εξάνθημα
- Φαγούρα στο δέρμα, με ή χωρίς κνίδωση
- Πονοκέφαλος
- Δυσπεψία, καούρα
- Έμετος ή/και διάρροια

Πολύ σπάνιες

- Μειωμένα επίπεδα βιταμίνης B12 ή αναιμία - τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κόπωση, λήθαργο, αίσθημα λιποθυμίας, λαχάνιασμα

- Ηπατικά προβλήματα (ηπατίτιδα).

Μη γνωστές

Ηπατικά προβλήματα, όπως ναυτία ή έμετος, στομαχόπονος, ασυνήθιστη ή ανεξήγητη κόπωση, απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα ή κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού τμήματος των οφθαλμών.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Vipdomet

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη συσκευασία τύπου blister μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Vipdomet

- Οι **δραστικές ουσίες** είναι η αλογλιπτίνη και η υδροχλωρική μετφορμίνη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 12,5 mg/850 mg περιέχει βενζοϊκή αλογλιπτίνη που ισοδυναμεί με 12,5 mg αλογλιπτίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 12,5 mg/1.000 mg περιέχει βενζοϊκή αλογλιπτίνη που ισοδυναμεί με 12,5 mg αλογλιπτίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.
- Τα **άλλα συστατικά** είναι μαννιτόλη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποβιδόνη, κροσποβιδόνη, στεατικό μαγνήσιο, υπρομελλόζη, τάλκης, διοξείδιο του τιτανίου (E171) και κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Vipdomet και περιεχόμενο της συσκευασίας

- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Vipdomet 12,5 mg/850 mg (δισκία) είναι υποκίτρινα, επιμήκη (με μήκος 21,0 mm επί πλάτος 10,1 mm περίπου), αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με την ένδειξη «12.5/850» χαραγμένη στη μία πλευρά και την ένδειξη «322M» στην άλλη.
- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg (δισκία) είναι ελαφρώς κίτρινα, επιμήκη (με μήκος 22,3 mm επί πλάτος 10,7 mm περίπου), αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με την ένδειξη «12.5/1000» χαραγμένη στη μία πλευρά και την ένδειξη «322M» στην άλλη.

Το Vipdomet διατίθεται σε συσκευασίες κυψέλης (blister) που περιέχουν 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 196 (2 x 98 πολλαπλή συσκευασία) ή 200 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Δανία

Παραγωγός

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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

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

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

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

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

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

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

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

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

Norge
Takeda 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 6387800
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

Takeda Oy
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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.