

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vipdomet 12,5 mg/850 mg potahované tablety  
Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Vipdomet 12,5 mg/850 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje alogliptinum 12,5 mg ekvivalentní alogliptini benzoas a metformini hydrochloridum 850 mg.

### Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje alogliptinum 12,5 mg alogliptini benzoas ekvivalentní a metformini hydrochloridum 1 000 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

### Vipdomet 12,5 mg/850 mg potahované tablety

Světle žluté, podlouhlé (délka cca 21,0 mm, šířka cca 10,1 mm), bikonvexní, potahované tablety s nápisem „12.5/850“ vyraženým na jedné a „322M“ na druhé straně.

### Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg potahované tablety

Bledě žluté, podlouhlé (délka cca 22,3 mm, šířka cca 10,7 mm), bikonvexní, potahované tablety s nápisem „12.5/1000“ vyraženým na jedné a „322M“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Vipdomet je indikován k léčbě dospělých pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu ve věku od 18 let:

- jako přídatná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykemie u dospělých pacientů, kterým jejich maximální tolerovaná dávka samotného metforminu neposkytuje dostatečnou kontrolu, nebo kteří jsou již léčeni kombinací alogliptinu a metforminu.
- v kombinaci s pioglitazonem (tj. trojitá kombinovaná léčba) jako přídatná léčba k dietě a fyzické aktivitě u dospělých, kterým maximální tolerovaná dávka metforminu a pioglitazonu neposkytuje dostatečnou kontrolu.
- v kombinaci s inzulínem (tj. trojitá kombinovaná léčba) jako přídatná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykemie u pacientů, u nichž samotný metformin a inzulín při stabilní dávce neposkytují odpovídající kontrolu glykemie.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Přípravek Vipdomet je dostupný ve formě potahovaných tablet o síle 12,5 mg/850 mg a 12,5 mg/1 000 mg pro různé režimy dávkování.

Dospělí (věk  $\geq 18$  let) s normální funkcí ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR)  $\geq 90$  ml/min)  
Dávkování je potřeba nastavit individuálně na základě stávajícího režimu léčby pacienta.

*U pacientů s nedostatečnou kontrolou při maximální tolerované dávce samotného metformin-hydrochloridu* je doporučená dávka jedna tableta 12,5 mg/850 mg nebo 12,5 mg/1 000 mg dvakrát denně, což odpovídá 25 mg alogliptinu a 1 700 mg, resp. 2 000 mg metformin-hydrochloridu denně podle toho, jakou dávku metformin-hydrochloridu pacient již užívá.

*U pacientů s nedostatečnou kontrolou při duální terapii s maximální tolerovanou dávkou metforminu a pioglitazonu* musí dávka pioglitazonu zůstat zachována a Vipdomet se podává souběžně. Alogliptin je třeba dávkovat 2x denně 12,5 mg (celková denní dávka 25 mg) a metformin-hydrochlorid musí být podáván v obdobné dávce, jako byla užívána (buď 850 mg, nebo 1 000 mg 2x denně).

Opatrně je třeba postupovat, je-li alogliptin užíván v kombinaci s metforminem a thiazolidindionem, neboť u této trojkombinované léčby bylo zaznamenáno zvýšené riziko hypoglykemie (viz bod 4.4). V případě hypoglykemie lze zvážit snížení dávky thiazolidindionu nebo metforminu.

*U pacientů, kteří přecházejí z jednosložkových tablet alogliptinu a metforminu* (jako duální léčba nebo součást trojitě léčby s inzulínem), musí být dávkování alogliptinu a metforminu takové, aby celková denní dávka zůstala zachována. Jednotlivou dávku alogliptinu je potřeba rozdělit, protože lék bude užíván 2x denně, přičemž dávkování metforminu zůstává nezměněno.

*U pacientů s nedostatečnou kontrolou při duální kombinované léčbě s inzulínem a maximální tolerovanou dávkou metforminu* musí dávka přípravku Vipdomet poskytnout alogliptin v dávkování 12,5 mg 2x denně (celková denní dávka 25 mg) a obdobnou dávku metforminu, jako byla užívána.

Ke snížení rizika hypoglykemie je možné zvážit snížení dávky inzulínu.

#### *Maximální denní dávka*

Maximální doporučená denní dávka 25 mg alogliptinu nemá být překročena.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti (věk $\geq 65$ let)*

Není potřeba žádná úprava dávky s ohledem na věk. Pacientům v pokročilém věku by však kvůli možné zhoršené funkci ledvin v této věkové skupině měla být podávána konzervativní dávka alogliptinu.

##### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby léčivými přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců.

Maximální denní dávka metforminu má být rozdělena nejlépe do 2-3 denních dávek. Před zvážením léčby Vipdomet u pacientů s GFR  $< 60$  ml/min mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4).

Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku [název přípravku], je třeba použít jednotlivé složky namísto fixní kombinace dávky.

GFR ml/min	Metformin	Alogliptin*
60–89	Maximální denní dávka je 3 000 mg. V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.	Žádná úprava dávky Maximální denní dávka je 25 mg
45–59	Maximální denní dávka je 2 000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	Maximální denní dávka je 12,5 mg
30–44	Maximální denní dávka je 1 000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	Maximální denní dávka je 12,5 mg
< 30	Metformin je kontraindikován.	Maximální denní dávka je 6,25 mg

\* Úprava dávky alogliptinu vychází z farmakokinetické studie, která hodnotila funkci ledvin na základě clearance kreatininu (CrCl) odhadnuté podle rovnice Cockcrofta a Gaulta.

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Vipdomet nesmí být používán u pacientů s poruchou jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Vipdomet u dětí a dospívajících ve věku < 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Vipdomet se užívá 2x denně z důvodu farmakokinetiky metforminu. Přípravek se užívá s jídlem ke snížení možných nežádoucích účinků na zažívací trakt spojených s metforminem. Tableta se polyká celá a zapije se vodou.

V případě opomenutí dávky by si měl pacient tuto dávku vzít hned, jak si vzpomene. Dvojitá dávka se nemá užít najednou. V takovém případě se opomenutá dávka vynechá.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo závažná hypersenzitivita v anamnéze, včetně anafylaktické reakce, anafylaktického šoku nebo angioedému, na některý z inhibitorů dipeptidyl-peptidázy-4 (DPP-4) (viz body 4.4 a 4.8)
- Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)
- Diabetické prekóma
- Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min)
- Akutní stavy s potenciálem narušení funkce ledvin, jako např.:
  - dehydratace
  - těžká infekce
  - šok
- Akutní nebo chronické onemocnění, které může způsobovat tkáňovou hypoxii (viz bod 4.4), jako např.:
  - srdeční nebo respirační selhání
  - nedávný infarkt myokardu
  - šok

- Porucha funkce jater (viz bod 4.4)
- Akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus (viz body 4.4 a 4.5)

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Všeobecné

Vipdomet není určen pro pacienty s onemocněním diabetes mellitus 1. typu. Vipdomet není náhradou za inzulin u pacientů, jejichž stav vyžaduje podávání inzulínu.

##### Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiopulmonálním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být Vipdomet dočasně vysazen a doporučuje se kontakt se zdravotnickým odborníkem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)), má být u pacientů léčených Vipdomet zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómou. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání Vipdomet a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve (< 7,35), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

##### Podávání jódových kontrastních látek

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Vipdomet má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.5.

##### Renální funkce

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech, viz bod 4.2. Metformin je kontraindikován u pacientů s GFR < 30 ml/min a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci, viz bod 4.3.

U starších pacientů je snížení funkce ledvin časté a asymptomatické. Zvláštní opatrnosti je potřeba dbát v situacích, kdy existuje riziko zhoršení renálních funkcí, například při zahajování antihypertenzní nebo diuretické léčby, nebo při zahajování léčby nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID).

##### Operace

Vzhledem k tomu, že přípravek Vipdomet obsahuje metformin, je nutno jeho podávání přerušit v době operace s celkovou, spinální nebo epidurální anestézií. Léčba může být znovu zahájena nejdříve

48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

### Jaterní nedostatečnost

Alogliptin nebyl zkoumán u pacientů trpících těžkou nedostatečností jater (skóre podle Childa a Puga > 9), a proto se nedoporučuje takovým pacientům podávat (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

### Použití s jinými antihyperglykemickými léčivými přípravky a hypoglykemie

O inzulínu je známo, že způsobuje hypoglykémii. Proto, je-li inzulín užíván v kombinaci s přípravkem Vipdomet, lze uvažovat o nižší dávce inzulínu za účelem snížení rizika hypoglykemie (viz bod 4.2).

Vzhledem ke zvýšenému riziku hypoglykemie při užívání v kombinaci s pioglitazonem je vhodné ke snížení rizika hypoglykemie zvážit podávání nižší dávky pioglitazonu, pokud je tento léčivý přípravek podáván v kombinaci s přípravkem Vipdomet (viz bod 4.2).

### Nehodnocené kombinace

Vipdomet nemá být používán v kombinaci s deriváty sulfonylurey, protože bezpečnost a účinnost této kombinace nebyly plně stanoveny.

### Změna klinického stavu pacientů s dříve kontrolovaným onemocněním diabetes mellitus 2. typu

Protože Vipdomet obsahuje metformin, každý pacient, který byl v předchozí době dobře kontrolován přípravkem Vipdomet a u kterého se vyskytnou laboratorní abnormality nebo klinicky manifestovaná onemocnění (zejména onemocnění nejasná a špatně vysvětlitelná), by měl být neprodleně vyšetřen na možný výskyt ketoacidózy nebo laktoacidózy. Vyšetření musí zahrnovat hladiny ketonů a iontů v séru, hladinu glukózy v krvi a v případě potřeby pH krve a hladiny laktátu, pyruvátu a metforminu v krvi. Pokud se vyskytne některá z forem acidózy, je potřeba ihned Vipdomet vysadit a zahájit odpovídající nápravná opatření.

### Hypersenzitivní reakce

Byly pozorovány hypersenzitivní reakce na inhibitory DPP-4, včetně anafylaktických reakcí, angioedému a exfoliativních poruch kůže včetně Stevensův-Johnsonova syndromu a erythema multiforme, a byly spontánně hlášeny pro alogliptin po uvedení na trh. V klinických studiích zabývajících se alogliptinem byly anafylaktické reakce hlášeny s nízkou četností výskytu.

### Akutní pankreatitida

Použití inhibitorů DPP-4 bylo spojeno s rizikem rozvinutí akutní pankreatitidy. V souhrnné analýze údajů z 13 studií je celkový poměr hlášení pankreatitidy u pacientů léčených 25 mg alogliptinu, 12,5 mg alogliptinu, aktivní kontrolou nebo placebem 2, 1, 1 a 0 příhod v uvedeném pořadí na 1 000 pacientoroků. V kardiovaskulární studii byl výskyt pankreatitidy při léčbě alogliptinem 3 příhody a u placebo 2 příhody na 1000 pacientoroků. Po uvedení na trh byly spontánně hlášeny nežádoucí účinky s výskytem akutní pankreatitidy. Pacienti musí být informováni o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy: přetrvávající, silná abdominální bolest, která může vyzařovat do zad. V případě podezření na pankreatitidu, musí být podávání přípravku Vipdomet přerušeno; pokud je potvrzena akutní pankreatitida, podávání přípravku Vipdomet nesmí být obnoveno. Opatrně je třeba postupovat u pacientů, kteří v minulosti prodělali pankreatitidu.

### Poruchy funkce jater

Po registraci léčivého přípravku bylo nahlášeno několik případů poruchy funkce jater včetně jaterního selhání. Nebyla však zjištěna příčinná souvislost s užíváním léčivého přípravku. Přesto by pacienti měli být pečlivě sledováni kvůli možným abnormálním hodnotám jaterních testů. Pokud se u pacienta projeví příznaky naznačující poškození jater, je třeba ihned ověřit hodnoty jaterních funkcí. Zjistí-li se

nějaká abnormální hodnota, kterou není možné vysvětlit jiným způsobem, je třeba zvážit případné přerušení léčby alogliptinem.

### Bulózní pemfigoid

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů, kteří užívali inhibitory DPP-4 včetně alogliptinu, hlášeny případy bulózního pemfigoidu. Při podezření na bulózní pemfigoid je třeba alogliptin vysadit.

### Nedostatek vitamínu B12

Metformin může snižovat sérové hladiny vitamínu B12. Riziko nízké hladiny vitamínu B12 se zvyšuje se zvyšováním dávky metforminu, dobou trvání léčby a/nebo u pacientů s rizikovými faktory, o nichž je známo, že způsobují nedostatek vitamínu B12. V případě podezření na nedostatek vitamínu B12 (např. anémie nebo neuropatie) je třeba sledovat sérové hladiny vitamínu B12. U pacientů s rizikovými faktory nedostatku vitamínu B12 může být nutné pravidelné sledování hladiny vitamínu B12. Léčba metforminem má pokračovat tak dlouho, dokud je tolerována a není kontraindikována, vhodná nápravná léčba nedostatku vitamínu B12 má být poskytována v souladu se současnými klinickými doporučeními.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Současné podávání 100 mg alogliptinu jednou denně a 1 000 mg metformin-hydrochloridu 2x denně po dobu 6 dnů zdravým subjektům nemělo žádný klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku alogliptinu nebo metforminu.

Specifické studie farmakokinetických lékových interakcí nebyly pro Vipdomet provedeny. Následující část popisuje interakce pozorované pro jednotlivé složky přípravku Vipdomet (alogliptin/metformin), jak byly uvedeny v příslušných souhrnech údajů o přípravku.

### Interakce s metforminem

#### *Souběžné použití se nedoporučuje*

##### *Alkohol*

Intoxikace alkoholem je spojena se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případech hladovění nebo při malnutrici nebo poruše funkce jater.

##### *Jódové kontrastní látky*

Vipdomet musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.4.

##### *Kationtové léčivé přípravky*

Kationtové látky, které jsou vylučovány renální tubulární sekrecí (např. cimetidin), mohou interagovat s metforminem kompeticí ve společných renálních tubulárních transportních systémech. Studie provedená na sedmi normálních zdravých dobrovolnících prokázala, že cimetidin (400 mg dvakrát denně) zvýšil systémovou expozici metforminu (oblast pod křivkou, AUC) o 50 % a  $C_{max}$  o 81 %. Proto je potřeba při souběžném podávání kationtových léčivých přípravků vylučovaných renální tubulární sekrecí zvážit pečlivé monitorování glykemie, úpravu doporučeného dávkování a změny v léčbě diabetu.

##### *Kombinace vyžadující opatrnost*

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), antagonistů receptoru pro angiotenzin II a diuretik, zvláště kličkových. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

#### *Léčivé přípravky s vnitřní hyperglykemickou aktivitou*

Glukokortikoidy (podávané systémově a lokálně), beta-2-agonisté a diuretika (viz také bod 4.4) mají vnitřní hyperglykemickou aktivitu. Pacienti musí být informováni a je potřeba častěji provádět monitorování hladiny glukózy v krvi, zejména na začátku léčby těmito léčivými přípravky. Je-li to nutné, je potřeba během léčby jinými léčivými přípravky a po jejím ukončení upravit dávku přípravku Vipdomet.

#### *Inhibitory ACE*

Inhibitory ACE mohou snižovat hladinu glukózy v krvi. Je-li to nutné, je potřeba během léčby jinými léčivými přípravky a po jejím ukončení upravit dávku přípravku Vipdomet.

#### Vliv jiných léčivých přípravků na alogliptin

Alogliptin je primárně vylučován nezměněný v moči a metabolismus enzymatickým systémem cytochromu (CYP) P450 je zanedbatelný (viz bod 5.2). Interakce s inhibitory CYP se tedy nepředpokládají a nebyly pozorovány.

Výsledky klinických interakčních studií také ukázaly, že neexistují žádné klinicky relevantní vlivy gemfibrozilu (inhibitor CYP2C8/9), flukonazolu (inhibitor CYP2C9), ketokonazolu (inhibitor CYP3A4), cyklosporinu (inhibitor p-glykoproteinu), voglibózy (inhibitor alfa-glukosidázy), digoxinu, metforminu, cimetidinu, pioglitazonu nebo atorvastatinu na farmakokinetiku alogliptinu.

#### Vliv alogliptinu na jiné léčivé přípravky

Studie *in vitro* naznačují, že alogliptin v hladinách dosahovaných s doporučenou dávkou 25 mg alogliptinu neinhibuje ani neindukuje izoformy CYP 450 (viz bod 5.2). Interakce se substráty izoformou CYP 450 se tedy nepředpokládají a nebyly prokázány. V rámci studií *in vitro* bylo zjištěno, že alogliptin není ani substrát, ani inhibitor klíčových transportérů spojených s farmakokinetikou léčivé látky v ledvinách: organického aniontového transportéru-1, organického aniontového transportéru-3 ani organického kationtového transportéru-2 (OCT2). Kromě toho klinické údaje nenaznačují interakci s inhibitory nebo substráty p-glykoproteinu.

V klinických studiích nebyl zjištěn relevantní vliv alogliptinu na farmakokinetiku kofeinu, (R)-warfarinu, pioglitazonu, glyburidu, tolbutamidu, (S)-warfarinu, dextromethorfanu, atorvastatinu, midazolamu, jednoho perorálního kontraceptiva (norethisteron a ethinylestradiol), digoxinu, fexofenadinu, metforminu nebo cimetidinu, což poskytuje tedy důkaz *in vivo* o nízkém sklonu ke vzniku interakcí se substráty CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glykoproteinu a OCT2.

U zdravých subjektů neměl alogliptin žádný vliv na protrombinový čas nebo mezinárodní normalizovaný poměr (INR) při souběžném podávání s warfarinem.

#### Kombinace alogliptinu s jinými antidiabetickými léčivými přípravky

Výsledky studií prováděných s metforminem, pioglitazonem (thiazolidindion), voglibózou (inhibitor alfa-glukosidázy) a glyburidem (derivát sulfonylurey) neprokázaly žádné klinicky relevantní farmakokinetické interakce.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Vipdomet těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na březích potkanek kombinovanou léčbou alogliptinem a metforminem prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3) při přibližně 5 – 20násobku (pro metformin, resp. alogliptin) expozice dosahované u člověka při doporučené dávce.

Přípravek Vipdomet se nesmí používat v těhotenství.

#### Rizika spojená s alogliptinem

Údaje o podávání alogliptinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

#### Rizika spojená s metforminem

Omezené množství dat o používání metforminu u těhotných žen nenaznačují zvýšené riziko vrozených anomálií. Studie reprodukční toxicity na zvířatech při klinicky relevantních dávkách nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

#### Kojení

Nebyly prováděny žádné studie na laktujících samicích zvířat s kombinací léčivých látek přípravku Vipdomet. Studie provedené s jednotlivými léčivými látkami prokázaly vylučování alogliptinu i metforminu do mléka laktujících potkanů. Není známo, zda se alogliptin vylučuje do lidského mléka. Metformin je vylučován do lidského mateřského mléka v malých množstvích. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/ukončit podávání přípravku Vipdomet.

#### Fertilita

Vliv přípravku Vipdomet na lidskou fertilitu nebyl studován. Ve studiích provedených na zvířatech s alogliptinem nebo metforminem nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Vipdomet nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je však třeba upozornit na riziko vzniku hypoglykemie, zejména je-li Vipdomet užíván v kombinaci s inzulínem nebo pioglitazonem.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Akutní pankreatitida je závažným nežádoucím účinkem a je připisována alogliptinové složce přípravku Vipdomet (viz bod 4.4). Hypersenzitivní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, anafylaktických reakcí a angioedému jsou závažnými nežádoucími účinky a jsou připisovány alogliptinové složce přípravku Vipdomet (viz bod 4.4). Laktátová acidóza je závažným nežádoucím účinkem, který se může vyskytovat velmi vzácně ( $< 1/10\ 000$ ), a je připisován metforminové složce přípravku Vipdomet (viz bod 4.4). Další nežádoucí účinky, jako jsou infekce horních cest dýchacích, zánět nosohltanu, bolest hlavy, gastroenteritida, bolest břicha, průjem, zvracení, gastritida, gastroezofageální refluxní nemoc, pruritus, vyrážka, hypoglykemie, se mohou vyskytovat často ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) (viz bod 4.4) a jsou připisovány přípravku Vipdomet.

Klinické studie provedené k doložení účinnosti a bezpečnosti přípravku Vipdomet zahrnovaly souběžné podávání alogliptinu a metforminu jako jednosložkových tablet. Nicméně výsledky studií bioekvivalence prokázaly, že potahované tablety Vipdomet jsou bioekvivalentní odpovídajícím dávkám alogliptinu a metforminu podávaným souběžně ve formě jednosložkových tablet.

Poskytované informace jsou založeny na údajích získaných od celkem 7 150 pacientů s diabetem mellitus 2. typu, včetně 4 201 pacientů léčených alogliptinem a metforminem, kteří byli zahrnuti do 7 studií fáze 3 (dvojitě slepé, placebem nebo aktivně kontrolované klinické studie). Tyto studie hodnotily účinky alogliptinu a metforminu podávaných souběžně na kontrolu glykemie a jejich



bezpečnost jako zahajovací kombinovaná léčba, jako duální léčba u pacientů původně léčených samotným metforminem a jako přídatná léčba k thiazolidindionu nebo inzulínu.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 1: Nežádoucích účinků**

Třída orgánových systémů Nežádoucí účinek	Četnost nežádoucích účinků		
	Alogliptin	Metformin	Vipdomet
<b>Infekce a infestace</b>			
infekce horních cest dýchacích	časté		časté
zánět nosohltanu	časté		časté
<b>Poruchy imunitního systému</b>			
přecitlivělost*	není známo		
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>			
laktátová acidóza*		velmi vzácné	
snížení hladiny/nedostatek vitamínu B12*		časté	
hypoglykemie*	časté		časté
<b>Poruchy nervového systému</b>			
bolest hlavy	časté		časté
kovová chuť		časté	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>			
gastroenteritida			časté
bolest břicha*	časté	velmi časté	časté
průjem*	časté	velmi časté	časté
zvracení*		velmi časté	časté
gastritida			časté
gastroezofageální refluxní nemoc	časté		časté
nechutenství		velmi časté	
nevolnost		velmi časté	
akutní zánět slinivky břišní*	není známo		
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			
hepatitida		velmi vzácné	
anomálie funkčního testu jater*		velmi vzácné	
porucha funkce jater včetně jaterního selhání*	není známo		
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>			
pruritus	časté	velmi vzácné	časté
vyrážka	časté		časté
erytém		velmi vzácné	
exfoliativní kožní poruchy, např. Stevensův-Johnsonův syndrom*	není známo		
erythema multiforme*	není známo		
angioedém*	není známo		
kopřivka	není známo	velmi vzácné	
bulózní pemfigoid*			není známo
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			
intersticiální nefritida			není známo

\* další informace naleznete v bodě 4.4

## Popis vybraných nežádoucích účinků

Laktoacidóza: 0,03 případů/1 000 pacientoroků (viz bod 4.4).

Gastrointestinální příznaky se vyskytují nejčastěji při zahájení léčby a ve většině případů spontánně vymizí. Tomu lze předejít užíváním metforminu ve 2 denních dávkách během jídla nebo po jídle.

Byly hlášeny izolované případy hepatitidy nebo odchylky v testech jaterních funkcí, které vyústily ve vysazení metforminu.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se předávkování přípravkem Vipdomet.

### Alogliptin

Nejvyšší dávky alogliptinu podávané v rámci klinických studií byly jednotlivé dávky 800 mg zdravým subjektům a dávka 400 mg podávaná jednou denně po dobu 14 dnů pacientům s diabetem mellitus 2. typu (ekvivalentní 32násobku, resp. 16násobku doporučené celkové denní dávky 25 mg alogliptinu).

### Metformin

Výrazné předávkování metforminem nebo průvodní rizika mohou vyvolat laktoacidózu. Laktoacidóza je stav mimořádně ohrožující zdraví a musí být léčen v nemocnici.

### Zvládání předávkování

V případě předávkování je potřeba provést příslušná podpůrná opatření podle klinického stavu pacienta.

Provedením hemodialýzy se odstraní minimální množství alogliptinu (během 3hodinové hemodialýzy bylo odstraněno přibližně 7 % látky). Hemodialýza má tedy při předávkování pro eliminaci alogliptinu malý klinický přínos. Zda alogliptin odstraní peritoneální dialýza, není známo.

Hemodialýza je nejúčinnější metodou eliminace laktátu a metforminu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu; kombinace perorálních antidiabetických léčivých přípravků.

ATC kód: A10BD13.

## Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Vipdomet obsahuje dva antihyperglykemické léčivé přípravky se vzájemně se doplňujícím a odlišným mechanismem účinku na zlepšení kontroly glykemie u pacientů s diabetem mellitus 2. typu: alogliptin, inhibitor dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4), a metformin ze skupiny biguanidů.

### Alogliptin

Alogliptin je silný a vysoce selektivní inhibitor DPP-4. Má více než 10 000krát vyšší selektivitu k DPP-4 než k jiným příbuzným enzymům včetně DPP-8 a DPP-9. DPP-4 je hlavní enzym, který se podílí na rychlé degradaci inkretinových hormonů – peptidu-1 podobného glukagonu (GLP-1) a glukózo-dependentního inzulinotropního polypeptidu (GIP). Tyto hormony se uvolňují ve střevě a jejich hladina se zvyšuje jako odpověď na příjem potravy. Oba zvyšují biosyntézu inzulínu a jeho vylučování v beta buňkách slinivky břišní, hormon GLP-1 navíc ještě inhibuje vylučování glukagonu a tvorbu glukózy v játrech. Prostřednictvím glukózo-dependentního mechanismu tak alogliptin zlepšuje kontrolu glykemie. Zároveň podporuje uvolňování inzulínu a potlačuje hladinu glukagonu, je-li hladina glukózy zvýšená.

### Metformin

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky, který snižuje bazální i postprandiální hladinu glukózy v plazmě. Nestimuluje sekreci inzulínu a nezpůsobuje tedy rozvinutí hypoglykemie.

Metformin zřejmě účinkuje 3 mechanismy:

- snížením produkce glukózy v játrech potlačením glukoneogeneze a glykogenolýzy.
- ve svalech, mírným zvýšením inzulínové senzitivity, zlepšením periferní absorpce a využitím glukózy.
- zpožďuje absorpci glukózy ve střevě.

Metformin stimuluje syntézu intracelulárního glykogenu účinkem na syntázu glykogenu. Taktéž zvyšuje transportní kapacitu specifických typů membránových glukózových transportérů (GLUT-1 a GLUT- 4).

U lidí má metformin – nezávisle na jeho účincích na glykemii – příznivé účinky na metabolismus lipidů. Tato skutečnost byla prokázána při terapeutických dávkách v rámci kontrolovaných, střednědobých nebo dlouhodobých klinických studií. Metformin snižuje hladinu celkového cholesterolu, LDL cholesterolu i triglyceridů.

### Klinická účinnost

Klinické studie provedené na doložení účinnosti přípravku Vipdomet zahrnovaly souběžné podávání alogliptinu a metforminu jako jednosložkových tablet. Nicméně výsledky studií bioekvivalence prokázaly, že potahované tablety Vipdomet jsou bioekvivalentní příslušným dávkám alogliptinu a metforminu podávaným souběžně ve formě jednosložkových tablet.

Bylo studováno souběžné podávání alogliptinu a metforminu v duální terapii u pacientů původně léčených samotným metforminem a jako přídatná léčba k thiazolidindionu nebo inzulínu.

Podávání 25 mg alogliptinu pacientům s diabetes mellitus 2. typu přineslo maximální inhibici DPP-4 do 1 až 2 hodin a překročilo 93 % jak po podání jednorázové dávky 25 mg, tak i po dávkování jednou denně po dobu 14 dnů. Po podávání dávky po dobu 14 dnů zůstala inhibice DPP-4 nad 81 % po dobu 24 hodin. Když byly koncentrace glukózy 4 hodiny po jídle průměrovány přes snídani, oběd a večeři, vedlo 14 dnů léčby 25 mg alogliptinu k průměrné redukci korigované placebem oproti výchozímu stavu -35,2 mg/dl.

Jak samotná dávka 25 mg alogliptinu, tak i kombinace s 30 mg pioglitazonu prokázaly výrazný pokles hladiny postprandiální glukózy a postprandiálního glukagonu, zatímco hladiny postprandiálního aktivního GLP-1 v týdnu 16 v porovnání s placebem výrazně vzrostly ( $p < 0,05$ ). Navíc 25 mg alogliptinu v monoterapii i v kombinaci s 30 mg pioglitazonu přineslo v porovnání s placebem statisticky významné ( $p < 0,001$ ) snížení celkové hladiny triglyceridů v týdnu 16 při měření formou postprandiální inkrementální změny  $AUC_{(0-8)}$  oproti výchozímu stavu.

Celkem 7 151 pacientů s diabetes mellitus 2. typu, včetně 4 202 pacientů léčených alogliptinem a metforminem, bylo zahrnuto do 7 studií fáze 3 (dvojitě slepé, placebem nebo aktivně kontrolované klinické studie) prováděných za účelem vyhodnocení účinků souběžného podávání alogliptinu a metforminu ke kontrole glykemie a jejich bezpečnosti. Tyto studie zahrnovaly 696 pacientů léčených alogliptinem/metforminem ve věku  $\geq 65$  let.

Úhrnně léčba doporučenou celkovou denní dávkou 25 mg alogliptinu v kombinaci s metforminem zlepšila kontrolu glykemie. Tato skutečnost byla zjištěna klinicky relevantním a statisticky významným snížením hodnot glykovaného hemoglobinu (HbA1c) a glukózy v plazmě nalačno v porovnání výchozího stavu a výsledného parametru studie. Snížení hodnoty HbA1c bylo obdobné napříč různými podskupinami, včetně ledvinové nedostatečnosti, věku, pohlaví a indexu tělesné hmotnosti. Naopak rozdíly mezi rasami (např. bílá a jiná než bílá rasa) byly pouze malé. Klinicky významné snížení hodnoty HbA1c v porovnání s kontrolní skupinou bylo pozorováno také bez ohledu na původní výchozí léčbu. Vyšší výchozí hodnota HbA1c byla spojena s výraznějším snížením hodnoty HbA1c. Účinky alogliptinu na tělesnou hmotnost a hladinu lipidů byly celkově neutrální.

#### Alogliptin jako přídavná kombinovaná léčba k metforminu

Přidání 25 mg alogliptinu jednou denně k terapii metformin-hydrochloridem (průměrná dávka = 1 847 mg) vedlo ke statisticky významnému zlepšení oproti výchozímu stavu u hodnoty HbA1c a glukózy v plazmě nalačno v týdnu 26 v porovnání s přidáním placeba (tabulka 2). V porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (18,3 %), dosáhlo výrazně více pacientů léčených 25 mg alogliptinu (44,4 %) cílové hodnoty HbA1c  $\leq 7,0$  % v týdnu 26 ( $p < 0,001$ ).

Přidání 25 mg alogliptinu jednou denně k léčbě metforminhydrochloridem (průměrná dávka = 1835 mg) vedlo ke zlepšení hodnoty HbA1c v 52. a 104. týdnu oproti výchozímu stavu. Pokles hladiny HbA1c v 52. týdnu způsobený kombinací alogliptin (25 mg)/metformin (-0,76 %, tab. 3) byl podobný účinku kombinace glipizid (průměrná dávka 5,2 mg)/metformin (průměrná dávka 1824 mg, -0,73 %). Pokles hladiny HbA1c v 104. týdnu způsobený kombinací alogliptin (25 mg)/metformin (-0,72 %, tab. 3) byl vyšší než účinek kombinace glipizid/metformin (-0,59 %). Průměrná změna (od vstupu do studie) v hladině plazmatické glukózy nalačno v 52. týdnu byla u kombinace alogliptin (25 mg)/metformin významně větší než u kombinace glipizid/metformin ( $p < 0,001$ ). V 104. týdnu činila průměrná změna (od vstupu do studie) v hladině plazmatické glukózy nalačno -3,2 mg/dl u kombinace alogliptin (25 mg)/metformin a 5,4 mg/dl pro glipizid/metformin. Více pacientů léčených 25 mg alogliptinu a metforminem (48,5 %) dosáhlo cílové hodnoty HbA1c  $\leq 7,0$  % v porovnání s pacienty, kteří užívali glipizid a metformin (42,8 %) ( $p = 0,004$ ).

Souběžné podávání 12,5 mg alogliptinu a 1 000 mg metformin-hydrochloridu 2x denně vedlo ke statisticky významnému zlepšení oproti výchozímu stavu u hodnoty HbA1c a glukózy v plazmě nalačno v týdnu 26 v porovnání buď s podáváním 12,5 mg alogliptinu v monoterapii 2x denně, anebo s podáváním 1000 mg metformin-hydrochloridu v monoterapii 2x denně. Významně více pacientů, kteří dostávali 12,5 mg alogliptinu a 1 000 mg metformin-hydrochloridu 2x denně (59,5 %), dosáhlo v týdnu 26 cílové hodnoty HbA1c  $< 7,0$  % v porovnání s pacienty, kteří dostávali buď 12,5 mg alogliptinu v monoterapii 2x denně (20,2 %,  $p < 0,001$ ), anebo 1 000 mg metformin-hydrochloridu v monoterapii 2x denně (34,3 %,  $p < 0,001$ ).

#### Alogliptin jako přídavná léčba k metforminu a thiazolidindionu

Přidání 25 mg alogliptinu jednou denně k léčbě pioglitazonem (průměrná dávka = 35,0 mg s metforminem nebo derivátem sulfonylurey nebo bez metforminu nebo derivátu sulfonylurey) vedlo ke statisticky významnému zlepšení oproti výchozímu stavu u hodnoty HbA1c a glukózy v plazmě nalačno v týdnu 26 v porovnání s přidáním placeba (tabulka 5). Klinicky významné snížení hodnoty

HbA1c v porovnání s placebem bylo pozorováno také při podávání 25 mg alogliptinu bez ohledu na to, zda pacienti dostávali souběžnou terapii metforminem nebo derivátem sulfonylurey. V porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (34,0 %), dosáhlo významně více pacientů léčených 25 mg alogliptinu (49,2 %) v týdnu 26 ( $p = 0,004$ ) cílové hodnoty HbA1c  $\leq 7,0$  %.

Přidání 25 mg alogliptinu jednou denně k léčbě 30 mg pioglitazonu v kombinaci s metformin-hydrochloridem (průměrná dávka = 1 867,9 mg) vedlo ke zlepšení oproti výchozímu stavu u hodnoty HbA1c v týdnu 52, které bylo jak non-inferiorní tak i statisticky superiorní než zlepšení dosažená léčbou 45 mg pioglitazonu v kombinaci s metformin-hydrochloridem (průměrná dávka = 1 847,6 mg, tabulka 3). Významná snížení hodnoty HbA1c pozorovaná při podávání 25 mg alogliptinu plus 30 mg pioglitazonu a metformin byla stálá po celé období 52 týdnů léčby v porovnání s podáváním 45 mg pioglitazonu a metforminu ( $p < 0,001$  ve všech sledovaných časových obdobích). Navíc průměrná změna v hladině glukózy v plazmě nalačno v týdnu 52 u 25 mg alogliptinu plus 30 mg pioglitazonu a metformin oproti výchozímu stavu byla významně vyšší než změna u 45 mg pioglitazonu a metformin ( $p < 0,001$ ). Významně více pacientů, kteří dostávali 25 mg alogliptinu plus 30 mg pioglitazonu a metformin (33,2 %), dosáhlo v týdnu 52 ( $p < 0,001$ ) cílové hodnoty HbA1c  $\leq 7,0$  % v porovnání s pacienty, kteří dostávali 45 mg pioglitazonu a metformin (21,3 %).

#### Alogliptin jako přídatná léčba k metforminu s inzulínem

Přidání 25 mg alogliptinu jednou denně k léčbě inzulínem (průměrná dávka = 56,5 IU s metforminem nebo bez metforminu) vedlo ke statisticky významnému zlepšení oproti výchozímu stavu u hodnot HbA1c a glukózy v plazmě nalačno v týdnu 26 v porovnání s přidáním placebo (tabulka 2). Klinicky významné snížení hodnoty HbA1c v porovnání s placebem bylo pozorováno také při podávání 25 mg alogliptinu bez ohledu na to, zda pacienti dostávali souběžnou terapii metforminem. Více pacientů, kteří dostávali 25 mg alogliptinu (7,8 %), dosáhlo v týdnu 26 cílové hodnoty HbA1c  $\leq 7,0$  % v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (0,8 %).

<b>Tabulka 2: Změna HbA1c (%) oproti výchozímu stavu při podávání 25 mg alogliptinu v týdnu 26</b>			
<b>placebem kontrolované studie (FAS, LOCF)</b>			
<b>Studie</b>	<b>Průměrná výchozí hodnota HbA1c (%) (SD)</b>	<b>Průměrná změna oproti výchozí hodnotě HbA1c (%)† (SE)</b>	<b>Změna oproti výchozí hodnotě HbA1c (%)† korigovaná placebem (2stranný 95 % IS)</b>
<i>Přidatná kombinovaná léčba, placebem kontrolované studie</i>			
25 mg alogliptinu jednou denně s metforminem (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67; -0,30)
25 mg alogliptinu jednou denně s derivátem sulfonylurey (n = 197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73; -0,33)
25 mg alogliptinu jednou denně s thiazolidindionem ± metformin nebo derivát sulfonylurey (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
25 mg alogliptinu jednou denně s inzulinem ± metformin (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)
FAS = plný analytický soubor LOCF = extrapolace posledních získaných údajů † Průměr metodou nejmenších čtverců upravený podle předchozího stavu léčby hyperglykemie a výchozích hodnot * Hodnota $p < 0,001$ v porovnání s placebem nebo placebem a kombinovanou léčbou			

<b>Tabulka 3: Změna HbA1c (%) oproti výchozí hodnotě při podávání 25 mg alogliptinu u aktivně kontrolované studie (PPS, LOCF)</b>			
<b>Studie</b>	<b>Průměrná výchozí hodnota HbA1c (%) (SD)</b>	<b>Průměrná změna oproti výchozí hodnotě HbA1c (%)† (SE)</b>	<b>Průměrná změna oproti výchozí hodnotě HbA1c (%)† korigovaná léčbou (1stranný IS)</b>
<i>Studie s přidanou kombinovanou léčbou</i>			
25 mg alogliptinu jednou denně s metforminem versus derivát sulfonylurey a metformin			
Změna v týdnu 52 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-nekonečno; 0,059)
Změna v týdnu 104 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-nekonečno; -0,006)
25 mg alogliptinu jednou denně s thiazolidindionem a metforminem versus titrace thiazolidindionu a metformin			
Změna v týdnu 26 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-nekonečno; -0,35)
Změna v týdnu 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-nekonečno; -0,28)
PPS = set podle protokolu LOCF = použití poslední dostupné hodnoty * Statisticky doložena minimálně stejná a vyšší účinnost †Průměr metodou nejmenších čtverců upravený podle předchozího stavu léčby hyperglykemie a výchozích hodnot			

#### Starší pacienti (věk ≥ 65 let)

Účinnost a bezpečnost doporučených dávek alogliptinu a metforminu v podskupině pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu a věkem ≥ 65 let byly přezkoumány a shledány v souladu s profilem získaným u pacientů ve věku < 65 let.

#### Klinická bezpečnost

##### Kardiovaskulární bezpečnost

V souhrnné analýze ze 13 studií byla celková incidence úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody u pacientů léčených 25 mg alogliptinu srovnatelná s aktivní kontrolou nebo placebem.

Kromě toho proběhla prospektivní randomizovaná studie kardiovaskulární bezpečnosti, do níž se zapojilo 5 380 pacientů s vysokým základním kardiovaskulárním rizikem. Hodnocen byl vliv alogliptinu ve srovnání s placebem (přidaných ke standardní péči) na výskyt velkých kardiovaskulárních příhod (MACE), které zahrnovaly dobu do prvního výskytu jakékoli příhody složeného parametru tvořeného úmrtím z kardiovaskulárních příčin, nefatálním infarktem myokardu nebo nefatální cévní mozkovou příhodou u pacientů s nedávnou (v posledních 15–90 dnech) akutní

koronární příhodou. Při vstupu do studie činil průměrný věk pacientů 61 let, délka trvání diabetu 9,2 let a průměrná hladina HbA1c 8,0 %.

Studie prokázala, že alogliptin nezvýšil riziko výskytu MACE oproti placebo (poměr rizik: 0,96; jednostranný 99 % interval spolehlivosti: 0-1,16). Ve skupině s alogliptinem se MACE vyskytly u 11,3 % pacientů, ve skupině s placebem pak u 11,8 % pacientů.

<b>Tabulka 4. MACE hlášené v kardiovaskulární studii</b>		
	<b>Počet pacientů (%)</b>	
	<b>Alogliptin 25 mg</b>	<b>Placebo</b>
	n = 2 701	n = 2 679
<b>Primární složený cílový parametr (první výskyt úmrtí z KV příčin, nefatálního IM a cévní mozkové příhody)</b>	<b>305 (11,3)</b>	<b>316 (11,8)</b>
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin*	89 (3,3)	111 (4,1)
Nefatální infarkt myokardu	187 (6,9)	173 (6,5)
Nefatální cévní mozková příhoda	29 (1,1)	32 (1,2)
* Celkově (bez ohledu na příčinu) zemřelo 153 pacientů (5,7 %) ve skupině s alogliptinem a 173 pacientů (6,5 %) ve skupině s placebem		

K příhodě v rámci sekundárního složeného cílového parametru MACE (první výskyt jakéhokoli z následujících parametrů: úmrtí z KV příčin, nefatální IM, nefatální cévní mozková příhoda a urgentní revaskularizace kvůli nestabilní angině pectoris) došlo u 703 pacientů. Ve skupině s alogliptinem došlo k této příhodě u 12,7 % (344) pacientů, ve skupině s placebem pak u 13,4 % (359) pacientů (poměr rizik = 0,95; jednostranný 99 % interval spolehlivosti: 0-1,14).

#### Hypoglykemie

V souhrnné analýze údajů z 12 studií byla celková četnost jakýchkoli epizod hypoglykemie u pacientů léčených 25 mg alogliptinu nižší, než u pacientů léčených 12,5 mg alogliptinu, s aktivní kontrolou nebo placebem (3,6 %, 4,6 %, 12,9 % a 6,2 % v uvedeném pořadí). Většina těchto epizod měla mírnou až střední intenzitu. Celkový výskyt epizod těžké hypoglykemie byl u pacientů léčených 25 mg alogliptinu nebo 12,5 mg alogliptinu srovnatelný, a byl nižší než výskyt u pacientů léčených aktivní kontrolou nebo placebem (0,1 %, 0,1 %, 0,4 % a 0,4 % v uvedeném pořadí). V prospektivní, randomizované, kontrolované kardiovaskulární studii byl výskyt hypoglykemie hlášený zkoušejícími u alogliptinu (6,7 %) podobný hodnotám u placeba (6,5 %); přípravky byly podávány jako přídatná léčba ke standardní péči.

V klinické studii s alogliptinem v monoterapii byl výskyt hypoglykemie obdobný jako v případě placeba a nižší než při podávání placeba v jiné studii v přídatné léčbě k derivátu sulfonylurey.

Vyšší četnost výskytu hypoglykemie byla pozorována v případě trojitě terapie s thiazolidindionem a metforminem a v kombinaci s inzulínem, než bylo pozorováno u jiných inhibitorů DPP-4.

Pacienti (věk  $\geq$  65 let) s diabetes mellitus 2. typu jsou považováni za náchylnější k hypoglykemickým epizodám než pacienti ve věku  $<$  65 let. V souhrnné analýze údajů z 12 studií byla celková četnost jakýchkoli epizod hypoglykemie u pacientů ve věku  $\geq$  65 let léčených 25 mg alogliptinu (3,8 %) srovnatelná s pacienty ve věku  $<$  65 let (3,6 %).



## Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Vipdomet u všech podskupin pediatrické populace v léčbě onemocnění diabetes mellitus 2. typu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Výsledky studií bioekvivalence na zdravých subjektech prokázaly, že Vipdomet potahované tablety jsou bioekvivalentní odpovídajícím dávkám alogliptinu a metforminu podávaným souběžně ve formě jednosložkových tablet.

Současné podávání 100 mg alogliptinu jednou denně a 1 000 mg metformin-hydrochloridu 2x denně po dobu 6 dnů zdravým subjektům nemělo žádný klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku alogliptinu ani metforminu.

Podávání přípravku Vipdomet s jídlem nevedlo k žádné změně v celkové expozici (AUC) alogliptinu ani metforminu. Nicméně průměrné maximální plazmatické koncentrace alogliptinu a metforminu se snížily při podávání přípravku Vipdomet s jídlem o 13 %, resp. 28 %. Maximální plazmatická koncentrace ( $T_{max}$ ) pro alogliptin nevykazovala žádnou změnu v čase, ale u metforminu bylo pozorováno zpoždění  $T_{max}$  o 1,5 hodiny. Tyto změny pravděpodobně nejsou klinicky významné (viz níže).

Vipdomet je třeba užívat 2 x denně vzhledem k farmakokinetice metforminové složky. Měl by se užívat s jídlem, aby se omezily nežádoucí účinky na zažívací trakt spojené s metforminem (viz bod 4.2).

Farmakokinetika přípravku Vipdomet u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.2).

Následující část popisuje farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek přípravku Vipdomet (alogliptin/metformin), jak byly uvedeny v příslušných souhrnech údajů o přípravku.

#### Alogliptin

Farmakokinetika alogliptinu se ukázala jako podobná u zdravých subjektů a u pacientů s diabetes mellitus 2. typu.

#### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost alogliptinu je přibližně 100 %.

Podávání s velmi tučným jídlem nevedlo k žádné změně v celkové nebo maximální expozici alogliptinu. Alogliptin lze tedy podávat s jídlem nebo bez jídla.

Po podání jednotlivých perorálních dávek do 800 mg zdravým subjektům byl alogliptin rychle absorbován, přičemž maximálních plazmatických koncentrací bylo dosaženo do 1 až 2 hodin (medián  $T_{max}$ ) po podání dávky.

U zdravých subjektů ani u pacientů s diabetes mellitus 2. typu nebyla pozorována žádná klinicky relevantní akumulace po podání několika dávek.

Celková i maximální expozice alogliptinu proporcionálně vzrůstala napříč jednotlivými dávkami od 6,25 mg do 100 mg alogliptinu (pokrývá terapeutický rozsah dávek). Meziobjektový variační koeficient pro AUC alogliptinu byl malý (17 %).

### Distribuce

Po jedné intravenózní dávce 12,5 mg alogliptinu zdravým subjektům byl distribuční objem během terminální fáze 417 l, což naznačuje, že léčivá látka je dobře distribuována do tkání.

Alogliptin je vázán z 20 – 30 % na plazmatické proteiny.

### Biotransformace

Alogliptin nepodléhá extenzivnímu metabolismu, 60 až 70 % dávky je vylučováno močí jako nezměněná léčivá látka.

Dva méně významné metabolity byly detekovány po podání perorální dávky [<sup>14</sup>C] alogliptinu: N-demetylovaný alogliptin, M-I (< 1 % původní látky), a N-acetylovaný alogliptin, M-II (< 6 % původní látky). M-I je aktivní metabolit a jde o vysoce selektivní inhibitor DPP-4 podobný alogliptinu. M-II nevykazuje žádnou inhibiční aktivitu vůči DPP-4 nebo jiným enzymům příbuzným s DPP. Údaje *in vitro* naznačují, že k omezené metabolizaci alogliptinu přispívá CYP2D6 a CYP3A4.

Studie *in vitro* naznačují, že alogliptin v koncentracích dosahovaných při podávání doporučené dávky 25 mg alogliptinu neindukuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 a nepůsobuje inhibicí CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP3A4. Studie *in vitro* ukázaly, že alogliptin působil jako mírný induktor CYP3A4, ve studiích *in vivo* se ale indukce CYP3A4 alogliptinem neprokázala.

Ve studiích *in vitro* se neprokázalo, že by alogliptin působil jako inhibitor renálních transportérů OAT1, OAT3 a OCT2.

Alogliptin se vyskytuje převážně jako (R)-enantiomer (> 99 %) a *in vivo* prochází mírnou nebo žádnou chirální konverzí na (S)-enantiomer. (S)-enantiomer není v terapeutických dávkách detekovatelný.

### Eliminace

Alogliptin byl eliminován s průměrným terminálním poločasem ( $T_{1/2}$ ) přibližně 21 hodin.

Po podání perorální dávky [<sup>14</sup>C] alogliptinu bylo 76 % celkové radioaktivity eliminováno v moči a 13 % bylo vyloučeno ve stolici.

Průměrná renální clearance alogliptinu (170 ml/min) byla vyšší než průměrná předpokládaná rychlost glomerulární filtrace (přibližně 120 ml/min), což naznačuje určité aktivní vylučování ledvinami.

### Časová závislost

Celková expozice ( $AUC_{(0-inf)}$ ) alogliptinu po podání jednotlivé dávky byla obdobná jako expozice během jednoho dávkového intervalu ( $AUC_{(0-24)}$ ) po 6 dnech dávkování jednou denně. To naznačuje, že neexistuje žádná časová závislost v kinetice alogliptinu po podání více dávek.

### Zvláštní populace

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Jednotlivá dávka 50 mg alogliptinu byla podávána 4 skupinám pacientů s různými stupni poruchy funkce ledvin (CrCl) s použitím rovnice Cockcrofta a Gaulta): mírná porucha (CrCl = > 50 až ≤ 80 ml/min), středně těžká porucha (CrCl = ≥ 30 až ≤ 50 ml/min), těžká porucha (CrCl = < 30 ml/min) a terminální renální selhání na hemodialýze.

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin byl u alogliptinu pozorován nárůst AUC přibližně 1,7x. Protože však distribuce hodnot AUC alogliptinu u těchto pacientů měla stejný rozsah jako u kontrolních subjektů, není potřeba u pacientů s lehkou poruchou ledvin žádná úprava dávky alogliptinu (viz bod 4.2).

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním ledvinovým selháním vyžadujícím hemodialýzu bylo pozorováno zvýšení systémové expozice alogliptinu přibližně 2x a 4x v uvedeném pořadí. (Pacienti s terminálním renálním selháním absolvovali hemodialýzu ihned

po podání dávky alogliptinu. Na základě průměrných koncentrací dialyzátu bylo během 3hodinové hemodialýzy odstraněno přibližně 7 % léčivé látky.) Z důvodu dodržení srovnatelných systémových expozičních alogliptinu pozorovaných u pacientů s normální funkcí ledvin je nutné, aby pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním ledvinovým selháním vyžadujícím hemodialýzu byly podávány nižší dávky alogliptinu (viz výše a bod 4.2).

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Celková expozice alogliptinu byla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater přibližně o 10 % nižší a maximální hladina byla přibližně o 8 % nižší v porovnání s kontrolními subjekty. Míra těchto snížení nebyla považována za klinicky relevantní. Proto není u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater potřeba žádná úprava dávky alogliptinu (skóre podle Childa a Puga 5 až 9). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre podle Childa a Puga > 9) nebyly účinky alogliptinu studovány.

#### *Věk, pohlaví, rasa, tělesná hmotnost*

Věk (65-81 let), pohlaví, rasa (bílá, černá, asijská) a tělesná hmotnost neměly žádný klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku alogliptinu. Není potřeba žádná úprava dávky (viz bod 4.2).

#### *Pediatrická populace*

Farmakokinetika alogliptinu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.2 a výše).

### Metformin

#### Absorpce

Po perorální dávce metforminu je maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) dosaženo přibližně za 2,5 hodiny ( $T_{max}$ ). Absolutní biologická dostupnost tablet metformin-hydrochloridu 500 mg nebo 850 mg je u zdravých subjektů přibližně 50 – 60 %. Po perorální dávce byla neabsorbovaná frakce vyloučená ve stolici 20 – 30 %.

Po perorálním podání je absorpce metforminu saturační a nekompletní. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu je nelineární.

Při doporučených dávkách a dávkovacích schématech metforminu je plazmatických koncentrací metforminu v ustáleném stavu dosahováno do 24 až 48 hodin a tyto jsou obecně nižší než 1 mikrogram/ml. V kontrolovaných klinických studiích maximální hladiny metforminu v plazmě ( $C_{max}$ ) nepřekročily 4 mikrogramy/ml, a to i při maximálních dávkách.

Jídlo mírně zpožďuje a snižuje míru absorpce metforminu. Po perorálním podání tablety metformin-hydrochloridu 850 mg byla maximální plazmatická koncentrace o 40 % nižší, AUC se snížilo o 25 % a doba do dosažení maximální plazmatické koncentrace ( $T_{max}$ ) se prodloužila o 35 minut. Klinická relevantnost těchto zjištění není známa.

#### Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je zanedbatelná. Metformin prostupuje do erytrocytů. Maximální hladina v krvi je nižší než maximální hodnota v plazmě a objevuje se přibližně ve stejnou dobu. Červené krvinky nejpravděpodobněji představují sekundární distribuční kompartment. Průměrný distribuční objem ( $V_d$ ) se pohyboval v rozmezí 63 – 276 l.

#### Biotransformace

Metformin je vylučován nezměněný v moči. U lidí nebyly identifikovány žádné metabolity.

#### Eliminace

Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, což naznačuje, že metformin je eliminován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po podání perorální dávky je zdánlivý terminální poločas eliminace přibližně 6,5 hodiny.

V případě narušení renálních funkcí je renální clearance snížena úměrně clearance kreatininu, a proto se poločas eliminace prodlužuje, což vede ke zvýšeným hladinám metforminu v plazmě.

### Vipdomet

#### Zvláštní populace

##### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Protože přípravek Vipdomet obsahuje metformin, nemá být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním renálním selháním vyžadujícím dialýzu (viz bod 4.2).

##### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Přípravek Vipdomet nemá být podáván pacientům s poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Souběžná léčba alogliptinem a metforminem neodhalila nové toxicity a nebyly pozorovány žádné účinky na toxikokinetiku žádné z léčivých látek.

U potkanů se po souběžném podávání nevyskytovaly žádné anomálie plodů v souvislosti s léčbou při limitech expozice ve výši přibližně 28 až 29násobku expozice pro alogliptin a 2 až 2,5násobku expozice pro metformin při maximálních doporučených dávkách pro člověka 25 mg/den, resp. 2 000 mg/den. Kombinace odhalila u malého počtu plodů při vyšších dávkách metforminu (expoziční limity přibližně 20násobek maximální doporučené dávky alogliptinu pro člověka a 5 až 6násobek maximální doporučené dávky metforminu pro člověka) teratogenní potenciál (mikroftalmus, malé vyklenutí oka a rozštěp patra).

Následující údaje jsou poznatky ze studií provedených s alogliptinem nebo metforminem samostatně.

#### Alogliptin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Dávka, při které ještě nebyl pozorován nepříznivý účinek (NOAEL) ve studiích toxicity v trvání až 26, resp. 39 týdnů s opakovanou dávkou na potkanech a psech, ukázala expoziční limity, které byly přibližně 147 násobkem, resp. 227násobkem expozice u člověka při doporučené celkové denní dávce 25 mg alogliptinu.

Alogliptin nevykazoval genotoxicitu ve standardní sadě studií genotoxicity *in vitro* ani *in vivo*.

Alogliptin nevykazoval kancerogenitu ve studiích kancerogenity trvajících 2 roky prováděných na potkanech a myších. V močovém měchýři potkaních samců byla při nejnižších podávaných dávkách (27násobně vyšší expozice než u člověka) pozorována minimální až mírná jednoduchá dočasná buněčná hyperplazie, avšak nebyla jasně stanovena dávka nevyvolávající žádný efekt (NOEL).

Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky alogliptinu na fertilitu, schopnost reprodukce nebo raný embryonální vývoj u potkanů až do systémové expozice dalece přesahující expozici u člověka při doporučené dávce. Ačkoli fertilita nebyla narušena, byl pozorován mírný statistický nárůst počtu abnormálních spermií u samců při expozici výrazně převyšující expozici u člověka při doporučené dávce.

U potkanů se vyskytl přechod alogliptinu přes placentu.

Alogliptin nebyl teratogenní u potkanů nebo králíků při systémové expozici při dávkách NOAEL výrazně přesahujících expozici u člověka při doporučené dávce. Vyšší dávky alogliptinu nebyly teratogenní, ale vyvolaly mateřskou toxicitu a byly spojeny se zpožděnou a/nebo nedostatečnou osifikací kostí a sníženou tělesnou hmotností plodu.

Ve studii zaměřené na prenatální a postnatální vývoj u potkanů expozice dalece přesahující expozici u člověka při doporučené denní dávce nenarušily vývoj embrya, ani nenarušily růst a rozvoj potomstva. Vyšší dávky alogliptinu vedly ke snížení tělesné hmotnosti potomstva a způsobily několik vývojových vlivů považovaných za sekundární k nízké tělesné hmotnosti.

Studie prováděné na laktujících samicích potkanů naznačují, že se alogliptin vylučuje do mléka.

Nebyly pozorovány žádné vlivy spojené s alogliptinem u mláďat potkanů po opakovaném podávání dávky po dobu 4 a 8 týdnů.

### Metformin

Předklinické údaje pro metformin získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mannitol  
Mikrokrystalická celulóza  
Povidon K30  
Krospovidon Typ A  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva

Hypromelóza  
Mastek  
Oxid titaničitý (E171)  
Žlutý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistry z polychlorotrifluoroethylenu (PCTFE)/polyvinylchloridu (PVC) s hliníkovou protlačovací krycí fólií. Velikosti balení: 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 196, 200 nebo vícečetné balení obsahující 196 (2 balení po 98) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/13/843/001-026

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. září 2013  
Datum posledního prodloužení registrace: 24. května 2017

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

10/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.