

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Vipdomet 12.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
Vipdomet 12.5 mg/1,000 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Vipdomet 12.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha alogliptin benzoate ekwivalenti għal 12.5 mg alogliptin u 850 mg metformin hydrochloride.

Vipdomet 12.5 mg/1,000 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha alogliptin benzoate ekwivalenti għal 12.5 mg alogliptin u 1,000 mg metformin hydrochloride.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Vipdomet 12.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita ta' lewn isfar ċar, oblongi (madwar 21.0 mm fit-tul b'10.1 mm wiesgħa), imżaqxin fuq iż-żewġ naħat bi "12.5/850" imnaqqxa fuq naħa waħda u "322M" imnaqqxa fuq in-naħa l-oħra.

Vipdomet 12.5 mg/1,000 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita ta' lewn isfar ċar, oblongi (madwar 22.3 mm fit-tul u 10.7 mm wiesgħa), imżaqxin fuq żewġ naħat bi "12.5/1000" imnaqqxa fuq naħa waħda u "322M" imnaqqxa fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Vipdomet huwa indikat fit-trattament ta' persuni adulti li għandhom 18-il sena jew aktar b'dijabete mellitus ta' tip 2:

- bħala medicina aġġuntiva mad-dieta u l-eżerċizzju biex jitjieb il-kontroll glicemiku f'pazjenti adulti, li mhumiex ikkontrollati adegwament fuq id-doża massima ttollerata ta' metformin waħdu, jew dawk li diġà qed jiġu kkurati bil-kombinazzjoni ta' alogliptin u metformin.
- biex jingħata f'kombinazzjoni ma' pioglitazone (i.e. terapija ta' kombinazzjoni tripla) bħala medicina aġġuntiva mad-dieta u l-eżerċizzju biex jitjieb il-kontroll glicemiku f'pazjenti adulti li ma ġewx ikkontrollati adegwament fuq id-doża massima ttollerata ta' metformin u pioglitazone.
- f'kombinazzjoni ma' insulina (i.e. terapija ta' kombinazzjoni tripla) bħala medicina aġġuntiva mad-dieta u l-eżerċizzju biex jitjieb il-kontroll glicemiku f'pazjenti meta l-insulina f'doża stabbli u metformin waħedhom ma jipprovdux kontroll glicemiku adegwat.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Požoloġija

Għall-korsijiet ta' doża differenti, Vipdomet hu disponibbli f'qawwiet ta' pilloli miksija b'rita ta' 12.5 mg/850 mg u 12.5 mg/1,000 mg.

Adulti (>18-il sena) b'funzjoni renali normali (filtrazzjoni glomerulari stmata (GFR) >90 mL/min)
Id-doża għandha tkun individwalizzata abbażi tal-programm ta' kura attwali tal-pazjent.

Għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwament fuq id-doża massima ttollerata ta' metformin waħdu, id-doża rakkomandata ta' Vipdomet hi ta' pillola waħda ta' 12.5 mg/850 mg jew 12.5 mg/1,000 mg darbtejn kuljum li tikkorrispondi għal 25 mg ta' alogliptin flimkien ma' 1,700 mg jew 2,000 mg ta' metformin hydrochloride kuljum, skont id-doża ta' metformin hydrochloride li diġà qed tittiehed.

Għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwament fuq terapija doppja b'doża massima ttollerata ta' metformin u pioglitazone, id-doża ta' pioglitazone għandha tinżamm, u Vipdomet għandu jingħata fl-istess hin; alogliptin għandu jingħata f'doża ta' 12.5 mg darbtejn kuljum (25 mg doża totali ta' kuljum) u metformin hydrochloride f'doża simili (jew 850 mg jew 1,000 mg darbtejn kuljum) ma' dik li diġà qed jittiehed.

Għandu jkun hemm kawtela meta alogliptin jintuża flimkien ma' metformin u thiazolidinedione għax gie osservat riskju miżjud ta' ipoglicemija b'din it-terapija tripla (ara sezzjoni 4.4). F'każ ta' ipoglicemija, doża iktar baxxa tat-thiazolidinedione jew metformin tista' tiġi kkunsidrata.

Għal pazjenti li jaqilbu minn pilloli separati ta' alogliptin u metformin (bħala terapija doppja jew bħala parti minn terapija tripla mal-insulina), kemm alogliptin u metformin għandhom ikunu ddożati fid-doża totali ta' kuljum li diġà qed tittiehed; id-doża individwali ta' alogliptin għandha titnaqqas bin-nofs minhabba li ser tittiehed darbtejn kuljum waqt li l-doża ta' metformin għandha tibqa' mhux mibdula.

Għal pazjenti mhux ikkontrollati adegwament fuq id-doża ta' kombinazzjoni b'insulina u d-doża massima ttollerata ta' metformin, id-doża ta' Vipdomet għandha tipprovdi alogliptin mogħti f'doża 12.5 mg darbtejn kuljum (doża toali ta' kuljum ta' 25 mg) u doża ta' metformin simili għad-doża li diġà qed tittiehed.

Doża iktar baxxa ta' insulina tista' tiġi kkunsidrata biex tnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija.

Doża massima ta' kuljum

Id-doża massima rakkomandata ta' kuljum ta' 25 mg ta' alogliptin m'għandhiex tinqabeż.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (li għandhom ≥65 sena)

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ ibbażat fuq l-età. Madankollu, id-doża aġġ ta' alogliptin għandu jkun konservattiv f'pazjenti ta' età avvanzata minhabba l-potenzjal għal tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliwi

Il-GFR għandha tiġi evalwata qabel jinbada t-trattament bi prodotti mediċinali li jkun fihom metformin u mill-inqas kull sena wara dan. F'pazjenti b'riskju akbar ta' aktar progressjoni ta' indeboliment renali u fl-anzjani, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata b'mod aktar frekwenti, eż. kull 3-6 xhur.

Id-doża massima ta' kuljum ta' metformin preferibbilment għandha tinqasam fi 2-3 doži kuljum. F'pazjenti b'GFR <60 mL/min fatturi li jistgħu jżidu r-riskju ta' aċidożi lattika (ara sezzjoni 4.4) għandhom jiġu analizzati qabel ma jiġi kkunsidrat il-bidu ta' metformin.

Jekk ma tkunx disponibbli qawwa adegwata ta' Vipdomet, għandhom jiġu użati monokomponenti individwali minflok il-kombinazzjoni ta' doża fissa.

GFR mL/min	Metformin	Alogliptin*
60-89	Doża massima ta' kuljum hi 3,000 mg F'konnessjoni ma' funzjoni renali li qed tonqos, jista' jigi kkunsidrat tnaqqis fid-doża.	L-ebda aġġustament fid-doża Id-doża massima ta' kuljum hi ta' 25 mg
45-59	Doża massima ta' kuljum hi 2,000 mg L-oghla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.	Id-doża massima ta' kuljum hi ta' 12.5 mg
30-44	Doża massima ta' kuljum hi 1,000 mg. L-oghla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.	Id-doża massima ta' kuljum hi ta' 12.5 mg
<30	Metformin huwa kontraindikant	Id-doża massima ta' kuljum hi ta' 6.25 mg

* L-aġġustament tad-doża ta' alogliptin hi bażata fuq studju farmakokinetiku fejn il-funzjoni tal-kliwi ġew assessjati permezz tal-livelli ta' tneħħija ta' kreatinina (CrCl) smati mill-formula ta' Cockcroft-Gault.

Indeboliment tal-fwied

Vipdomet m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Vipdomet fit-tfal u adolexxenti ta' <18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Vipdomet għandu jittiehed darbtejn kuljum minhabba l-farmakokinetika tal-komponent tiegħu metformin. Għandu wkoll jittiehed mal-ikel sabiex jitnaqqsu r-reazzjonijiet gastrointestinali avversi assoċjati ma' metformin. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma.

Jekk tinqabeż doża, din għandha tittiehed malli jiftakar il-pazjent. Doża doppja m'għandiex tittiehed fl-istess hin. F'dak il-każ, id-doża maqbuża m'għandiex tittiehed.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1 jew storja medika ta' reazzjoni serja ta' sensittività eċċessiva, li tinkludi reazzjoni anafilattika, xokk anafilattiku, u anġioedema, għal kwalunkwe inibituri ta' peptidyl-peptidase-4 (DPP-4) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8)
- Kull tip ta' aċidożi metabolika akuta (bħal aċidożi lattika, ketoaċidożi dijabetika)
- Prekoma dijabetika
- Insuffiċjenza renali severa (GFR <30 mL/min)
- Kondizzjonijiet akuti bil-potenzjal li l-funzjoni renali tinbidel bħal:
 - deidratazzjoni
 - infezzjoni severa
 - xokk

- Mard akut jew kroniku li jista' jikkawża ipoksja (ara sezzjoni 4.4) bħal:
 - falliment kardijaku jew respiratorju
 - infart mijokardijaku riċenti
 - xokk
- Indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.4)
- Intossikazzjoni akuta bl-alkoħol, alkoħoliżmu (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Vipdomet m'għandux jintuża f'pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip I. Vipdomet mhux sostitut għal insulina f'pazjenti li jeħtieġu l-insulina.

Aċidożi lattika

Aċidożi lattika, komplikazzjoni metabolika rari ħafna iżda serja, il-biċċa l-kbira sseħħ ma' aggravar akut tal-funzjoni renali jew mard kardjorespiratorju jew sepsi. Akkumulazzjoni ta' metformin isseħħ ma' aggravar akut tal-funzjoni renali u żżid ir-riskju ta' aċidożi lattika.

F'każ ta' deidratazzjoni (dijarea severa jew rimettar, deni jew tnaqqis fit-teħid ta' fluwidu), Vipdomet għandu jitwaqqaf b'mod temporanju u huwa rakkomandat kuntatt ma' professjonist fil-kura tas-saħħa.

Prodotti mediċinali li jistgħu jfixxlu l-funzjoni renali b'mod akut (bħal sustanzi kontra l-pressjoni għolja, diuretici u mediċini mhux sterojdali antiinfjammatorji (NSAIDs)) għandhom jinbdew b'kawtela f'pazjenti ttrattati b'metformin. Fatturi oħra ta' riskju għal aċidożi lattika huma konsum eċċessiv ta' alkoħol, insuffiċjenza epatika, dijabete ikkontrollata b'mod mhux adegwat, ketożi, sawm fit-tul u kwalunkwe kundizzjoni assoċjata ma' nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti, kif ukoll l-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw aċidożi lattika (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Pazjenti u/jew dawk li jikkurawhom għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju ta' aċidożi lattika. Aċidożi lattika hija kkaratterizzata minn qtugħ ta' nifs aċidotiku, uġiġħ addominali, bugħawwieġ fil-muskoli, astenija u ipotermija segwiti minn koma. F'każ ta' sintomi suspettati, il-pazjent għandu jieqaf jieħu Vipdomet u jfittex attenzjoni medika immedjata. Sejbiet dijanjostiċi tal-laboratorju huma tnaqqis fil-pH tad-demem (< 7.35), żieda fil-livelli ta' lactate fil-plażma (>5 mmol/L) u żieda fl-anion gap u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate.

Għoti ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati

Għoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati jista' jwassal għal nefropatija kkawżata mill-kuntrast, li twassal għal akkumulazzjoni ta' metformin u riskju akbar ta' aċidożi lattika. Vipdomet għandu jitwaqqaf qabel jew fil-ħin tal-proċedura tat-teħid tal-immagni u m'għandux jerġa' jinbada qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun ġiet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5.

Funzjoni tal-kliewi

Il-GFR għandha tiġi evalwata qabel jinbada t-trattament u b'mod regolari wara dan, ara sezzjoni 4.2. Metformin huwa kontraindikata f'pazjenti b'GFR <30 mL/min u għandu jitwaqqaf temporanjament fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jibdlu l-funzjoni renali, ara sezzjoni 4.3).

Tnaqqis fil-funzjoni renali f'pazjenti anzjani huwa frekwenti u ma jinħassux sintomi. Kawtela speċjali għandha tiġi eżerċitata f'sitwazzjonijiet fejn il-funzjoni tal-kliewi tista' ssir indebolita, pereżempju meta tinbada terapija kontra l-pressjoni jew terapija diuretika jew meta tinbada kura b'mediċina mhux sterojdali antiinfjammatorja (NSAID).

Kirurgija

Peress li Vipdomet fih metformin dan għandu jitwaqqaf fi żmien il-kirurgija taht anestesija ġenerali, spinali jew epidurali. It-terapija tista' terġa' tinbeda mill-ġdid mhux qabel 48 siegħa wara l-kirurgija jew wara li tinbeda mill-ġdid nutrizzjoni orali u bil-patt li l-funzjoni renali tkun ġiet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli.

Indeboliment tal-fwied

Alogliptin ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (puntegġ Child-Pugh ta' >9) u għalhekk mhux rakkomandat għall-użu f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 5.2).

Użu ma' prodotti mediċinali oħrajn kontra l-iperġlicemija u l-ipoglicemija

L-insulina hija magħrufa li tikkawża ipoglicemija. Għalhekk, doża aktar baxxa ta' insulina tista' tiġi kkunsidrata biex tnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija meta dan il-prodott mediċinali jintuża flimkien ma' Vipdomet (ara sezzjoni 4.2).

Minhabba r-riskju miżjud ta' ipoglicemija flimkien ma' pioglitazone, doża iktar baxxa ta' pioglitazone tista' tiġi kkunsidrata biex tnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija meta dan il-prodott mediċinali jintuża flimkien ma' Vipdomet (ara sezzjoni 4.2).

Kombinazzjonijiet mhux studjati

Vipdomet m'għandux jintuża f'kombinazzjoni ma' sulphonylurea, għax is-sigurtà u l-effikaċja ta' din il-kombinazzjoni ma' ġewx determinati b'mod komplut.

Bidla fl-istat kliniku ta' pazjenti li fil-passat kellhom dijabete mellitus ta' tip 2 ikkontrollata.

Peress li Vipdomet fih metformin, kull pazjent b'dijabete mellitus ta' tip 2 li fil-passat kienet ikkontrollata tajjeb b'Vipdomet u li jiżviluppa anormalitajiet tal-laboratorju jew mard kliniku (speċjalment mard vag u li mhux definit tajjeb) għandu jiġi evalwat minnufih għal evidenza ta' ketoaċidożi jew aċidożi lattika. L-evalwazzjoni għandha tinkludi elettroliti u ketones fis-serum, glukosju fid-demm u, jekk ikun indikat, il-livelli ta' pH, lactate, pyruvate u metformin fid-demm. Jekk issehh aċidożi ta' kwalunkwe forma, Vipdomet għandu jitwaqqaf minnufih u jinbdew miżuri oħra korrettivi adattati.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi, anġjoedema u kondizzjonijiet tal-ġilda li titqaxxar li jinkludu s-Sindromu ta' Stevens-Johnson u eritema multiforme ġew osservati għal impedituri ta' DPP-4 u ġew irrapportati b'mod spontanju għal alogliptin fl-isfond ta' wara t-tqegħid fis-suq. Fi studji kliniċi ta' alogliptin, reazzjonijiet anafilattiċi kienu rrapportati b'incidenza baxxa.

Pankreatite akuta

L-użu ta' impedituri ta' DPP-4 ġie assoċjat ma' riskju li tiżviluppa pankreatite akuta. F'analizi miġbura tad-dejta minn 13-il studju, ir-rati globali ta' rapporti ta' pankreatite f'pazjenti kkurati b'25 mg alogliptin, 12.5 mg alogliptin, kontroll attiv jew placebo kienu 2, 1, 1 jew 0 każijiet għal kull 1,000 sena ta' pazjent, rispettivament. Fl-istudju ta' riżultati kardjovaskulari ir-rati ta' rapporti ta' pankreatite f'pazjenti kkurati b'alogliptin jew placebo kienu ta' 3 jew żewġ avvenimenti għal kull 1,000 sena ta' pazjent, rispettivament. Kien hemm rapporti spontanji ta' reazzjonijiet avversi ta' pankreatite akuta fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati bis-sintomu karatteristiku ta' pankreatite akuta: uġiġh addominali persistenti sever, li jista' jinfirex fuq id-dahar. Jekk il-pankreatite hija suspettata, Vipdomet għandu jitwaqqaf; jekk pankreatite akuta tiġi

kkonfermata, Vipdomet m'għandux jerga' jinbeda. Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti bi storja medika ta' pankreatite.

Effetti fuq il-fwied

Rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' disfunzjoni tal-fwied li tinkludi insuffiċjenza tal-fwied ġew riċevuti. Assoċjazzjoni kawżali ma' ġietx stabbilita. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati mill-qrib għal sinjali possibbli ta' anormalitajiet fil-fwied. Ikseb testijiet tal-funzjoni tal-fwied fil-pront f'pazjenti b'sintomi li jissuggerixxu ħsara fil-fwied. Jekk tinstab anormalità u etjoloġija alternattiva ma tiġix stabbilita, ikkunsidra l-waqfien tal-kura b'alogliptin.

Pemphigoid bl-Infafet

Kien hemm rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' pemphigoid bl-inafet f'pazjenti li kienu qed jieħdu inibituri ta' DPP-4 inkluż alogliptin. Jekk ikun hemm suspett ta' pemphigoid bl-inafet, alogliptin għandu jitwaqqaf.

Defiċjenza tal-vitamina B₁₂

Metformin jista' jnaqqas il-livelli tal-vitamina B₁₂ fis-serum. Ir-riskju ta' livelli baxxi tal-vitamina B₁₂ jiżdied maż-żieda tad-doża ta' metformin, mat-tul tat-trattament, u/jew f'pazjenti b'fattori ta' riskju magħrufa li jikkawżaw defiċjenza tal-vitamina B₁₂. Jekk ikun hemm suspett ta' defiċjenza tal-vitamina B₁₂ (bħal anemija jew newropatija), il-livelli tal-vitamina B₁₂ fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati. Monitoraġġ regolari tal-vitamina B₁₂ jista' jkun neċessarju f'pazjenti b'fattori ta' riskju għal defiċjenza tal-vitamina B₁₂. It-terapija b'metformin għandha titkompla sakemm tkun ittollerata u ma tkunx kontraindikata, bi trattament korrettiv xieraq għal defiċjenza tal-vitamina B₁₂ ipprovduta f'konformità mal-linji gwida kliniċi attwali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-ġhoti kongunt ta' 100 mg alogliptin darba kuljum u 1,000 mg metformin hydrochloride darbtejn kuljum għal 6 ijiem f'individwi b'saħħithom ma kellux effetti klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' alogliptin jew metformin.

Studji farmakokinetiċi speċifiċi dwar l-interazzjoni tal-mediċina ma sarux b'Vipdomet. Is-sezzjoni li ġejja tiddekrivi fil-qosor l-interazzjonijiet osservati bil-komponenti individwali ta' Vipdomet (alogliptin/metformin) kif irrapportat fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rispettiv tagħhom.

Interazzjonijiet ma' metformin

Użu fl-istess waqt mhuwiex rakkomandat

Alkoħol

Intossikazzjoni bl-alkoħol hija assoċjata ma' riskju akbar ta' aċidożi lattika, b'mod partikulari f'każijiet ta' sawm, malnutrizzjoni jew indeboliment epatiku.

Sustanzi ta' kuntrast jodinati

Vipdomet irid jitwaqqaf qabel jew fil-ħin tal-proċedura tat-teħid tal-immaġni u m'għandux jerga' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun ġiet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Prodotti mediċinali katijoniċi

Sustanzi katijoniċi li huma eliminati permezz ta' tnixxija tubulari tal-kliewi (eż. cimetidine) jistgħu jinteragixxu ma' metformin billi jikkompetu mas-sistemi ta' trasport tubulari komuni tal-kliewi. Studju li sar f'seba' voluntiera b'saħħithom normali wera li cimetidine (400 mg darbtejn kuljum) zied l-espożizzjoni sistemika ta' metformin (erja taħt il-kurva, AUC) b'50% u C_{max} bi 81%. Għalhekk, monitoraġġ mill-qrib tal-kontroll glicemiku, aġġustament tad-doża skont il-pożoloġija rakkomandata u

bidliet fil-kura dijabetika għandhom jiġu kkunsidrati meta prodotti mediċinali katijoniċi li jitnehhew permezz ta' tniixija tubulari renali jingħataw flimkien.

Kombinazzjoni li teħtieġ prekawzjonijiet dwar l-użu

Xi prodotti mediċinali jistgħu jaffettwaw il-funzjoni renali b' mod hażin u dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika, eż. NSAIDs, inklużi inibituri selettivi ta' cyclo-oxygenase (COX) II, impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACE, angiotensin converting enzyme), antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II u dijuretiċi, speċjalment dijuretiċi *loop*. Meta tibda jew tuża prodotti bħal dawn flimkien ma' metformin, huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali.

Prodotti mediċinali b'attività iperglicemika intrinsika

Glukokortikoidi (mogħtija permezz ta' rotot sistemici u lokali), agonisti ta' beta-2 u dijuretiċi (ara wkoll sezzjoni 4.4) għandhom attività iperglicemika intrinsika. Il-pazjent għandu jkun infurmat u monitoraġġ aktar frekwenti ta' glukożju fid-demm għandu jiġi mwettaq, speċjalment fil-bidu tal-kura bi prodotti mediċinali bħal dawn. Jekk meħtieġ, id-doża ta' Vipdomet għandha tkun aġġustata waqt it-terapija bil-prodott mediċinali l-iehor u mat-twaqqif tiegħu.

Impedituri ta' ACE

Impedituri ta' ACE jistgħu jnaqqsu l-livelli ta' glukożju fid-demm. Jekk meħtieġ, id-doża ta' Vipdomet għandha tkun aġġustata waqt it-terapija bil-prodott mediċinali l-iehor u mat-twaqqif tiegħu.

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq alogliptin

Alogliptin huwa prinċipalment eliminat mhux mibdul fl-awrina u l-metaboliżmu bis-sistema tal-enzimi ta' cytochrome (CYP) P450 hu negligibbli (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, interazzjonijiet ma' impedituri ta' CYP mhumiex mistennija u ma ġewx osservati.

Riżultati minn studji ta' interazzjoni klinika juru wkoll li m'hemm l-ebda effetti klinikament rilevanti ta' gemfibrozil (impeditur ta' CYP2C8/9), fluconazole (impeditur ta' CYP2C9), ketoconazole (impeditur ta' CYP3A4), cyclosporine (impeditur ta' p-glycoprotein), voglibose (impeditur ta' alfa-glucosidase), digoxin, metformin, cimetidine, pioglitazone jew atorvastatin fuq il-farmakokinetika ta' alogliptin.

Effetti ta' alogliptin fuq prodotti mediċinali oħra

Studji *in vitro* jissuggerixxu li alogliptin ma jxekkila u lanqas jinduċi iżoformi ta' CYP 450 f'konċentrazzjonijiet miksuba bid-doża rakkomandata ta' 25 mg alogliptin (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, interazzjoni ma' sottostrati ta' iżoformi ta' CYP 450 mhumiex mistennija u ma ġewx osservati. Fi studji *in vitro*, alogliptin instab li la huwa sottostrat u lanqas impeditur ta' trasportaturi ewlenin assoċjati ma' dispożizzjoni tas-sustanza attiva fil-kliewi: trasportatur anjoniku organiku-1, trasportatur anjoniku organiku-3 jew trasportatur katjoniku organiku-2 (OCT2 - organic cationic transporter-2). Barra minn hekk, it-tagħrif kliniku ma jissuggerixxi interazzjoni ma' impedituri jew sottostrati ta' p-glycoprotein.

Fi studji kliniċi, alogliptin ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika tal-kaffeina, (R)-warfarin, pioglitazone, glyburide, tolbutamide, (S)-warfarin, dextromethorphan, atorvastatin, midazolam, kontraċettivi orali (norethindrone u ethinyl oestradiol), digoxin, fexofenadine, metformin, jew cimetidine, u b'hekk ingħatat evidenza *in vivo* ta' tendenza baxxa li jikkawża reazzjonijiet interattivi ma' sottostrati ta' CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glycoprotein, u OCT2.

F'individwi b'saħħithom, alogliptin ma kellu l-ebda effett fuq il-prothrombin time jew International Normalised Ratio (INR) meta ngħata flimkien ma' warfarin.

Kombinazzjoni ta' alogliptin ma' prodotti mediċinali antidijabetiċi oħra

Riżultati minn studji b'metformin, pioglitazone (thiazolidinedione), voglibose (impeditur ta' alpha-glucosidase) u glyburide (sulphonylurea) ma wrew l-ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament rilevanti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' Vipdomet f'nisa tqal. Studji fil-firien tqal b'alogliptin flimkien ma' b'metformin bhala trattament ta' kombinazzjoni urew effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3) b'madwar 5-20 darba (għal metformin u alogliptin rispettivament) tal-esponiment tal-bniedem fid-doża rakkomandata.

Vipdomet m'għandux jingħata waqt it-tqala.

Riskju relatat ma' alogliptin

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' alogliptin f'nisa tqal. Studji f'animali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3).

Riskju relatat ma' metformin

Dejta limitata dwar l-użu ta' metformin f'nisa tqal ma jindikax zieda fir-riskju ta' anormalitajiet kongenitali. Studji f'animali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva f'doži klinikament rilevanti (ara 5.3).

Treddigh

Ma sarux studji fi frieh li jerdgħu bis-sustanzi attivi kkumbinati ta' Vipdomet. Fi studji li saru bis-sustanzi attivi individwali, kemm alogliptin u metformin kienu eliminati fil-ħalib ta' firien li kienu qed ireddgħu. Mhuwiex magħruf jekk aloglipidin jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Metformin huwa eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħar. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid li mhux eskluż.

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Vipdomet wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

L-effett ta' alogliptin fuq il-fertilità fil-bnedmin ma ġiex studjat. L-ebda effetti avversi fuq il-fertilità ma kienu osservati fi studju fuq animali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Vipdomet m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti għandhom ikunu mwissija dwar ir-riskju ta' ipoglicemija speċjalment meta jintuża f'kombinazzjoni ma' insulina jew pioglitazone.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-pankreatite akuta hija reazzjoni avversa serja attribwita għall-komponent ta' alogliptin f'Vipdomet (ara sezzjoni 4.4). Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, inkluż is-sindrome ta' Stevens-Johnson, reazzjonijiet anafilattiċi, u angjoedema huma serji u attribwiti għall-komponent ta' alogliptin f'Vipdomet (ara sezzjoni 4.4). Aċidoži lattika hija reazzjoni avversa serja, li sseħħ rari ħafna (<1/10,000), u hija attribwita għall-komponent ta' metformin f'Vipdomet (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet oħrajn bħal infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, nażofaringite, uġiġh ta' ras, gastroenterite, uġiġh addominali, dijarea, rimettar, gastrite, mard tar-rifluss gastroesofagali, ħakk, raxx, ipoglicemija jseħħu komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) (ara sezzjoni 4.4) li huma attribwiti għal Vipdomet.

Studji kliniċi li saru biex jappoġġjaw l-effikaċja u s-sigurtà ta' Vipdomet kienu jinvolvu l-ġhoti kongunt ta' alogliptin u metformin bħala pilloli separati. Madankollu, ir-riżultati ta' studji ta' bijoekwivalenza wrew li l-pilloli miksija b'rita ta' Vipdomet huma bijoekwivalenti għad-dozi korrispondenti ta' alogliptin u metformin mogħtija bħala pilloli separati.

L-informazzjoni provduta hija bbażata fuq total ta' 7,150 pazjent b'dijabete mellitus ta' tip 2, li jinkludu 4,201 pazjent ikkurati b'alogliptin u metformin, li pparteċipaw f'7 studji kliniċi, double-blind, ikkontrollati b'mod attiv jew bi placebo ta' fażi 3. Dawn l-istudji evalwaw l-effetti tal-ġhoti kongunt ta' alogliptin u metformin fuq il-kontroll glicemiku u s-sigurtà tagħhom bħala terapija ta' kombinazzjoni inizjali, bħala terapija doppja f'pazjenti inizjalment ikkurati b'metformin waħdu, u bħala terapija aġġuntiva ma' thiazolidinedione jew insulina.

Lista f' forma tabulari ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt skont il-klassifika tas-sistema tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma mfissra bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi Reazzjoni avversa	Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi		
	Alogliptin	Metformin	Vipdomet
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			
infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju	komuni		komuni
nażofaringite	komuni		komuni
Disturbi fis-sistema immuni			
sensittività eċċessiva*	mhux magħruf		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
aċidożi lattika*		rari ħafna	
tnaqqis/defiċjenza ta' vitamina B ₁₂ *		komuni	
Ipoglicemija*	komuni		komuni
Disturbi fis-sistema nervuża			
uġiġh ta' ras	komuni		komuni
togħma metallika		komuni	
Disturbi gastrointestinali			
gastroenterite			komuni
uġiġh addominali*	komuni	komuni ħafna	komuni
dijarea*	komuni	komuni ħafna	komuni
rimettar*		komuni ħafna	komuni
gastrite			komuni
mard tar-rifluss gastroesofagali	komuni		komuni
nuqqas t'aptit		komuni ħafna	
dardir		komuni ħafna	
pankreatite akuta*	mhux magħruf		
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
epatite		rari ħafna	
testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali*		rari ħafna	

Sistema tal-Klassifika tal-Organi Reazzjoni avversa	Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi		
	Alogliptin	Metformin	Vipdomet
disfunzjoni tal-fwied li tinkludi insuffiċjenza tal-fwied*	mhux magħruf		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			
ħakk	komuni	rari hafna	komuni
raxx	komuni		komuni
eritema		rari hafna	
kundizzjonijiet ta' qxur fil-ġilda li jinkludu s-sindrome ta' Stevens-Johnson*	mhux magħruf		
eritema multiforme*	mhux magħruf		
anġjoedema*	mhux magħruf		
urtikarja	mhux magħruf	rari hafna	
pemphigoid bl-inafjet*	mhux magħruf		
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			
nefrite interstizjali	mhux magħruf		
* ara sezzjoni 4.4 għal aktar informazzjoni			

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Aċidożi lattika: 0.03 każijiet/1,000 sena ta' pazjent (ara sezzjoni 4.4).

Sintomi gastrointestinali jseħħu bl-aktar mod frekwenti waqt il-bidu tat-terapija u jirriżolvu ruħhom spontanament fil-maġġoranza tal-każijiet. Dawn jistgħu jiġu evitati bit-teħid ta' metformin f'2 doži meħuda kuljum waqt jew wara l-ikel.

Ġew irrappurtati każijiet iżolati ta' epatite jew anormalitajiet fir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied li ġew riżolti meta twaqqaf metformin.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx dejta disponibbli dwar doża eċċessiva ta' Vipdomet.

Alogliptin

L-ogħla doži ta' alogliptin mogħtija fl-istudji kliniċi kienu doži waħdenin ta' 800 mg li ngħataw lil individwi b'saħħithom u doži ta' 400 mg darba kuljum għal 14-il jum lil pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 2 (ekwivalenti għal 32 darba u 16-il darba d-doża rakkomandata ta' kuljum ta' 25 mg alogliptin, rispettivament).

Metformin

Doża eċċessiva ta' metformin jew riskji konkomitantifl-istess hin jistgħu jwasslu għal aċidożi lattika. L-aċidożi lattika hija emerġenza medika u għandha tiġi trattata fl-isptar.

Immaniġġjar

F'każ ta' doża eċċessiva, miżuri xierqa ta' appoġġ għandhom jintużaw skont l-istat kliniku tal-pazjent.

Ammonti minimi ta' alogliptin tnehhew bl-emodijalisi (madwar 7% tas-sustanza tnehhiet matul sessjoni ta' emodijalisi ta' 3 sigħat). Għalhekk, l-emodijalisi hija ta' ftit benefiċċju kliniku fit-tnehhija ta' alogliptin f'każ ta' doża eċċessiva. Mhux magħruf jekk alogliptin jiġix eliminat b'dijalizi peritoneali.

L-aktar metodu effettiv biex jitneħħa lactate u metformin hu b'emodijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti mediċinali użati fid-dijabete; kombinazzjonijiet ta' prodotti mediċinali orali li jnaqqsu l-glukosju fid-demm.

Kodiċi ATC: A10BD13.

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Vipdomet jikkombina żewġ prodotti mediċinali li jaġixxu kontra l-iperġlicemija b'mekkaniżmi ta' azzjoni komplimentari u distinti sabiex jitjeb il-kontroll glicemiku f'pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 2: alogliptin, impeditur ta' dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, u metformin, membru tal-klassi ta' biguanides.

Alogliptin

Alogliptin huwa impeditur qawwi u selettiv ħafna ta' DPP-4, >10,000-darba aktar silettiv għal DPP-4 minn enzimi relatati oħra fosthom DPP-8 u DPP-9. DPP-4 hu l-enzima prinċipali involuta fid-degradazzjoni mgħaġġla tal-ormoni ta' incretin, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) u GIP (polypeptide insulinotropika li tiddependi fuq il-glucose), li jintreħew mill-imsaren u l-livelli jżiedu b'rispons għal xi ikla. GLP-1 u GIP iżidu l-bijosintesi tal-insulina u t-tnixxija miċ-ċelluli beta pankreatiċi, filwaqt li GLP-1 jinibixxi wkoll it-tnixxija ta' glucagon u l-produzzjoni ta' glucose fil-fwied. Alogliptin għalhekk itejjeb il-kontroll glicemiku permezz ta' mekkaniżmu li jiddependi mill-glucose, fejn l-insulina li tintreħa tittejjeb u l-livelli ta' glucagon jiġu mrażżna meta l-livelli tal-glucose ikunu għoljin.

Metformin

Metformin huwa biguanide b'effetti li jaġixxu kontra l-iperġlicemija, billi jnaqqas il-glukożju fil-plażma kemm bażali u anke wara l-ikel. Huwa ma jstimulax it-tnixxija tal-insulina u, għalhekk ma jipproduċix ipoglicemija.

Metformin jista' jaġixxi permezz ta' 3 mekkaniżmi:

- billi jnaqqas l-produzzjoni ta' glukożju tal-fwied billi jimpedixxi l-glukogenesi u l-glikogenolisi.
- fil-muskoli billi jżid b'mod modest is-sensittività għall-insulina, itejjeb it-tehid u l-użu ta' glukożju periferali.
- billi jdewwem l-assorbiment ta' glukożju fl-imsaren.

Metformin jstimula s-sintesi ta' glycogen intracellulari billi jaġixxi fuq glycogen synthase. Huwa jżid ukoll il-kapaċità ta' ġarr ta' tipi speċifiċi ta' trasportaturi tal-glukożju fir-riti (GLUT-1 u GLUT-4).

Fil-bniedem, indipendentement mill-azzjoni tiegħu fuq il-glicemija, metformin għandu effetti favorevoli fuq il-metaboliżmu tal-lipidi. Dan intwera fid-dożi terapewtiċi fi studji kliniċi kkontrollati ta' terminu medju jew twil, li metformin inaqqas il-livelli ta' kolesterol totali, kolesterol LDL u trigliceridi.

Effikaċja klinika

Studji kliniċi li saru biex jappoġġjaw l-effikaċja ta' Vipdomet kienu jinvolvu l-għoti kongunt ta' alogliptin u metformin bħala pilloli separati. Madanakollu, ir-riżultati ta' studji dwar bijoekwivalenza wrew li l-pilloli miksija b'rita ta' Vipdomet huma bijoekwivalenti għad-dożi korrispondenti ta' alogliptin u metformin meta jingħataw flimkien bħala pilloli separati.

L-għoti kongunt ta' alogliptin u metformin gie studjat bħala terapija doppja f'pazjenti li għal bidu kienu trattati b'metformin waħdu u bħala terapija aġġuntiva ma' thiazolidinedione jew insulina.

L-għoti ta' 25 mg alogliptin lil pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 2 iproduċa impediment massimu ta' DPP-4 fi żmien siegħa sa saġhtejn u qabeż 93% kemm wara doża waħda ta' 25 mg u wara 14-il jum ta' doża li tittieħdet darba kuljum. L-impediment ta' DPP-4 baqa' oġhla minn 81% f'24 siegħa wara 14-il jum ta' dożaġġ. Meta ttieħdet il-medja tal-koncentrazzjonijiet ta' glukosju 4 sigħat mit-teħid ta' ikel tal-kolazzjon, ikla ta' nofsinhar u ta' filgħaxija, għal 14-il jum ta' kura b'alogliptin 25 mg ta' alogliptin, din irriżultat fi tnaqqis medju kkoreġut bi placebo mil-linja bażi ta' -35.2 mg/dL.

Kemm alogliptin 25 mg waħdu u flimkien ma' pioglitazone 30 mg urew tnaqqis sinifikanti fil-glucose wara l-ikel u glucagon wara l-ikel filwaqt li għollew b'mod sinifikanti l-livelli attivi ta' GLP-1 wara l-ikel f'Ġimgħa 16 meta mqabbla mal-placebo ($p < 0.05$). Barra minn hekk, 25 mg alogliptin waħdu u flimkien ma' pioglitazone 30 mg irriżulta fi tnaqqis statistiku sinifikanti ($p < 0.001$) fit-trigliceridi totali f'Ġimgħa 16 kif imkejjejl mill-bidla fl-AUC₍₀₋₈₎ inkrementali wara l-ikel mil-linja bażi meta mqabbla mal-placebo.

Total ta' 7,151 pazjent b'dijabete mellitus ta' tip 2, li kienu jinkludu 4,202 pazjent ikkurati b'alogliptin u metformin, ipparteċipaw f'7 studji kliniċi double-blind b'kontroll attiv jew placebo ta' fażi 3 li saru biex jevalwaw l-effetti ta' alogliptin u metformin mogħtija flimkien fuq il-kontroll glicemiku u s-sigurtà tagħhom. F'dawn l-istudji, 696 pazjent trattat b'alogliptin/metformin kellhon ≥ 65 sena.

Globalment, it-trattament bid-doża rakkomandata ta' kuljum ta' 25 mg alogliptin flimkien ma' metformin tejjeb il-kontroll glicemiku. Dan kien iddeterminat bi tnaqqis klinikament rilevanti u statistikament sinifikanti fl-emoglobina glikosilata (HbA1c) u fil-glukosju fil-plażma wara s-sawm meta mqabbel ma' kontroll mil-linja bażi sal-punt aħhari tal-istudju. It-tnaqqis fl-HbA1c kien simili fis-sottogruppi differenti li kienu jinkludu indeboliment tal-kliewi, età, sess u l-indiċi tal-massa tal-gisem, filwaqt li d-differenzi bejn ir-razez (eż. Bojod u mhux Bojod) kienu żgħar. Tnaqqis klinikament sinifikanti fl-HbA1c meta mqabbel mal-kontroll kien ukoll osservat irrispettivament minn trattament fl-isfond tal-linja bażi. Linja bażi oġhla ta' HbA1c kienet assoċjata ma' tnaqqis akbar f'HbA1c. Ġeneralment, l-effetti ta' alogliptin fuq il-piż tal-gisem u lipidi kienu newtrali.

Alogliptin bħala terapija aġġuntiva ma' metformin

Iż-żieda ta' 25 mg alogliptin darba kuljum ma' terapija ta' metformin hydrochloride (doża medja = 1,847 mg) irriżultat f'titjib statistiku sinifikanti mil-linja bażi f'HbA1c u fil-glukosju fil-plażma wara s-sawm f'Ġimgħa 26 meta mqabbla maż-żieda ta' placebo (Tabella 2). B'mod sinifikanti kienu aktar il-pazjenti li rċevew alogliptin 25 mg (44.4%) li kisbu livelli fil-mira ta' HbA1c ta' $\leq 7.0\%$ meta mqabbla ma' dawk li rċevew placebo (18.3%) f'Ġimgħa 26 ($p < 0.001$).

Iż-żieda ta' 25 mg alogliptin darba kuljum ma' terapija ta' metformin hydrochloride (doża medja = 1,835 mg) irriżultat f'titjib mil-linja bażi f'HbA1c f'Ġimgħa 52 u Ġimgħa 104. F'Ġimgħa 52, it-tnaqqis f'HbA1c permezz ta' 25 mg alogliptin flimkien ma' metformin (-0.76%, Tabella 3) kien simili għal dak ikkawżat minn glipizide (doża medja = 5.2 mg) flimkien ma' terapija ta' metformin hydrochloride (doża medja = 1,824 mg, -0.73%). F'Ġimgħa 104, it-tnaqqis ta' HbA1c permezz ta' 25 mg alogliptin flimkien ma' metformin (-0.72%, Tabella 3) kien akbar minn dak ikkawżat minn glipizide flimkien ma' metformin (-0.59%). Bidla medja mil-linja bażi fil-glukosju fil-plażma wara s-sawm fil-Ġimgħa 52 għal alogliptin 25 mg u metformin kienet b'mod sinifikanti akbar minn dik għal glipizide u metformin ($p < 0.001$). Sa Ġimgħa 104, il-bidla medja mil-linja bażi fil-glucose fil-plażma waqt is-sawm għal 25 mg alogliptin u metformin kienet ta' -3.2 mg/dL meta mqabbel ma' 5.4 mg/dL għal glipizide u metformin. Aktar pazjenti li rċevew 25 mg alogliptin u metformin (48.5%) kisbu

livelli mmirati ta' HbA1c ta' $\leq 7.0\%$ meta mqabbel ma' dawk li rċevew glipizide u metformin (42.8%) ($p=0.004$).

L-ghoti kongunt ta' alogliptin 12.5 mg u 1,000 mg metformin hydrochloride darbtejn kuljum irriżulta f'titjib statistikament sinifikanti mil-linja bażi fl-HbA1c u l-glukosju fil-plażma wara s-sawm f'Ġimgħa 26 meta mqabbel kemm ma' alogliptin 12.5 mg darbtejn kuljum waħdu jew 1,000 mg metformin hydrochloride darbtejn kuljum waħdu. B'mod sinifikanti aktar pazjenti li rċevew 12.5 mg alogliptin u 1,000 mg metformin hydrochloride darbtejn kuljum (59.5%) kisbu livelli fil-mira ta' HbA1c ta' $< 7.0\%$ meta mqabbel ma' dawk li qed jirċievu jew 12.5 mg ta' alogliptin darbtejn kuljum biss (20.2%, $p<0.001$) jew 1,000 mg metformin hydrochloride darbtejn kuljum waħdu (34.3%, $p<0.001$) f'Ġimgħa 26.

Alogliptin bhala terapija agġuntiva ma' metformin ma' thiazolidinedione

Iż-żieda ta' alogliptin 25 mg darba kuljum mat-terapija bi pioglitazone (doża medja = 35.0 mg, bi jew mingħajr metformin jew sulphonylurea) irriżultat f'titjib statistikament sinifikanti mil-linja bażi fl-HbA1c u fil-glukosju fil-plażma wara s-sawm f'Ġimgħa 26 meta mqabbel maż-żieda ta' placebo (Tabella 2). Tnaqqis klinikament notevoli fl-HbA1c meta mqabbel ma' placebo kien osservat ukoll b'alogliptin 25 mg irrispettivament minn jekk il-pazjenti kinux qed jirċievu terapija b'metformin jew sulphonylurea fl-istess waqt. B'mod sinifikanti aktar pazjenti li kienu qed jirċievu alogliptin 25 mg (49.2%) kisbu l-livelli fil-mira ta' HbA1c ta' $\leq 7.0\%$ meta mqabbla ma' dawk li kienu qed jirċievu l-placebo (34.0%) f'Ġimgħa 26 ($p=0.004$).

Iż-żieda ta' alogliptin 25 mg darba kuljum ma' terapija bi 30 mg pioglitazone flimkien ma' metformin hydrochloride (doża medja = 1,867.9 mg) irriżultat f'titjib mil-linja bażi fl-HbA1c fil-Ġimgħa 52 li t-tnejn ma kinux inferjuri u statistikament superjuri għal dawk prodotti mit-terapija bi pioglitazone 45 mg u metformin (doża medja = 1,847.6 mg, Tabella 3). It-tnaqqis sinifikanti fl-HbA1c osservat b'alogliptin 25 mg flimkien ma' pioglitazone 30 mg u metformin kien konsistenti tul il-perjodu kollu tat-trattament ta' 52 ġimgħa meta mqabbel ma' pioglitazone 45 mg u metformin ($p<0.001$ fil-punti kollha taż-żmien). Barra minn hekk, bidla medja mil-linja bażi fil-FPG fil-Ġimgħa 52 għal alogliptin 25 mg flimkien ma' 30 mg pioglitazone u metformin kienet akbar b'mod sinifikanti minn dik għal 45 mg pioglitazone u metformin ($p<0.001$). B'mod sinifikanti aktar pazjenti li rċevew alogliptin 25 mg flimkien ma' pioglitazone 30 mg u metformin (33.2%) kisbu livelli fil-mira tal-livelli ta' HbA1c ta' $\leq 7.0\%$ meta mqabbla ma' dawk li rċevew pioglitazone 45 mg u metformin (21.3%) f'Ġimgħa 52 ($p<0.001$).

Alogliptin bhala terapija miżjuda għal metformin mal-insulina

Iż-żieda ta' alogliptin 25 mg darba kuljum ma' terapija bl-insulina (doża medja = 56.5 IU, bi jew mingħajr metformin) irriżultat f'titjib statistikament sinifikanti mil-linja bażi fl-HbA1c u fil-glukosju fil-plażma wara s-sawm f'Ġimgħa 26 meta mqabbel maż-żieda ta' placebo (Tabella 2). Tnaqqis klinikament sinifikanti fl-HbA1c meta mqabbel ma' placebo ġie osservat ukoll b'alogliptin 25 mg irrispettivament minn jekk il-pazjenti kinux qed jirċievu terapija b'metformin fl-istess waqt. Aktar pazjenti li kienu qed jirċievu alogliptin 25 mg (7.8%) kisbu livelli fil-mira ta' HbA1c ta' $\leq 7.0\%$ meta mqabbla ma' dawk li rċevew placebo (0.8%) f'Ġimgħa 26.

Tabella 2: Studju dwar bidla fl-HbA1c (%) mil-linja baži b' alogliptin 25 mg f' Ġimgħa 26 bi placebo (FAS, LOCF)			
Studju	Linja baži medja ta' HbA1c (%) (SD)	Bidla medja mil-linja baži fl-HbA1c (%)[†] (SE)	Bidla mil-linja baži kkoreġuta għal placebo f' HbA1c (%)[†] (2-sided 95% CI)
<i>Studji b' terapija kombinata aġġuntiva bil-placebo bħala kontroll</i>			
Alogliptin 25 mg darba kuljum ma' metformin (n=203)	7.93 (0.799)	-0.59 (0.054)	-0.48* (-0.67, -0.30)
Alogliptin 25 mg darba kuljum ma' sulphonylurea (n=197)	8.09 (0.898)	-0.52 (0.058)	-0.53* (0.73, -0.33)
Alogliptin 25 mg darba kuljum ma' thiazolidinedione ± metformin jew sulphonylurea (n=195)	8.01 (0.837)	-0.80 (0.056)	-0.61* (-0.80, -0.41)
Alogliptin 25 mg darba kuljum ma' insulina ± metformin (n=126)	9.27 (1.127)	-0.71 (0.078)	-0.59* (-0.80, -0.37)
FAS = full analysis set - sett ta' analiżi sħiħa LOCF = last observation carried forward - l-aħħar osservazzjoni mmexxija 'l quddiem [†] Medji tal-Least squares aġġustati għal stat ta' terapija antiiperglicemika fil-passat u valuri fil-linja baži * p<0.001 mqabbel mal-placebo jew ma' placebo+kura kombinata			

Tabella 3: Studju dwar il-bidla fl-HbA1c (%) mil-linja bażi b'alogliptin 25 mg b'kontroll attiv (PPS, LOCF)			
Studju	Linja bażi medja ta' HbA1c (%) (SD)	Bidla mil-linja bażi fl-HbA1c (%)[†] (SE)	Bidla mil-linja bażi kkoreġuta bil-kura f'HbA1c (%)[†] (1-sided 95% CI)
<i>Studji b'terapija ta' kombinazzjoni aġġuntiva</i>			
Alogliptin 25 mg darba kuljum ma' metformin vs sulphonylurea u metformin			
Bidla f'Ġimgħa 52 (n=382)	7.61 (0.526)	-0.76 (0.027)	-0.03 (-infinità, 0.059)
Bidla f'Ġimgħa 104 (n=382)	7.61 (0.526)	-0.72 (0.037)	-0.13* (-infinità, -0.006)
Alogliptin 25 mg darba kuljum b'thiazolidinedione + metformin vs thiazolidinedione ittitrat u metformin			
Bidla f'Ġimgħa 26 (n=303)	8.25 (0.820)	-0.89 (0.042)	-0.47* (-infinità, -0.35)
Bidla f'Ġimgħa 52 (n=303)	8.25 (0.820)	-0.70 (0.048)	-0.42* (-infinità, -0.28)
PPS = per protocol set - sett skont il-protokoll LOCF = last observation carried forward - l-aħħar osservazzjoni mmexxija 'l quddiem * Noninferjorità u superjorità muriġa statistikament [†] Medji tal-Least squares aġġustati għal stat ta' terapija antiiperglicemika fil-passat u valuri fil-linja bażi			

Anzjani (≥65 sena)

L-effikaċja u s-sigurtà tad-dozi rakkomandati ta' alogliptin u metformin f'sottogrupp ta' pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 2 u li kellhom ≥65 sena kienu evalwati u nstabu li huma konsistenti mal-profil miksub f'pazjenti ta' <65 sena.

Sigurtà klinika

Sigurtà Kardjovaskulari

F'analizi miġbura tad-dejta minn 13-il studju, l-inċidenza globali ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali u puplesija mhux fatali kienet komparabbli f'pazjenti kkurati b'25 mg alogliptin, kontroll attiv jew placebo.

Barra dan, sar studju prospettiv u randomised dwar riżultati ta' sigurtà kardjovaskulari b'5,380 pazjent b'riskju kardjovaskulari eżistenti għoli biex jeżamina l-effett ta' alogliptin meta mqabbel mal-placebo (meta jżieded ma' kura standard) fuq avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri (MACE - *major adverse cardiovascular events*) inkluż iż-żmien sal-ewwel okkorrenza ta' kwalunkwe avveniment fil-kompożitu ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali u puplesija mhux fatali f'pazjenti b'avveniment koronarju akut reċenti (15 sa 90 jum). Fil-linja bażi, il-pazjenti kellhom età medja ta' 61 sena, tul medju tad-dijabete ta' 9.2 snin, u HbA1c medju ta' 8.0%.

L-istudju wera li alogliptin ma żiedx r-riskju li wiehed ikollu MACE meta mqabbel mal-placebo [Proporzjon ta' Periklu: 0.96; Intervall ta' Kunfidenza ta' 99% fuq naħa waħda: 0-1.16]. Fil-grupp ta'

alogliptin, 11.3% tal-pazjenti kellhom MACE meta mqabbel ma' 11.8% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo.

Tabella 4. MACE Irrappurtati fl-istudju dwar riżultati kardjovaskulari		
	Numru ta' Pazjenti (%)	
	Alogliptin 25 mg	Plaċebo
	N=2,701	N=2,679
Punt Finali Primarju Kompost [L-Ewwel Avveniment ta' Mewt CV, MI Mhux Fatali u Puplesija Mhux Fatali]	305 (11.3)	316 (11.8)
Mewt Kardjovaskulari*	89 (3.3)	111 (4.1)
Infart Mijokardijaku Mhux Fatali	187 (6.9)	173 (6.5)
Puplesija Mhux Fatali	29 (1.1)	32 (1.2)
* B'kollox kien hemm 153 individwu (5.7%) fil-grupp ta' alogliptin u 173 individwu (6.5%) fil-grupp tal-plaċebo li mietu (mortalità minn kull kawża)		

Kien hemm 703 pazjent li kellhom avveniment fi hdan il-punt finali sekondarju kompost ta' MACE (l-ewwel avveniment ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali u vaskularizzazzjoni urgenti mill-ġdid minhabba angina mhux stabbli). Fil-grupp ta' alogliptin, 12.7% (344 individwu) kellhom episodju fi hdan il-punt finali sekondarju kompost ta' MACE, meta mqabbel ma' 13.4% (359 individwu) fil-grupp tal-plaċebo [Proporzjon ta' Periklu = 0.95; Intervall ta' kunfidenza ta' 99% fuq naħa waħda: 0-1.14].

Ipoglicemija

F'analizi miġbura tat-tagħrif minn 12-il studju, l-inċidenza globali ta' kull episodju ta' ipoglicemija kien aktar baxx f'pazjenti kkurati b'alogliptin 25 mg milli f'pazjenti kkurati b'alogliptin 12.5 mg, kontroll attiv jew plaċebo (3.6%, 4.6%, 12.9% u 6.2%, rispettivament). Il-maġġoranza ta' dawn l-episodji kienu hġief sa moderati fl-intensità. L-inċidenza globali ta' episodji ta' ipoglicemija severa kienet komparabbli f'pazjenti kkurati b'25 mg ta' alogliptin jew alogliptin 12.5 mg, u inqas mill-inċidenza f'pazjenti kkurati b'kontroll attiv jew plaċebo (0.1%, 0.1%, 0.4% u 0.4%, rispettivament). Fl-istudju prospettiv, randomised u kkontrollat dwar riżultati kardjovaskulari, avvenimenti ta' ipoglicemija rrapportati mill-investigatur kienu simili f'pazjenti li rċevew plaċebo (6.5%) u f'pazjenti li rċevew alogliptin (6.7%) flimkien ma' kura standard.

Fi prova klinika ta' alogliptin bħala monoterapija, l-inċidenza ta' ipoglicemija kienet simili għal dik tal-plaċebo, u inqas mill-plaċebo fi prova oħra bħala terapija aġġuntiva ma' sulphonylurea.

Rati oġhla ta' ipoglicemija kienu osservati bit-terapija tripla ma' thiazolidinedione u metformin u flimkien mal-insulina, kif osservat b'impedituri oħra ta' DPP-4.

Pazjenti (≥65 sena) b'dijabete mellitus ta' tip 2 huma kkunsidrati aktar suxxettibbli għal episodji ta' ipoglicemija minn pazjenti ta' <65 sena. F'analizi miġbura tad-dejta minn 12-il studju, l-inċidenza globali ta' kwalunkw episodju ta' ipoglicemija kienet simili f'pazjenti ta' ≥65 sena kkurati b'alogliptin 25 mg (3.8%) bħal dik f'pazjenti ta' <65 sena (3.6%).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Vipdomet f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament b'dijabete mellitus ta' tip 2 (ara sezzjoni 4.2 għall-informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Ir-riżultati ta' bijoekwivalenza f'individwi b'saħħithom urew li l-pilloli miksija b'rita ta' Vipdomet huma bijoekwivalenti għad-doži korrispondenti ta' alogliptin u metformin mogħtija flimkien bhala pilloli separati.

L-għoti flimkien ta' alogliptin 100 mg darba kuljum u 1,000 mg metformin hydrochloride darbtejn kuljum għal 6 ijiem f'individwi b'saħħithom ma kellux effetti klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' alogliptin jew metformin.

L-għoti ta' Vipdomet mal-ikel ma rriżultax f'bidla fl-espożizzjoni totali (AUC) għal alogliptin jew metformin. Madankollu, l-ogħla konċentrazzjonijiet medji fil-plażma ta' alogliptin u metformin tnaqqsu bi 13% u 28% meta Vipdomet kien mogħti mal-ikel, rispettivament. Ma kien hemm l-ebda bidla fil-hin għal konċentrazzjoni massima fil-plażma (T_{max}) għal alogliptin, iżda kien hemm dewmien fit- T_{max} ta' 1.5 sigħat għal metformin. Dawn il-bidliet mhux probabbli li jkunu klinikament sinifikanti (ara hawn taħt).

Vipdomet għandu jittiehed darbtejn kuljum minħabba l-farmakokinetika tal-komponent tiegħu ta' metformin. Għandu wkoll jittiehed mal-ikel biex jitnaqqsu l-effetti gastrointestinali mhux mixtieqa assoċjati ma' metformin (ara sezzjoni 4.2).

Il-farmakokinetiċi ta' Vipdomet fi tfal u adolexxenti ta' <18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli (ara sezzjoni 4.2).

Is-sezzjoni li ġejja tiddeskrivi l-karatteristiċi farmakokinetiċi tal-komponenti individwali ta' Vipdomet (alogliptin/metformin) kif irrapportat fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rispettiv tagħhom.

Alogliptin

Intwera li l-farmakokinetika ta' alogliptin hija simili f'individwi b'saħħithom u f'pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 2.

Assorbiment

Il-bijodisponibilità assoluta ta' alogliptin hija ta' madwar 100%.

L-għoti mal-ikel b'ħafna xaħam ma rriżulta f'ebda bidla fl-espożizzjoni totali u massima għal alogliptin. Għalhekk, alogliptin jista' jingħata bi jew mingħajr ikel.

Wara l-għoti ta' doži orali wahdenin sa 800 mg f'individwi b'saħħithom, alogliptin kien assorbit malajr bl-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jsehħu minn siegħa sa sagħtejn (T_{max} medjan) wara d-dożagġ.

L-ebda akkumulazzjoni klinikament rilevanti wara dożagġ multiplu ma kien osservat la f'individwi b'saħħithom u lanqas f'pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 2.

L-espożizzjoni totali u massima għal alogliptin żdied proporzjonalment f'medda ta' doži singoli ta' 6.25 mg sa 100 mg alogliptin (li jkopru medda tad-doži terapewtiċi). Il-koeffiċjent ta' varjanza bejn individwu u ieħor għall-AUC ta' alogliptin kien żgħir (17%).

Distribuzzjoni

Wara doża wahda ta' alogliptin 12.5 mg ġol-vina lil individwi b'saħħithom, il-volum ta' distribuzzjoni matul il-faзи terminali kienet ta' 417 L li jindika li s-sustanza attiva ġiet distribwita tajjeb fit-tessut.

Alogliptin huwa 20-30% marbut ma' proteini tal-plażma.

Bijotrasformazzjoni

Alogliptin ma jgħaddix minn metabolizmu estensiv, b'60-70% tad-doża titnehha bhala sustanza attiva mhux mibdula fl-awrina.

Żewġ metaboliti minuri nstabu wara l-għoti ta' doża orali ta' [¹⁴C] alogliptin, N-demethylated alogliptin, M-I (< 1% tal-kompost ġenitur), u N-acetylated alogliptin, M-II (< 6% tal-kompost ġenitur). M-I huwa metabolit attiv u huwa impeditur selettiv hafna ta' DPP-4 simili għal alogliptin; M-II ma juri l-ebda attività inibitorja lejn DPP-4 jew enzimi oħra relatati ma' DPP. Tagħrif *in vitro* jindika li CYP2D6 u CYP3A4 jikkontribwixxu għall-metabilizmu ristrett ta' alogliptin.

Studji *in vitro* jindikaw li alogliptin ma jinduċix CYP1A2, CYP2B6 u CYP2C9 u ma jinibixxix CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 jew CYP3A4 f'konċentrazzjonijiet miksuba bid-doża rakkomandata ta' 25 mg alogliptin. Studji *in vitro* wrew li alogliptin hu induttur hafif ta' CYP3A4 iżda ma ntweriex li alogliptin jinduċi CYP3A4 fi studji *in vivo*.

Fi studji *in vitro*, alogliptin ma kienx inibitur tat-trasportaturi tal-kliewi li ġejjin; OAT1, OAT3 u OCT2.

Alogliptin jeżisti prinċipalment bhala l-(R)-enantiomer (>99%) u jgħaddi minn ftit jew xejn konverżjoni kirali *in vivo* għall-(S)-enantiomer. L-(S)-enantiomer ma jistax jiġi osservat f'doži terapewtiċi.

Eliminazzjoni

Alogliptin ġie eliminat b'half-life terminali medja ($T_{1/2}$) ta' madwar 21 siegħa.

Wara l-għoti ta' doża orali ta' [¹⁴C] alogliptin, 76% tar-radjuattività totali ġiet eliminata fl-awrina u 13% kienet irkuprata fl-ippurġar.

It-tnehhija medja mill-kliewi ta' alogliptin (170 mL/min) kienet akbar mir-rata medja ta' filtrazzjoni glomerulari stmata (madwar 120 mL/min), li tissuggerixxi eliminazzjoni attiva mill-kliewi.

Dipendenza fuq il-ħin

Espożizzjoni total ($AUC_{(0-inf)}$) għal alogliptin wara l-għoti ta' doża waħda kien simili għall-espożizzjoni matul intervall ta' doża waħda ($AUC_{(0-24)}$) wara 6 ijiem ta' dożaġġ ta' darba kuljum. Dan jindika li l-kinetiċi ta' alogliptin mhux dipendenti fuq il-ħin wara dożaġġ multiplu.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Doża waħda ta' 50 mg alogliptin kienet mogħtija lil 4 gruppi ta' pazjenti bi gradi diversi ta' indeboliment tal-kliewi (CrCl permezz tal-formula Cockcroft-Gault):

ħafifa (CrCl = >50 sa ≤80 mL/min), moderata (CrCl = ≥30 sa ≤50 mL/min),

severa (CrCl = <30 mL/min) u mard tal-kliewi tal-aħħar stadju fuq emodjalisi.

Ġiet osservata zieda ta' 1.7 darbiet aktar fl-AUC għal alogliptin f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif. Madankollu, peress li d-distribuzzjoni ta' valuri ta' AUC għal alogliptin f'dawn il-pazjenti kienet fl-istess firxa bhall-individwi tal-kontroll, l-ebda aġġustament fid-doża ta' alogliptin għal pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi ma hija neċessarja (ara sezzjoni 4.2).

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat jew sever, jew mard tal-kliewi tal-aħħar stadju fuq emodjalisi, zieda fl-esponiment sistemiku għal alogliptin ta' madwar 2 u 4 darbiet kien osservat, rispettivament. (Pazjenti b'mard tal-kliewi tal-aħħar stadju kellhom dijaliżi tad-demmi immedjament wara d-dożaġġ ta' alogliptin. Fuq il-baži ta' konċentrazzjonijiet medji tad-dijalizzat, madwar 7% tas-sustanza attiva kienet mnehhija matul sessjoni ta' emodjalisi ta' 3 sigħat.) Għalhekk, sabiex jinżammu esponimenti sistemici għal alogliptin li huma simili għal dawk osservati f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali, doži aktar baxxi ta' alogliptin għandhom jintużaw f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat jew sever, jew b'mard tal-kliewi tal-aħħar stadju li jeħtieġu dijaliżi (ara hawn fuq u sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

L-espożizzjoni totali għal alogliptin kienet ta' madwar 10% aktar baxxa u l-espożizzjoni massima kienet madwar 8% aktar baxxa f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom bħala kontroll. Il-kobor ta' dan it-tnaqqis ma kienx ikkunsidrat li hu klinikament rilevanti. Għalhekk, l-ebda aġġustament fid-doża ta' alogliptin mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif sa moderat (puntegġi ta' Child-Pugh ta' 5 sa 9). Alogliptin ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (puntegġ ta' Child-Pugh ta' >9).

Età, sess, razza, piż tal-ġisem

Età (65-81 sena), sess, razza (abjad, iswed u Ażjan) u l-piż tal-ġisem ma kellhom l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetiċi ta' alogliptin. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetiċi ta' alogliptin fi tfal u adolexxenti ta' <18-il sena ma ġietx determinata. Dejta mhux disponibbli (ara sezzjoni 4.2 u hawn fuq).

Metformin

Assorbiment

Wara doża orali ta' metformin, il-koncentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max}) tintlaħaq f' madwar 2.5 sigħat (T_{max}). Il-bijodisponibilità assoluta ta' pillola ta' 500 mg jew 850 mg metformin hydrochloride hija ta' madwar 50-60% f'individwi b'saħħithom. Wara doża orali, il-proporzjon mhux assorbit irkuprat mill-ippurgar kien ta' 20-30%.

Wara għoti orali, l-assorbiment ta' metformin huwa saturat u mhux komplut. Huwa preżunt li l-farmakokinetika tal-assorbiment ta' metformin mhix lineari.

Fid-doži rakkomandati ta' metformin u l-iskedi tad-dożaġġ, il-koncentrazzjonijiet tal-plażma fl-istat fiss ta' metformin jintlaħqu fi żmien 24 sa 48 siegħa u huma ġeneralment inqas minn 1 mikrogramma/mL. Fi studji kliniċi kkontrollati, livelli massimi ta' metformin fil-plażma (C_{max}) ma qabżux 4 mikrogrammi/mL anke f'doži massimi.

L-ikel idewwem bi ftit u jnaqqas il-firxa ta' assorbiment ta' metformin. Wara l-għoti mill-ħalq ta' pillola ta' 850 mg ta' metformin hydrochloride, il-koncentrazzjoni massima fil-plażma kienet ta' 40% aktar baxxa, l-AUC tnaqqas b'25% u ż-żmien sa x'ħin tintlaħaq konċentrazzjoni massima fil-plażma (T_{max}) kien imtawwal b'35 minuta. Ir-rilevanza klinika ta' dawn ir-riżultati mhix magħrufa.

Distribuzzjoni

It-twaħħil ma' proteini fil-plażma huwa ftit li xejn. Metformin jinqasam f'eritrociti. L-ogħla livell fid-demm huwa inqas mill-ogħla livell fil-plażma u jidher madwar l-istess żmien. Iċ-ċelluli homor tad-demm x'aktarx jirrappreżentaw kompartament sekondarju ta' distribuzzjoni. Il-volum medju ta' distribuzzjoni (V_d) varja bejn 63-276 L.

Bijotrasformazzjoni

Metformin jiġi eliminat mingħajr ma jinbidel fl-awrina. L-ebda metabolit ma ġie identifikat fil-bniedem.

Eliminazzjoni

It-tneħħija mill-kliewi ta' metformin hija ta' >400 mL/min li tindika li metformin jitneħħa permezz ta' filtrazzjoni glomerulari u tnixxija tubulari. Wara doża orali, il-half-life terminali apparenti hija ta' madwar 6.5 sigħat.

Meta l-funzjoni tal-kliewi tkun indebolita, it-tneħħija mill-kliewi titnaqqas b'mod proporzjonali ma' dik tal-kreatinina u, għalhekk, il-half life ta' eliminazzjoni titwal, u dan iwassal għal livelli ogħla ta' metformin fil-plażma.

Vipdomet

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Minhabba l-komponent tiegħu ta' metformin, Vipdomet m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever jew fl-Istadju ta' mard tal-kliwi tal-ahħar stadju li jeħtieg id-dijalizi (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Vipdomet m'għandux jintuża f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

It-trattament fl-istess waqt b'alogliptin u metformin ma pproduċa l-ebda tossiċità ġdida u l-ebda effett fuq it-tossikokinetika tal-ebda wieħed miż-żewġ komposti ma ġie osservat.

Fil-firien l-ebda anormalità tal-feti relatata mal-kura ma seħhet wara l-għoti fl-istess hin fil-margini ta' esponiment ta' madwar 28 sa 29 darba għal alogliptin u minn 2 sa 2.5 darbiet għal metformin fid-doża massima rakkomandata għall-bniedem ta' 25 mg/jum u 2,000 mg/jum, rispettivament.

Il-kombinazzjoni żvelat potenzjal teratoġeniku f'numri żgħar ta' feti (mikroftalmija, nefħa żgħira fl-għajnejn u palat mixquq) f'doži oġhla ta' metformin (margini ta' esponiment ta' madwar 20 darba u 5 sa 6 darbiet tad-doża massima rakkomandata għall-bniedem għal alogliptin u metformin, rispettivament).

It-tagħrif li ġej huma riżultati minn studji mwettqa b'alogliptin jew metformin individwalment.

Alogliptin

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika u effett tossiku ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Il-livell ta' effetti avversi mhux osservati (NOAEL - no-observed adverse effect level) fl-istudji dwar tossiċità b'doża ripetuta fil-firien u l-klieb li damu sejrini sa 26 u 39 ġimgħa, rispettivament, iproduċew margni ta' espożizzjoni li kienu madwar 147 u 227 darba rispettivament, l-espożizzjoni fil-bniedem fid-doża totali rakkomandata għal kuljum ta' alogliptin 25 mg.

Alogliptin ma kienx ġenotossiku f'sensiela standard ta' studji ġenotossici li saru *in vitro* u *in vivo*.

Alogliptin ma kienx karċinoġeniku fi studji dwar il-karċinoġenicità li damu sentejn fil-firien u l-ġrieden. Iperplasija sempliċi transizzjonali taċ-ċelluli minima sa hafifa ġiet osservata fil-bużżieqa tal-awrina ta' firien irġiel fl-inqas doża li ntuzat (27 darba tal-esponiment uman) mingħajr ma ġie stabbilit NOEL ċar (livell ta' ebda effett osservat).

L-ebda effett avvers ta' alogliptin ma kien osservat fuq il-fertilità, prestazzjoni riproduttiva jew żvilupp embrijoniku bikri fil-firien sa espożizzjoni sistemika ferm oġhla mill-esponiment tal-bniedem fid-doża rakkomandata. Għalkemm il-fertilità ma kinitx affettwata, żieda statistika żgħira ta' sperma anormali ġiet osservata fl-irġiel f'esponiment ferm aktar għolja mill-massimu ta' espożizzjoni fil-bniedem fid-doża rakkomandata.

Alogliptin għadda fil-plaċenta fil-firien.

Alogliptin ma kienx teratoġeniku fil-firien jew f'niek b'espożizzjoni sistemika f'NOAELs ferm aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem fid-doża rakkomandata. Doži oġhla ta' alogliptin ma kinux teratoġeniċi imma rriżultaw f'tossiċità materna, u kienu assoċjati ma' dewmien u/jew nuqqas ta' ossifikazzjoni fl-għadam u tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu.

Fi studju ta' żvilupp qabel u wara t-twelid fil-firien, espożizzjonijiet ferm oghla mill-espożizzjoni umana fid-doża rakkomandata ma għamilx hsara lill-embriju li qed jiżviluppa jew jaffettwa t-tkabbir u l-iżvilupp ta' frieh. Doži oghla ta' alogliptin naqsu l-piż tal-ġisem tal-frieh u kkawżaw xi effetti fuq l-iżvilupp kkunsidrati sekondarji għall-piż baxx tal-ġisem.

Studji fuq firien li kienu qed ireddgħu jindikaw li alogliptin jiġi eliminat fil-ħalib.

L-ebda effett relatat ma' alogliptin ma kien osservati f'firien minorenni wara l-għoti ta' doži ripetuti għal 4 u 8 ġimgħat.

Metformin

Tagħrif mhux kliniku għal metformin ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Mannitol
Microcrystalline cellulose
Povidone K30
Crospovidone Tip A
Magnesium stearate

Il-kisi tal-pillola

Hypromellose
Talc
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji ta' polychlorotrifluoroethylene (PCTFE)/polyvinyl chloride (PVC) b'fojl tal-aluminju li tista' timbotta minnha. Daqsijiet tal-pakketti ta' 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 jew pakketti multipli li fihom 196 (2 pakketti ta' 98) pillola miksjta b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Id-Danimarka

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/843/001-026

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19/09/2013
Data tal-aħħar tiġdid: 24 meju 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU MINGHAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-gestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-gestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA (B'KAXXA BLU)
(PAKKETTI MULTIPLI ESKLUŻI)**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vipdomet 12.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

Alogliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 12.5 mg alogliptin (b'hala benzoate) u 850 mg metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita
20 pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita
112-il pillola miksija b'rita
120 pillola miksija b'rita
180 pillola miksija b'rita
196 pillola miksija b'rita
200 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/843/001 10 pilloli miksija b'rita
EU/1/13/843/002 14-il pillola miksija b'rita
EU/1/13/843/003 20 pillola miksija b'rita
EU/1/13/843/004 28 pillola miksija b'rita
EU/1/13/843/005 56 pillola miksija b'rita
EU/1/13/843/006 60 pillola miksija b'rita
EU/1/13/843/007 98 pillola miksija b'rita
EU/1/13/843/008 112-il pillola miksija b'rita
EU/1/13/843/009 120 pillola miksija b'rita
EU/1/13/843/010 180 pillola miksija b'rita
EU/1/13/843/011 196 pillola miksija b'rita
EU/1/13/843/012 200 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Vipdomet 12.5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA INTERMEDJA (MINGHAJR KAXXA BLU)
PAKKETTI MULTIPLI BISS (2X98 PILLOLI)**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vipdomet 12.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

Alogliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 12.5 mg alogliptin (b'hala benzoate) u 850 mg metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

98 pilloli miksija b'rita

Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistgħux jinbiegħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/843/025 2x98 pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Vipdomet 12.5 mg/850 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**TIKKETTA TA' BARRA ((B'KAXXA BLU))
PAKKETTI MULTIPLI BISS (2X98 PILLOLI)**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vipdomet 12.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

Alogliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 12.5 mg alogliptin (b'hala benzoate) u 850 mg metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 196 (2 pakketti ta' 98) pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/843/025 196 (2x98) pilloli miksija b'rita (pakkett multiplu)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Vipdomet 12.5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vipdomet 12.5 mg/850 mg pilloli

Alogliptin/metformin hydrochloride

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA (B'KAXXA BLU)
(PAKKETTI MULTIPLI ESKLUŻI)**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vipdomet 12.5 mg/1,000 mg pilloli miksija b'rita

Alogliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 12.5 mg alogliptin (b'hala benzoate) u 1,000 mg metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita
20 pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita
112-il pillola miksija b'rita
120 pillola miksija b'rita
180 pillola miksija b'rita
196 pillola miksija b'rita
200 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/843/013 10 pilloli miksija b'rita
EU/1/13/843/014 14-il pillola miksija b'rita
EU/1/13/843/015 20 pillola miksija b'rita
EU/1/13/843/016 28 pillola miksija b'rita
EU/1/13/843/017 56 pillola miksija b'rita
EU/1/13/843/018 60 pillola miksija b'rita
EU/1/13/843/019 98 pillola miksija b'rita
EU/1/13/843/020 112-il pillola miksija b'rita
EU/1/13/843/021 120 pillola miksija b'rita
EU/1/13/843/022 180 pillola miksija b'rita
EU/1/13/843/023 196 pillola miksija b'rita
EU/1/13/843/024 200 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Vipdomet 12.5 mg/1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA INTERMEDJA (MINGHAJR KAXXA BLU)
PAKKETTI MULTIPLI BISS (2X98 PILLOLI)**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vipdomet 12.5 mg/1,000 mg pilloli miksija b'rita

Alogliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 12.5 mg alogliptin (b'hala benzoate) u 1,000 mg metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

98 pilloli miksija b'rita

Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/843/026 2x98 pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Vipdomet 12.5 mg/1,000 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**TIKKETTA TA' BARRA ((B'KAXXA BLU))
PAKKETTI MULTIPLI BISS (2X98 PILLOLI)**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vipdomet 12.5 mg/1,000 mg pilloli miksija b'rita

Alogliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 12.5 mg alogliptin (bħala benzoate) u 1,000 mg metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 196 (2 pakketti ta' 98) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/843/026 196 (2x98) pilloli miksija b'rita (packet multiplu)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Vipdomet 12.5 mg/1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vipdomet 12.5 mg/1,000 mg pilloli

Alogliptin/metformin hydrochloride

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Vipdomet 12.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
Vipdomet 12.5 mg/1,000 mg pilloli miksija b'rita
Alogliptin/metformin hydrochloride

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina, peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Vipdomet u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Vipdomet
3. Kif għandek tiehu Vipdomet
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Vipdomet
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Vipdomet u għalxiex jintuża

X'inhu Vipdomet

Vipdomet fih żewġ medicini differenti li jissejġu alogliptin u metformin f'pillola waħda:

- alogliptin jappartjeni għal grupp ta' medicini li jissejġu impedituri ta' DPP-4 (impedituri ta' dipeptidyl peptidase-4). Alogliptin jaġixxi billi jgħolli l-livelli tal-insulina fil-ġisem wara ikla u jnaqqas l-ammont ta' zokkor fil-ġisem.
- metformin jappartjeni għal grupp ta' medicini li jissejġu biguanides li jgħinu wkoll biex ibaxxu z-zokkor fid-demem billi jnaqqsu l-ammont ta' zokkor li jsir fil-fwied u jgħinu l-insulina biex taħdem b'mod aktar effettiv.

Dawn iż-żewġ gruppi ta' medicini huma "antidijabetiċi orali".

Għalxiex jintuża Vipdomet

Vipdomet jintuża biex ibaxxi l-livell ta' zokkor fid-demem f'adulti b'dijabete ta' tip 2. Id-dijabete ta' tip 2 tissejjaħ ukoll dijabete mellitus li ma tiddependix mill-insulina jew NIDDM.

Vipdomet jittiehed meta z-zokkor fid-demem tiegħek ma jkunx jista' jiġi kkontrollat b'mod adegwat mid-dieta, eżerċizzju fiżiku u medicini oħra ta' kontra d-dijabete bħal metformin waħdu; insulina waħedha, jew metformin u pioglitazone meħuda flimkien.

Jekk diġà qed tiehu kemm alogliptin u metformin bħala pilloli individwali, Vipdomet jista' jieħu posthom f'pillola waħda.

Huwa importanti li tkompli segwi l-pariri dwar id-dieta u l-eżerċizzju li l-infermiera jew it-tabib tiegħek ikunu tawk.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Vipdomet

Tihux Vipdomet

- jekk inti allergiku għal aloglipidin, metformin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
- jekk kellek reazzjoni allergika serja għal kwalunkwe medicini simili oħrajn li tiehu biex tikkontrolla l-ammont ta' zokkor fid-demem tiegħek. Sintomi ta' reazzjoni allergika serja jistgħu jinkludu; raxx, irqajja' homor imtella' fuq il-gilda (urtikarja), nefha tal-wieċ, xufftejn, ilsien, u gerżuma li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tiehu n-nifs jew tibra'. Sintomi addizzjonali jistgħu jinkludu ħakk generali u sensazzjoni ta' shana speċjalment li jaffettwaw l-gilda tar-ras, il-halq, il-gerżuma, il-pali tal-idejn u l-qiegh tas-saqajn (Sindrome ta' Stevens-Johnson).
- Jekk għandek funzjoni tal-kliwi imnaqqsa b'mod sever.
- jekk għandek dijabete mhux ikkontrollata, b'pereżempju, iperglicemija severa (glucose għoli fid-demem), dardir, rimettar, dijarea, telf mgħaġġel fil-piż, acidozi lattika (ara "Riskju ta' acidozi lattika" hawn taht) jew ketoacidozi. Ketoacidozi hija kundizzjoni fejn sustanzi msejha 'korpi ta' ketoni' jakkumulaw fid-demem u jistgħu jwasslu għal prekoma diabetika. Sintomi jinkludu wġiġh fl-istonku, tehid ta' nifs mgħaġġel u fil-fond, ngħas jew in-nifs tiegħek jiżviluppa riha ta' frott mhux tas-soltu.
- jekk għandek infezzjoni severa jew inti deidratat b'mod serju (tlift hafna ilma minn gismek)
- jekk riċentement kellek attakk tal-qalb jew għandek problemi severi fiċ-ċirkolazzjoni inkluż xokk
- jekk għandek diffikultajiet severi fin-nifs
- jekk għandek mard tal-fwied
- jekk tixrob hafna alkoħol (jew kuljum jew fi kwantitajiet kbar biss minn żmien għal żmien)

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tiehu Vipdomet:

- jekk għandek dijabete ta' tip 1 (gismek ma jiproduċix insulina).
- jekk qed tiehu Vipdomet mal-insulina jew thiazolidinedione. It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun jixtieq inaqqas id-doża tiegħek tal-insulina jew thiazolidinedione meta tehodha flimkien ma' Vipdomet sabiex jiġi evitat li l-livell ta' zokkor jitbaxxa wisq (ipoglicemija).
- iekk qed tiehu medicina oħra għad-dijabete li fiha "sulphonylurea", m'għandekx tibda tiehu Vipdomet.
- jekk għandek jew kellek mard tal-frixa.
- f'każ ta' sintomi li jissuggerixxu ħsara fil-fwied waqt it-terapija bil-Vipdomet.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk ikollok infafet fil-gilda, minhabba li dan jista' jkun sinjal ta' kundizzjoni msejha pemphigoid bl-infafet. It-tabib tiegħek jista' jitolbok biex twaqqaf alogliptin.

Riskju ta' acidozi lattika

Vipdomet jista' jikkawża effett sekondarju rari hafna, izda serju hafna li jissejjaħ acidozi lattika, b'mod partikulari jekk il-kliwi tiegħek ma jkunux qed jaħdmu sew. Ir-riskju li wiehed jiżviluppa acidozi lattika jiżdied ukoll b'dijabete mhux ikkontrollata, infezzjonijiet serji, sawm fit-tul jew konsum ta' alkoħol, deidratazzjoni (ara aktar informazzjoni hawn taht), problemi fil-fwied u kwalunkwe kundizzjonijiet mediċi li fihom xi parti tal-gisem jkollha provvista ta' ossiġnu mnaqqsa (bħal mard tal-qalb sever u akut). Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, kellem lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

Waqf it-tehid ta' Vipdomet għal żmien qasir jekk għandek kundizzjoni li tista' tkun assoċjata ma' deidratazzjoni (telf sinifikanti ta' fluwidi tal-gisem) bħal rimettar sever, dijarea, deni, esponiment għal shana jew jekk tixrob inqas fluwidu min-normal. Kellem lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

Waqf it-tehid ta' Vipdomet u kkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament jekk ikollok xi whud mis-sintomi ta' acidozi lattika, għax din il-kundizzjoni tista' twassal għal koma. Acidozi lattika hija emergenza medika u għandha tiġi ttrattata fi sptar. Jekk hemm suspett ta' acidozi lattika, fittex attenzjoni medika mingħand tabib jew sptar.

Sintomi ta' aċidożi lattika jinkludu:

- rimettar
- uġiġh fl-istonku (uġiġh addominali)
- bughawwieġ fil-muskoli
- sensazzjoni ġenerali li ma tiflahx flimkien ma' gheja severa
- diffikultà biex tieħu n-nifs
- temperatura tal-ġisem u taħbit tal-qalb imnaqqsa.

Jekk għandek bżonn kirurġija maġġuri għandek tieqaf tieħu Vipdomet matul u għal xi żmien wara l-proċedura. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda it-trattament tiegħek b'Vipdomet mill-ġdid.

Waqt it-trattament b'Vipdomet, it-tabib tiegħek se jiċċekkja l-funzjoni tal-kliwi tiegħek mill-inqas darba fis-sena jew aktar ta' spiss jekk inti anzjan/a u/jew jekk għandek funzjoni tal-kliwi li qed tmur għall-aġar.

Tfal u adolexxenti

Vipdomet mhux rakkomandat għal tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena minhabba nuqqas ta' taġrif f'dawn il-pazjenti.

Mediċini oħra u Vipdomet

Jekk għandek bżonn tieħu injezzjoni ta' mezz ta' kuntrast li fih il-jodju fid-demmi tiegħek, pereżempju f'kuntest ta' *X-ray* jew skan, inti trid tieqaf tieħu Vipdomet qabel jew fil-ħin tal-injezzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda t-trattament tiegħek b'Vipdomet mill-ġdid.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra. Jista' jkollok bżonn testijiet tal-glucose fid-demmi u tal-funzjoni tal-kliwi aktar ta' spiss, jew it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża ta' Vipdomet. Huwa importanti ħafna li wieħed isemmi dan li ġej:

- hydrocortisone u prednisolone (kortikosteroidi) użati biex jikkuraw mard li jinvolvi infjammazzjoni bħal aźma u artrite
- cimetidine, użat biex jittratta problemi fl-istonku
- bronkodilaturi (agonisti ta' beta-2) li jintużaw għall-kura ta' aźma
- mediċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina (dijuretiċi)
- mediċini użati biex jittrattaw l-uġiġh u l-infjammazzjoni (NSAID u inibituri ta' COX-2, bħal ibuprofen u celecoxib)
- ċerti mediċini għat-trattament ta' pressjoni għolja (inibituri ta' ACE u antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II)
- mediċini li fihom l-alkoħol.

Vipdomet mal-alkoħol

Evita konsum eċċessiv ta' alkoħol waqt li tkun qed tieħu Vipdomet peress li dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. M'għandekx tingħata Vipdomet jekk inti tqila.

Vipdomet mhux rakkomandat waqt it-treddiġh peress li metformin jgħaddi ġol-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Vipdomet mhux magħruf li jaffettwa l-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Li tieħu Vipdomet flimkien ma' mediċini msejha pioglitazone jew insulina jista' jikkawża livelli baxxi żżejjed ta' zokkor fid-demmi (ipoglicemija), u dan jista' jaffettwa l-hila tiegħek biex issuq u tuża l-magni.

3. Kif għandek tiehu Vipdomet

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek ser jgħidlek eżattament kemm Vipdomet għandek tiehu. L-ammont ta' Vipdomet ser ivarja skont il-kundizzjoni tiegħek u d-doži li attwalment qed tiehu ta' metformin wahdu, metformin flimkien ma' pioglitazone, insulina u/jew pilloli individwali ta' alogliptin u metformin.

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola wahda darbtejn kuljum. Jekk għandek il-funzjoni tal-kliewi mnaqqsa, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża aktar baxxa, li għandha mnejn ikun meħtieġ li tinghata bhala pilloli separati ta' alogliptin u metformin.

Ibla' l-pillola(i) tiegħek shiħa mal-ilma. Għandek tiehu din il-medicina mal-ikel biex tnaqqas iċ-ċans ta' stonku mqalleb.

Jekk tiehu aktar Vipdomet milli suppost

Jekk tiehu aktar pilloli milli suppost, jew jekk xi haddiehor jew tifel jew tifla jieħdu l-medicina tiegħek, ikkuntattja jew mur fl-eqreb ċentru ta' emergenza minnufih. Hu dan il-fuljett jew xi pilloli miegħek sabiex it-tabib tiegħek ikun jaf eżattament dak li tkun hadt.

Jekk tinsa tiehu Vipdomet

Jekk tinsa tiehu doża, huwa hekk kif tiftakar. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Vipdomet

M'għandekx tieqaf tiehu Vipdomet mingħajr ma l-ewwel tikkonsulta lit-tabib tiegħek. Il-livelli ta' zokkor fid-demm tiegħek jistgħu jiżdiedu meta tieqaf tiehu Vipdomet.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

WAQQAQ it-tehid ta' Vipdomet u kkuntattja lil tabib jew l-eqreb spjar minnufih jekk tinnota kwalunkwe wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

Rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 ruħ):

- **Aċidoži lattika** (akkumulazzjoni ta' aċidu lattiku fid-demm) hija effett sekondarju serju li tista' twassal għal koma. Għas-sintomi ara sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet".

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli):

- **Reazzjoni allergika**. Is-sintomi jistgħu jinkludu: raxx, horriqija, problemi biex tibra' jew tiehu n-nifs, nefha tax-xufftejn, il-wiċċ, griżmejn jew ilsien u li jhossok ħazin.
- **Reazzjoni allergika severa**: lezjonijiet tal-ġilda jew tikek fuq il-ġilda tiegħek, li jistgħu jagħmlu progress għall selhiet mdawra minn ċrieki ħomor, nfafet u / jew tqaxxir tal-ġilda possibbilment b'sintomi bhal ħakk, deni, thossok marid in ġenerali, uġiġh fil-ġogi, problemi fil-vista, hruq, uġiġh jew ħakk fl-għajnejn u selhiet fil-halq (sindromu ta' Stevens-Johnson u Eritema multiforme).
- **Uġiġh sever u persistenti** fiż-żaqq (fiż-żona tal-istonku) li jista' jilhaq f'dahrek, kif ukoll dardir u rimettar, peress li dan jista' jkun sinjal ta' infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite).

Għandek ukoll **tiddiskuti mat-tabib tiegħek** jekk tesperjenza l-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 f'kull 10 persuni):

- Uġiġh fl-istonku
- Dijarea
- Nuqqas t'aptit
- Thossok imdardar
- Tirremetti.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- **Sintomi ta' livell ta' zokkor baxx fid-dem** (ipoglicemija) tista' ssehh meta Vipdomet jittiehed flimkien ma' insulina jew sulphonylureas (eż. glipizide, tolbutamide, glibenclamide). **Is-sintomi jistgħu jinkludu:** roġħda, għaraq, ansjetà, vista m'ajpra, xufftejn inemmu, sfurija, bidla fil-burdata jew thossok konfuż. Iz-zokkor fid-dem tiegħek jista' jaq' taht il-livell normali, iżda jista' jiżdid mill-ġdid bit-tehid ta' zokkor. Huwa rakkomandat li inti żzomm fuqek xi kubi taz-zokkor, helu, gallettini jew meraq tal-frott biz-zokkor.
- Sintomi ta' rih bħal uġiġh fil-grizmejn, imnieher miżdud jew imblokkat, thossok għajjen.
- Raxx
- Ħakk fil-ġilda bi jew mingħajr horriqija
- Uġiġh ta' ras
- Indigestjoni, ħruq ta' stonku
- Rimettar u/jew dijarea
- Toghma metallika.
- Livelli mnaqqsa jew baxxi tal-vitamina B₁₂ fid-dem (sintomi jistgħu jinkludu għeja kbira, uġiġh u ħmura fl-ilsien (glossite), tingiż (parestesija) jew ġilda ċara jew safranija). It-tabib tiegħek jista' jordna xi testijiet biex jiskopri l-kawża tas-sintomi tiegħek għax xi wħud minn dawn jistgħu jkunu kkawżati wkoll mid-dijabete jew minhabba problemi tas-saħħa oħra mhux relatati.

Rari hafna:

- Problemi bil-fwied (epatite jew testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali)
- Eritema (ħmura fil-ġilda).

Mhux magħruf:

- Problemi tal-fwied bħal dardir jew rimettar, uġiġh fl-istonku, għeja mhux tas-soltu jew inspjegabbli, telf ta' aptit, awrina skura jew sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-għajnejn.
- Infjammazzjoni tat-tessut konnettiv fil-kliwi (nefrite interstizjali).
- Infafet fil-ġilda (pemphigoid bl-infafet).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Vipdomet

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja, wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata tax-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. **Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

X'fih Vipdomet

- **Is-sustanzi attivi** huma alogliptin u metformin hydrochloride.
Kull pillola miksija b'rita ta' 12.5 mg/850 mg fiha alogliptin benzoate ekwivalenti għal 12.5 mg alogliptin u 850 mg metformin hydrochloride.
Kull pillola miksija b'rita ta' 12.5 mg/1,000 mg fiha alogliptin benzoate ekwivalenti għal 12.5 mg alogliptin u 1,000 mg metformin hydrochloride.
- **Is-sustanzi mhux attivi l-oħra** huma: mannitol, microcrystalline cellulose, povidone K30, crospovidone Tip A, magnesium stearate, hypromellose, talc, titanium dioxide (E171) u yellow iron oxide (E172).

Kif jidher Vipdomet u l-kontenut tal-pakkett

- Vipdomet 12.5 mg/850 mg miksija b'rita (pilloli) huma ta' lewn isfar ċar, oblongi (madwar 21.0 mm fit-tul b'10.1 mm wiesgħa), imżaqquin fuq iż-żewġ naħat bi "12.5/850" imnaqqxa fuq naħa waħda u "322M" imnaqqxa fuq in-naħa l-oħra.
- Vipdomet 12.5 mg/1,000 mg pilloli miksija b'rita (pilloli) huma ta' lewn isfar ċar, oblongi (madwar 22.3 mm fit-tul u 10.7 mm wiesgħa), imżaqquin fuq żewġ naħat bi "12.5/1000" imnaqqxa fuq naħa waħda u "322M" imnaqqxa fuq in-naħa l-oħra.

Vipdomet huwa disponibbli f'pakketti b'folji li fihom 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 200 pilloli u f'pakketti multipli li fihom 2 pakketti ta' 98 pillola miksija b'rita kull wieħed.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Id-Danimarka

Manifattur

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такед България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Laboratorios Menarini, S.A
Tel: +34 934 628 800
info@menarini.es

France

Takeda France SAS
Tel: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges. m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A
Tel: +351 21 041 41 00
dmed.fv@tecnimede.pt

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: +30 210 6387800

medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 2830 640 902

medinfoEMEA@takeda.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.