

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmovertukne tabletter
Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmovertukne tabletter

Hver tablet indeholder alogliptinbenzoat svarende til 12,5 mg alogliptin og 850 mg metforminhydrochlorid.

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmovertukne tabletter

Hver tablet indeholder alogliptinbenzoat svarende til 12,5 mg alogliptin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmovertukne tabletter

Lysegule, aflange (ca. 21,0 mm lange og 10,1 mm brede), bikonvekse, filmovertukne tabletter med "12.5/850" præget på den ene side og "322M" på den anden side.

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmovertukne tabletter

Svagt gule, aflange (ca. 22,3 mm lange og 10,7 mm brede), bikonvekse, filmovertukne tabletter med "12.5/1000" præget på den ene side og "322M" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vipdomet er indiceret til behandling af voksne patienter i alderen 18 år og opefter med type 2-diabetes mellitus:

- som supplement til diæt og motion med det formål at forbedre den glykæmiske kontrol hos voksne patienter, der ikke er tilstrækkeligt reguleret på den maksimalt tolererede dosis metformin alene, eller som allerede behandles med en kombination af alogliptin og metformin.
- i kombination med pioglitazon (dvs. trestofbehandling) som supplement til diæt og motion hos voksne patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin og pioglitazon.
- i kombination med insulin (dvs. trestofbehandling) som supplement til diæt og motion med det formål at forbedre den glykæmiske kontrol hos patienter, som ikke opnår tilstrækkelig glykæmisk kontrol med insulin i stabil dosis og metformin alene.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Vipdomet fås som filmovertukne tabletter i styrkerne 12,5 mg/850 mg og 12,5 mg/1.000 mg.

Voksne (≥ 18 år) med normal nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) ≥ 90 ml/min)

Dosis skal tilpasses den enkelte patient ud fra dennes aktuelle behandling.

For patienter, som er utilstrækkeligt reguleret på den maksimalt tolererede dosis metforminhydrochlorid alene, er den anbefalede dosis én tablet på 12,5 mg/850 mg eller på 12,5 mg/1.000 mg to gange dagligt svarende til 25 mg alogliptin plus 1.700 mg eller 2.000 mg metforminhydrochlorid dagligt, afhængigt af hvilken dosis metforminhydrochlorid de allerede får.

For patienter, der ikke opnår tilstrækkelig kontrol ved tostofbehandling med de maksimalt tolererede doser metformin og pioglitazon, skal dosis for pioglitazon fastholdes og Vipdomet skal administreres samtidigt; der skal gives 12,5 mg alogliptin to gange dagligt (25 mg i alt pr. dag) og metforminhydrochlorid i en dosis, der svarer til den, de allerede får (enten 850 mg eller 1.000 mg to gange dagligt).

Der skal udvises forsigtighed, når alogliptin bruges i kombination med metformin og et thiazolidindion, da der er observeret en øget risiko for hypoglykæmi ved denne trestofsbehandling (se pkt. 4.4). I tilfælde af hypoglykæmi kan en lavere thiazolidindion- eller metformin-dosis overvejes.

Patienter, der skifter fra separate alogliptin- og metformin-tabletter (som tostofbehandling eller som trestofbehandling sammen med insulin), skal tage den samme daglige dosis af både alogliptin og metformin. Dosis for alogliptin skal fordeles på to daglige doser, mens dosis for metformin skal fastholdes.

Patienter, der ikke opnår tilstrækkelig kontrol ved tostofbehandling sammen med insulin og den maksimalt tolererede dosis metformin, får via en dosis Vipdomet tilført 12,5 mg alogliptin to gange dagligt (25 mg i alt pr. dag) og en dosis metformin svarende til den, som de allerede får.

En lavere dosis insulin kan overvejes for at mindske risikoen for hypoglykæmi.

Højeste anbefalede daglige dosis

Den højeste anbefalede daglige dosis på 25 mg alogliptin bør ikke overskrides.

Særlige populationer

Ældre (≥ 65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig på grund af alder. Der bør dog udvises forsigtighed ved doseringen af alogliptin til ældre patienter, da de har forhøjet risiko for nedsat nyrefunktion.

Nedsat nyrefunktion

GFR skal bestemmes, inden behandling med metforminholdige lægemidler iværksættes og derefter mindst én gang om året. Hos patienter med øget risiko for yderligere progression af nyreinsufficiens og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes oftere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Den maksimale daglige metformindosis skal helst fordeles på 2-3 doser. Faktorer, som kan øge risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), skal gennemgås, inden påbegyndelse af metforminbehandling overvejes hos patienter med GFR < 60 ml/min.

Hvis der ikke findes en passende styrke af Vipdomet, bør enkeltstofferne anvendes enkeltvist i stedet for fastdosis-kombinationen.

GFR ml/min	Metformin	Alogliptin*
60-89	Den maksimale daglige dosis er 3.000 mg Dosisreduktion kan overvejes i forbindelse med tiltagende nedsættelse af nyrefunktionen.	Dosisjustering ikke nødvendig Maksimal daglig dosis er 25 mg
45-59	Den maksimale daglige dosis er 2.000 mg Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis.	Maksimal daglig dosis er 12,5 mg
30-44	Den maksimale daglige dosis er 1.000 mg Startdosen er højst halvdelen af den maksimale dosis.	Maksimal daglig dosis er 12,5 mg
< 30	Metformin er kontraindiceret.	Maksimal daglig dosis er 6,25 mg

*Justeringer af alogliptindosis er baseret på et farmakokinetisk studie, hvor nyrefunktionen blev vurderet på grundlag af kreatinin-clearance-niveauer (CrCl), som blev estimeret ud fra Cockcroft-Gault-ligningen.

Nedsat leverfunktion

Vipdomet må ikke gives til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Vipdomet sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Vipdomet skal tages to gange dagligt som følge af metformins farmakokinetik. Det bør også tages sammen med et måltid for at reducere de gastrointestinale bivirkninger ved metformin. Tabletterne skal synkes hele med vand.

Hvis en dosis glemmes, skal den tages, så snart patienten husker det. Der må ikke tages en dobbeltdosis på én gang. Den glemte dosis skal i givet fald springes over.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller en tidligere alvorlig overfølsomhedsreaktion, herunder anafylaktisk reaktion, anafylaktisk shock og angioødem, eller over for en dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)-hæmmer (se pkt. 4.4 og 4.8).
- Enhver type af akut metabolisk acidose (såsom laktatacidose, diabetisk ketoacidose)
- Diabetisk prækoma
- Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min)
- Akutte tilstande, der kan risikere at påvirke nyrefunktionen, f.eks.:
 - dehydrering
 - svær infektion
 - shock
- Akut eller kronisk sygdom, der kan forårsage vævshypoksi (se pkt. 4.4), som f.eks.:
 - hjerte- eller respirationsinsufficiens
 - nyligt myokardieinfarkt
 - shock
- Nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4)
- Akut alkoholforgiftning, alkoholisme (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Vipdomet må ikke gives til patienter med type 1-diabetes mellitus. Vipdomet kan ikke erstatte insulin hos patienter med insulinkrævende diabetes.

Laktatacidose

Laktatacidose er en meget sjælden, men alvorlig metabolisk komplikation, som oftest indtræder ved akut forværring af nyrefunktionen eller ved kardiopulmonal sygdom eller sepsis. Ved akut forværring af nyrefunktionen akkumuleres metformin, hvilket øger risikoen for laktatacidose.

Patienterne skal informeres om, at i tilfælde af dehydrering (alvorlig diarré eller opkastning, feber eller nedsat væskeindtagelse) skal Vipdomet behandlingen afbrydes midlertidigt, og at det anbefales, at de kontakter en læge.

Lægemidler, som kan medføre akut nedsættelse af nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler [NSAID'er]), bør opstartes med forsigtighed hos patienter i behandling med Vipdomet. Andre risikofaktorer for laktatacidose omfatter stort alkoholforbrug, leverinsufficiens, utilstrækkeligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand forbundet med hypoksi samt samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage laktatacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Patienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktatacidose. Laktatacidose er kendetegnet ved acidotisk dyspnø, abdominalsmerter, muskelkramper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. Patienterne skal informeres om at stoppe med at tage Vipdomet og øjeblikkeligt søge lægehjælp ved symptomer, der kan give mistanke om laktatacidose. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet ($< 7,35$), forhøjet laktatniveau i blodet (> 5 mmol/l) samt øget anion-gap og laktat/pyruvat-ratio.

Patienter med kendte eller mistænkte mitokondriesygdomme

Hos patienter med kendte mitokondriesygdomme, såsom syndromet mitokondriel encefalopati med laktatacidose og slagtilfælde-lignende episoder (MELAS) og maternal arvelig diabetes og døvhed (MIDD), anbefales metformin ikke på grund af risikoen for forværring af laktatacidose og neurologiske komplikationer, som kan føre til forværring af sygdommen.

I tilfælde af tegn og symptomer, der tyder på MELAS-syndrom eller MIDD efter indtagelse af metformin, skal behandlingen med metformin straks seponeres, og umiddelbar diagnostisk evaluering udføres.

Administration af iodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administration af iodholdige kontrastmidler kan medføre kontrastinduceret nefropati, resulterende i akkumulation af metformin og en øget risiko for laktatacidose. Behandling med Vipdomet skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for en billeddiagnostisk procedure og først genoptages efter mindst 48 timer, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Nyrefunktion

GFR skal bestemmes inden behandlingsstart og regelmæssigt derefter, se pkt. 4.2. Metformin er kontraindiceret hos patienter med $GFR < 30$ ml/min, og behandlingen skal afbrydes midlertidigt ved tilstedeværelse af tilstande, der påvirker nyrefunktionen (se pkt. 4.3).

Nedsat nyrefunktion forekommer hyppigt hos ældre patienter og er asymptomatisk. Der skal udvises særlig forsigtighed i situationer, hvor nyrefunktionen risikerer at blive nedsat, f.eks. ved påbegyndelse af antihypertensiv eller diuretisk behandling eller ved påbegyndelse af behandling med et non-steroid antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID).

Kirurgi

Da Vipdomet indeholder metformin skal det seponeres på operationstidspunktet i forbindelse med generel, rygmars- eller epiduralbedøvelse. Må tidligst genoptages 48 timer efter kirurgi eller genoptagelse af oral ernæring og under forudsætning af, at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil.

Nedsat leverfunktion

Alogliptin er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score > 9), og det anbefales derfor ikke til disse patienter (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Brug sammen med andre antihyperglykæmiske lægemidler og i forbindelse med hypoglykæmi

Insulin er kendt for at forårsage hypoglykæmi. Derfor kan det overvejes at sænke dosis for insulin for at nedsætte risikoen for hypoglykæmi, hvis insulin anvendes i kombination med Vipdomet (se pkt. 4.2).

På grund af den øgede risiko for hypoglykæmi, når pioglitazon tages sammen med Vipdomet, kan det overvejes at give en lavere dosis pioglitazon for at reducere risikoen for hypoglykæmi, hvis dette lægemiddel anvendes sammen med Vipdomet (se pkt. 4.2).

Kombinationer, der ikke er undersøgt

Vipdomet må ikke anvendes sammen med sulfonylurinstof, da sikkerheden ved og virkningen af denne kombination ikke er fuldstændigt klarlagt.

Ændring af klinisk status for patienter med tidligere reguleret type 2-diabetes mellitus

Da Vipdomet indeholder metformin, skal alle patienter med type 2-diabetes mellitus, som tidligere har været velregulerede på Vipdomet, og som har uregelmæssige værdier set i laboratorietest eller klinisk sygdom (især uvisse og svagt definerede sygdomme), straks undersøges for tegn på ketoacidose eller laktatacidose. Undersøgelsen skal omfatte test af serumelektrolytter og ketoner, blodglucose og – hvis det er indiceret – blodets pH-værdi samt laktat-, pyruvat- og metforminværdier. Hvis der opstår acidose i den ene eller anden form, skal behandlingen med Vipdomet straks afbrydes, og der skal iværksættes anden understøttende behandling.

Overfølsomhedsreaktioner

Overfølsomhedsreaktioner herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem og eksfoliative hudsygdomme, inklusive Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme er observeret for DPP-4-hæmmere og er spontant indberettet for alogliptin efter markedsføring. I kliniske studier med alogliptin blev anafylaktiske reaktioner indberettet med en lav forekomst.

Akut pancreatitis

Brugen af DPP-4-hæmmere er sat i forbindelse med en risiko for udvikling af akut pancreatitis. I en samlet analyse af data fra 13 studier var den samlede forekomst af pancreatitis hos patienter behandlet med enten 25 mg alogliptin, 12,5 mg alogliptin, aktiv kontrol eller placebo henholdsvis 2, 1, 1 og 0 hændelser pr. 1.000 patientår. I studiet med kardiovaskulære endepunkter var hyppigheden af

indberetning af pancreatitis hos patienter, der blev behandlet med alogliptin eller placebo, henholdsvis 3 eller 2 hændelser pr. 1.000 patientår. Der har været spontane bivirkningsindberetninger i form af akut pancreatitis efter markedsføring. Patienter skal oplyses om det karakteristiske symptom på akut pancreatitis: vedholdende, svære abdominalsmerter, som kan stråle ud i ryggen. Hvis der er mistanke om akut pancreatitis, skal behandlingen med Vipdomet afbrydes, og hvis mistanken bekræftes, må behandlingen med Vipdomet ikke genoptages. Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der har pancreatitis i anamnesen.

Virkning på leveren

Der er modtaget indberetninger efter markedsføring om funktionssvigt i leveren, herunder leversvigt. Der er ikke fastslået nogen kausal sammenhæng. Patienterne skal observeres nøje, så mulige leverfunktionssvigt opdages. Hvis en patient får symptomer, der indikerer leverskader, skal der omgående udføres leverfunktionstest. Hvis der konstateres uregelmæssigheder, og anden ætiologi kan udelukkes, bør det overvejes at afbryde behandlingen med alogliptin.

Bulløs pemfigoid

Efter markedsføring er der modtaget indberetninger om bulløs pemfigoid hos patienter, som tog DPP-4-hæmmere, herunder alogliptin. Hvis der er formodning om bulløs pemfigoid, skal alogliptin seponeres.

B₁₂-vitaminmangel

Metformin kan reducere niveauerne af B₁₂-vitamin i serum. Risikoen for lave niveauer af B₁₂-vitamin stiger med en øgning af metformindosis, behandlingens varighed og/eller hos patienter med risikofaktorer, der vides at medføre B₁₂-vitaminmangel. Ved mistanke om B₁₂-vitaminmangel (f.eks. anæmi eller neuropati) skal niveauerne af B₁₂-vitamin i serum overvåges. Det kan være nødvendigt at overvåge niveauerne af B₁₂-vitamin med jævne mellemrum hos patienter med risikofaktorer for B₁₂-vitaminmangel. Metforminbehandlingen skal fortsættes, så længe den tolereres og ikke er kontraindiceret, med passende korrigerende behandling af B₁₂-vitaminmangel i overensstemmelse med gældende kliniske retningslinjer.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig administration af 100 mg alogliptin én gang dagligt og 1.000 mg metforminhydrochlorid to gange dagligt i 6 dage hos raske forsøgspersoner havde ingen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken for alogliptin eller metformin.

Der er ikke udført farmakokinetiske lægemiddelinteraktionsstudier med Vipdomet. Nedenfor gennemgås de interaktioner, der er observeret for de enkelte komponenter i Vipdomet (alogliptin/metformin), og som er beskrevet i deres respektive produktresuméer.

Interaktioner med metformin

Samtidig brug frarådes

Alkohol

Alkoholintoksikation er forbundet med en øget risiko for laktacidose, især i tilfælde af faste, fejlnæring eller leverinsufficiens.

Iodholdige kontrastmidler

Behandling med Vipdomet skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for billeddiagnostiske procedurer og først genoptages mindst 48 timer herefter, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kationiske lægemidler

Kationiske lægemidler, som elimineres renalt ved tubulær sekretion (f.eks. cimetidin), kan interagere med metformin ved at konkurrere om fælles tubulære transportsystemer. Et studie med syv raske frivillige forsøgspersoner viste, at cimetidin, givet i doser a 400 mg to gange dagligt, øgede metformins systemiske eksponering (AUC) med 50 % og C_{maks} med 81 %. Derfor skal nøje overvågning af den glykæmiske regulering, dosisjustering inden for det anbefalede dosisområde og ændring af diabetesbehandlingen overvejes, hvis kationiske lægemidler, som elimineres ved tubulær sekretion, administreres samtidigt.

Kombinationer, der kræver særlige forholdsregler

Visse lægemidler kan påvirke nyrefunktionen negativt, hvilket kan øge risikoen for laktatacidose, f.eks. NSAID'er, herunder selektive cyklooxygenase (COX) II-hæmmere, angiotensin-konverterende-enzym-(ACE)-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister og diuretika, især loop-diuretika. Ved initiering eller brug af sådanne præparater i kombination med metformin skal nyrefunktionen monitoreres tæt.

Lægemidler med intrinsisk hyperglykæmisk aktivitet

Glukokortikoider (administreret via systemiske og lokale administrationsveje), beta-2-antagonister og diuretika (se også pkt. 4.4) har intrinsisk hyperglykæmisk aktivitet. Patienter, der behandles med sådanne lægemidler, skal informeres om dette og have hyppigere blodglucoseovervågning, især ved begyndelsen af behandlingen. Om nødvendigt skal dosis for Vipdomet justeres under behandlingen med disse lægemidler og ved afbrydelse af behandling.

ACE-hæmmere

ACE-hæmmere kan sænke blodglucoseniveauet. Om nødvendigt skal dosis for Vipdomet justeres under behandling med disse lægemidler og ved afbrydelse af behandling.

Andre lægemidlers indvirkning på alogliptin

Alogliptin udskilles primært uomdannet i urinen, og omsætning via cytokrom P450 (CYP)-enzymssystemet er ubetydelig (se pkt. 5.2). Interaktion med CYP-hæmmere forventes derfor ikke og er ikke påvist.

Resultater fra kliniske interaktionsstudier viser også, at følgende lægemidler ikke har klinisk relevant virkning på alogliptins farmakokinetik: Det gælder gemfibrozil (en CYP2C8/9-hæmmer), fluconazol (en CYP2C9-hæmmer), ketoconazol (en CYP3A4-hæmmer), ciclosporin (en p-glykoproteinhæmmer), voglibose (en alfa-glukosidasehæmmer), digoxin, metformin, cimetidin, pioglitazon og atorvastatin.

Alogliptins indvirkning på andre lægemidler

In vitro-studier indikerer, at alogliptin hverken hæmmer eller inducerer CYP 450-isoformer ved de koncentrationer, der opstår ved den anbefalede dosis på 25 mg alogliptin (se pkt. 5.2). Interaktion med substrater af CYP 450-isoformer er derfor ikke forventet og er ikke påvist. *In vitro*-studier påviste, at alogliptin hverken er et substrat eller en hæmmer af involverede transportere af betydning for tilstedeværelse af det aktive stof i nyrerne: organisk aniontransporter-1, organisk aniontransporter-3 og organisk kationtransporter-2 (OCT2). Endvidere indikerer de kliniske data ingen interaktion med p-glykoproteinhæmmere eller -substrater.

I kliniske studier havde alogliptin ingen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken for koffein, (R)-warfarin, pioglitazon, glyburid, tolbutamid, (S)-warfarin, dextromethorphan, atorvastatin, midazolam (et oralt kontraceptivum indeholdende norethindron og ethinyløstradiol), digoxin, fexofenadin, metformin og cimetidin, hvilket giver *in vivo*-evidens for stoffets lave tilbøjelighed til at forårsage interaktion med substrater af CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glykoprotein og organisk kationtransporter-2 (OCT2).

Hos raske personer havde alogliptin ingen indvirkning på prothrombin-tid eller *International Normalised Ratio* (INR), når det blev administreret samtidigt med warfarin.

Kombineret anvendelse af alogliptin og andre antidiabetiske lægemidler

Data fra studier med metformin, pioglitazon (thiazolidindion), voglibose (alfaglukosidase-hæmmer) og glyburid (sulfonylurinstof) har ikke vist klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af Vipdomet til gravide kvinder. Dyreforsøg med drægtige rotter, der fik en kombination af alogliptin og metformin, har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3) ved doser, som er ca. 5-20 gange højere (for henholdsvis metformin og alogliptin) end den humane eksponering ved den anbefalede dosis.

Vipdomet bør ikke anvendes under graviditeten.

Risiko relateret til alogliptin

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af alogliptin til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Risikorelateret til metformin

En begrænset mængde data om brug af metformin til gravide kvinder indikerer ikke en forøget risiko for medfødte anormaliteter. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet ved klinisk relevante doser (se pkt. 5.3).

Amning

Der er ikke gennemført studier af administration af kombinationen af de aktive stoffer i Vipdomet til diegivende dyr. I studier udført med de enkelte aktive stoffer blev både alogliptin og metformin udskilt i mælken hos mælkeproducerende rotter. Det er ukendt, om alogliptin udskilles i human mælk. Metformin udskilles i human mælk i små mængder. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Vipdomet seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Vipdomets indvirkning på fertiliteten hos mennesker er ikke undersøgt. I dyrestudier gennemført med alogliptin eller med metformin er der ikke observeret nogen indvirkninger på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vipdomet påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør dog advares om risikoen for hypoglykæmi, især hvis Vipdomet bruges i kombination med insulin eller pioglitazon.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Akut pancreatitis er en alvorlig bivirkning og tilskrives alogliptin-komponenten i Vipdomet (se pkt. 4.4). Overfølsomhedsreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom, anafylaktiske reaktioner og angioødem er alvorlige bivirkninger og tilskrives alogliptin-komponenten i Vipdomet (se pkt. 4.4). Laktatacidose er en alvorlig bivirkning, som forekommer meget sjældent ($< 1/10.000$) og tilskrives metformin-komponenten i Vipdomet (se pkt. 4.4). Andre bivirkninger såsom infektioner i de øvre luftveje, nasofaryngitis, hovedpine, gastroenteritis, mavesmerter, diarré, opkastning, gastritis, gastroøsofageal reflukssygdom, pruritus, udslæt og hypoglykæmi kan forekomme almindeligt ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) (se pkt. 4.4) og tilskrives Vipdomet.

Kliniske studier, som blev udført for at understøtte virkningen af og sikkerheden ved Vipdomet, omfattede samtidig administration af alogliptin og metformin som separate tabletter. Bioækvivalensstudier viser imidlertid, at Vipdomet, filmovertrukne tabletter er bioækvivalente med tilsvarende doser af alogliptin og metformin givet samtidigt som separate tabletter.

De fremlagte data er baseret på i alt 7.150 patienter med type 2-diabetes mellitus, herunder 4.201 patienter, som blev behandlet med alogliptin og metformin, og som deltog i 7 dobbeltblindede kliniske fase III-studier med placebo eller aktiv kontrol. Formålet med disse studier var at evaluere virkningen af samtidigt administreret alogliptin og metformin på den glykæmiske regulering og disse stoffers sikkerhed, når de gives som initial kombinationsbehandling, som tostofbehandling til patienter, der oprindeligt er blevet behandlet med metformin alene, og som tillægsbehandling til behandling med thiazolidindion eller insulin.

Bivirkningstabel

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger

Systemorganklasse Bivirkning	Bivirkningernes hyppighed		
	Alogliptin	Metformin	Vipdomet
Infektioner og parasitære sygdomme			
infektioner i de øvre luftveje	almindelig		almindelig
nasofaryngitis	almindelig		almindelig
Immunsystemet			
overfølsomhed*	ikke kendt		
Metabolisme og ernæring			
laktatacidose*		meget sjælden	
nedsat niveau af B ₁₂ -vitamin/B ₁₂ -vitaminmangel*		almindelig	
hypoglykæmi*	almindelig		almindelig
Nervesystemet			
hovedpine	almindelig		almindelig
metalsmag i munden		almindelig	
Mave-tarm-kanalen			
gastroenteritis			almindelig
mavesmerter*	almindelig	meget almindelig	almindelig
diarré*	almindelig	meget almindelig	almindelig
opkastning*		meget almindelig	almindelig
gastritis			almindelig

Systemorganklasse Bivirkning	Bivirkningernes hyppighed		
	Alogliptin	Metformin	Vipdomet
gastroøsofageal reflukssygdom	almindelig		almindelig
appetitløshed		meget almindelig	
kvalme		meget almindelig	
akut pancreatitis*	ikke kendt		
Lever- og galdeveje			
hepatitis		meget sjælden	
uregelmæssige værdier set i leverfunktionstest*		meget sjælden	
leverdysfunktion herunder leversvigt*	ikke kendt		
Hud og subkutane væv			
pruritus	almindelig	meget sjælden	almindelig
udslæt	almindelig		almindelig
erytem		meget sjælden	
eksfoliative hudsygdomme, herunder Stevens-Johnsons syndrom*	ikke kendt		
erythema multiforme*	ikke kendt		
angioødem*	ikke kendt		
urticaria	ikke kendt	meget sjælden	
bulløs pemfigoid*	ikke kendt		
Nyrer og urinveje			
interstitiel nefritis	ikke kendt		
*se pkt. 4.4 for nærmere oplysninger			

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Laktatacidose: 0,03 tilfælde/1.000 patientår, se pkt. 4.4.

Gastrointestinale symptomer opstår oftest i begyndelsen af behandlingsforløbet og går i de fleste tilfælde over af sig selv. Sådanne symptomer kan forebygges ved, at patienten tager metformin i 2 daglige doser sammen med eller efter måltider.

Der er indberettet enkelte tilfælde af hepatitis og uregelmæssige værdier er set i leverfunktionstest, som er forsvundet igen ved ophør med metformin.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen data om overdosis af Vipdomet.

Alogliptin

De højeste doser alogliptin, der er administreret i kliniske studier, har været enkeltdoser a 800 mg givet til raske forsøgspersoner og 400 mg givet én gang dagligt i 14 dage til patienter med type 2-diabetes mellitus (dette svarer til henholdsvis 32 og 16 gange den anbefalede daglige dosis på 25 mg alogliptin).

Metformin

En stor overdosis metformin eller samtidige risikofaktorer kan medføre laktacidose. Laktacidose er en medicinsk nødsituation og skal behandles på hospitalet.

Understøttende behandling

I tilfælde af overdosering, skal der gives tilstrækkelig understøttende behandling, der afhænger af patientens kliniske status.

Kun meget små mængder alogliptin kan fjernes med hæmodialyse (ca. 7 % af stoffet blev fjernet i løbet af en tretimers-dialysebehandling). Hæmodialyse gør således kun begrænset klinisk gavn ved overdosering. Det er ukendt, om alogliptin kan fjernes med peritonealdialyse.

Den mest effektive metode til fjernelse af laktat og metformin er hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antidiabetika; komb. af orale blodglucosesænkende midler.

ATC-kode: A10BD13.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Vipdomet kombinerer to antihyperglykæmiske lægemidler med komplementære og individuelle virkningsmekanismer med det formål at forbedre den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes mellitus: alogliptin, en dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)-hæmmer og metformin, et stof, der tilhører biguanid-klassen.

Alogliptin

Alogliptin er en potent og stærkt selektiv DPP-4-hæmmer, som er over 10.000 gange mere selektiv over for DPP-4 end over for andre beslægtede enzymer, herunder DPP-8 og DPP-9. DPP-4 er det primære enzym, der indgår i den hurtige nedbrydning af inkretinhormonerne GLP-1 (glukagonlignende peptid-1) og GIP (glucoseafhængigt insulinotropisk polypeptid). Ved indtagelse af et måltid frisættes disse hormoner fra tarmen, og koncentrationerne øges. GLP-1 og GIP øger insulinbiosyntesen og -sekretionen fra bugspytkirtlens betaceller, mens GLP-1 også hæmmer glukagonsekretionen og leverens glucoseproduktion. Alogliptin forbedrer således den glykæmiske kontrol via en glucoseafhængig mekanisme, hvorved insulinfrigivelsen øges og glukagonmængden sænkes, når glucosekoncentrationen er høj.

Metformin

Metformin er et biguanid med antihyperglykæmisk virkning, som sænker både de basale og de postprandiale plasmaglucoseværdier. Stoffet stimulerer ikke udskillelsen af insulin og medfører derfor ikke hypoglykæmi.

Metformin kan virke via 3 forskellige mekanismer:

- ved at nedsætte leverens glucoseproduktion via hæmning af glukoneogenese og glykogenolyse.
- ved i begrænset omfang at øge insulinfølsomheden i musklerne, hvilket forbedrer den perifere optagelse og udnyttelse af glucose.
- ved at forsinke absorptionen af glucose i tarmen.

Metformin stimulerer den intracellulære glykogensyntese ved at virke på glykogensyntasen. Det øger også transportkapaciteten for specifikke typer membranglucose-transportører (GLUT1 og GLUT4).

Hos mennesker har metformin, uafhængigt af stoffets virkning på glykæmi, en gunstig virkning på lipidomsætningen. Dette er påvist ved terapeutiske doser i kontrollerede, mellemlange eller langvarige kliniske studier; metformin reducerer serumniveauerne for total kolesterol, LDL-kolesterol og triglycerider.

Klinisk virkning

Kliniske studier, som blev udført for at understøtte data for virkningen af og sikkerheden ved Vipdomet, omfattede samtidig administration af alogliptin og metformin som separate tabletter. Bioækvivalensstudier viser imidlertid, at Vipdomet, filmovertrukne tabletter er bioækvivalente med tilsvarende doser af alogliptin og metformin givet samtidigt som separate tabletter.

Samtidig indgift af alogliptin og metformin er blevet undersøgt som tostoffbehandling til patienter, der oprindeligt er behandlet med metformin alene, og som tillægsbehandling til thiazolidindion eller insulin.

Administration af 25 mg alogliptin til patienter med type 2-diabetes mellitus medførte maksimal hæmning af DPP-4 efter 1-2 timer, og hæmningsgraden var på mere end 93 % både efter administrationen af en enkeltdosis på 25 mg og efter administrationen af samme dosis én gang dagligt i 14 dage. Efter 14 dages behandling var DPP-4-hæmningen fortsat over 81 % 24 timer efter sidste dosis. Når gennemsnittet af de 4-timers postprandiale glucosekoncentrationer ved morgenmad, frokost og aftensmad blev beregnet, resulterede en 14-dages-behandling med 25 mg alogliptin i en placebokorrigeret gennemsnitlig reduktion i forhold til *baseline* på -35,2 mg/dl.

Ved administration af 25 mg alogliptin både alene og sammen med 30 mg pioglitazon var der et betydeligt fald i postprandial glucose og postprandial glukagon, mens der var en betydelig stigning i de postprandiale aktive GLP-1-niveauer i uge 16 sammenlignet med placebo ($p < 0,05$). Desuden medførte 25 mg alogliptin administreret både alene og sammen med 30 mg pioglitazon statistisk signifikante ($p < 0,001$) fald i totaltriglycerider fra *baseline* til uge 16 målt som den postprandiale gradvise ændring i $AUC_{(0-8)}$ sammenlignet med placebo.

I alt 7.151 patienter med type 2-diabetes mellitus, herunder 4.202 patienter, som blev behandlet med alogliptin og metformin, deltog i 7 dobbeltblindede kliniske fase III-studier med placebo eller aktiv kontrol, som blev gennemført for at evaluere virkningen af samtidig administration af alogliptin og metformin på den glykæmiske kontrol samt lægemidlernes sikkerhedsprofil. I disse studier var 696 af de patienter, der blev behandlet med alogliptin/metformin, 65 år gamle eller derover.

Generelt forbedrede behandlingen med den anbefalede daglige dosis på 25 mg alogliptin i kombination med metformin den glykæmiske kontrol. Dette blev fastlagt på grundlag af klinisk relevante og statistisk signifikante fald i glykosyleret hæmoglobin (HbA1c) og i fasteplasmagluose sammenlignet med kontrol fra *baseline* og til endepunkt. Reduktionerne i HbA1c var på samme niveau i de forskellige undergrupper, herunder nedsat nyrefunktion, alder, køn og body mass index (BMI), mens forskellene mellem racer (f.eks. hvide og ikke-hvide) var mindre. Klinisk relevante reduktioner i HbA1c sammenlignet med kontrol blev observeret uanset baggrundsbehandling ved *baseline*. Højere HbA1c ved *baseline* var forbundet med større reduktion i HbA1c. Generelt havde alogliptin neutral effekt på kropsvægt og lipidkoncentration.

Alogliptin som tillæg til metformin

Tillæg af 25 mg alogliptin én gang dagligt til metforminbehandling (gennemsnitlig dosis = 1.847 mg) resulterede i statistisk signifikante forbedringer af HbA1c og fasteplasmagluose fra *baseline* til uge 26 sammenlignet med tillæg af placebo (tabel 2). Signifikant flere patienter, der fik 25 mg alogliptin (44,4 %), nåede i uge 26 behandlingsmålet for HbA1c på $\leq 7,0$ % sammenlignet med de placebobehandlede patienter (18,3 %) ($p < 0,001$).

Tillæg af 25 mg alogliptin én gang dagligt til metforminhydrochloridbehandling (gennemsnitlig dosis = 1.835 mg) medførte forbedring i HbA1c fra *baseline* til uge 52 og uge 104.

I uge 52 svarede reduktionen i HbA1c med 25 mg alogliptin plus metformin (-0,76 %, tabel 3) til den, som blev opnået med glipizid (gennemsnitlig dosis = 5,2 mg) plus metforminhydrochloridbehandling (gennemsnitsdosis = 1.824 mg, -0,73 %). I uge 104 var reduktionen i HbA1c med 25 mg alogliptin plus metformin (-0,72 %, tabel 3) større end den, som blev opnået med glipizid plus metformin (-0,59 %). Endvidere var den gennemsnitlige ændring i fasteplasmaglukose fra *baseline* til uge 52 for 25 mg alogliptin plus metformin signifikant større end for glipizid plus metformin ($p < 0,001$). Ved uge 104 var den gennemsnitlige ændring i fasteplasmaglukose fra *baseline* for 25 mg alogliptin og metformin -3,2 mg/dl sammenlignet med 5,4 mg/dl for glipizid og metformin. Flere patienter, der fik 25 mg alogliptin og metformin (48,5 %) nåede behandlingsmålet for HbA1c-niveau på $\leq 7,0$ % sammenlignet med dem, der fik glipizid og metformin (42,8 %) ($p = 0,004$).

Samtidig administration af 12,5 mg alogliptin og 1.000 mg metforminhydrochlorid to gange dagligt resulterede i statistisk signifikante forbedringer af HbA1c og fasteplasmaglukose fra *baseline* til uge 26 sammenlignet med både 12,5 mg alogliptin givet alene to gange dagligt og 1.000 mg metforminhydrochlorid givet alene to gange dagligt. Signifikant flere af de patienter, der fik 12,5 mg alogliptin og 1.000 mg metforminhydrochlorid to gange dagligt (59,5 %), nåede i uge 26 behandlingsmålet for HbA1c på $< 7,0$ % sammenlignet med dem, der fik 12,5 mg alogliptin givet alene to gange dagligt (20 %, $p < 0,001$), og sammenlignet med dem, der fik 1.000 mg metforminhydrochlorid givet alene to gange dagligt (34,3 %, $p < 0,001$).

Alogliptin som tillæg til metformin sammen med et thiazolidindion

Tillæg af 25 mg alogliptin én gang dagligt til pioglitazonbehandling (gennemsnitlig dosis = 35,0 mg, med eller uden metformin eller sulfonylurinstof) resulterede i statistisk signifikante forbedringer af HbA1c og fasteplasmaglukose i forhold til *baseline* i uge 26 sammenlignet med tillæg af placebo (tabel 2). Klinisk relevante reduktioner i HbA1c sammenlignet med placebo blev også observeret med 25 mg alogliptin, uanset om patienterne samtidig blev behandlet med metformin eller sulfonylurinstof. Signifikant flere af de patienter, der fik 25 mg alogliptin (49,2 %), nåede behandlingsmålet i uge 26 ($p = 0,004$) for HbA1c på $\leq 7,0$ %, i forhold til de placebobehandlede patienter (34,0 %).

Administration af 25 mg alogliptin én gang dagligt som tillæg til 30 mg pioglitazon plus metforminbehandling (gennemsnitlig dosis = 1.867,9 mg) medførte forbedringer i HbA1c fra *baseline* til uge 52, der var både non-inferiøre og statistisk større end dem, der blev opnået ved administration af 45 mg pioglitazon og metforminbehandling gav (gennemsnitlig dosis = 1.847,6 mg, tabel 3). De signifikante fald i HbA1c observeret med 25 mg alogliptin og 30 mg pioglitazon og metformin var ensartede gennem behandlingsperioden på 52 uger sammenlignet med behandling med 45 mg pioglitazon og metformin ($p < 0,001$ til alle tidspunkter). Den gennemsnitlige ændring i fasteplasmaglukose fra *baseline* til uge 52 ved administration af 25 mg alogliptin plus 30 mg pioglitazon plus metformin var desuden signifikant større end den gennemsnitlige ændring, der blev registreret ved administration af 45 mg pioglitazon plus metformin ($p < 0,001$). Signifikant flere af de patienter, der fik 25 mg alogliptin og 30 mg pioglitazon og metformin (33,2 %), nåede behandlingsmålet i uge 52 ($p < 0,001$) for HbA1c på $\leq 7,0$ % i forhold til de patienter, der fik 45 mg pioglitazon og metformin (21,3 %).

Alogliptin som tillæg til metformin sammen med insulin

Tillæg af 25 mg alogliptin én gang dagligt til insulinbehandling (gennemsnitlig dosis = 56,5 IE, med eller uden metformin) resulterede i statistisk signifikante forbedringer af HbA1c og fasteplasmaglukose fra *baseline* til uge 26 sammenlignet med tillæg af placebo (tabel 2). Klinisk relevante reduktioner i HbA1c sammenlignet med placebo blev også observeret med 25 mg alogliptin, uanset om patienterne samtidig blev behandlet med metformin. Flere af de patienter, der fik 25 mg alogliptin (7,8 %), nåede behandlingsmålet i uge 26 for HbA1c på $\leq 7,0$ %, sammenlignet med de placebobehandlede patienter (0,8 %).

Tabel 2 Ændring i HbA1c (%) med alogliptin 25 mg fra <i>baseline</i> til uge 26 i studier med placebo (FAS, LOCF)			
Studie	Gennemsnitlig HbA1c ved <i>baseline</i> (%) (SD)	Gennem-snitlig ændring i HbA1c fra <i>baseline</i> (%) [†] (SE)	Placebo-korrigeret ændring fra <i>baseline</i> i HbA1c (%) [†] (to-sidet 95 %-KI)
<i>Placebokontrolleret studie med kombinationsbehandling som supplement</i>			
Alogliptin 25 mg én gang dagligt sammen med metformin (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67; -0,30)
Alogliptin 25 mg én gang dagligt sammen med et sulfonylurinstof (n = 197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Alogliptin 25 mg én gang dagligt sammen med et thiazolidindion ± metformin eller et sulfonylurinstof (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
Alogliptin 25 mg én gang dagligt sammen med insulin ± metformin (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)
FAS = fuldt analysesæt LOCF (<i>last observation carried forward</i>) = sidste observation ekstrapoleret [†] Gennemsnit beregnet ved mindste kvadraters metode justeret mht. tidligere antihyperglykæmisk behandlingsstatus og <i>baseline</i> værdier * p< 0,001 sammenlignet med placebo eller placebo + kombinationsbehandling			

Tabel 3: Ændring i HbA1c (%) med alogliptin 25 mg fra <i>baseline</i> i studier med aktiv kontrol (PPS, LOCF)			
Studie	Gennemsnitlig HbA1c ved <i>baseline</i> (%) (SD)	Gennemsnitlig ændring i HbA1c fra <i>baseline</i> (%)[†] (SE)	Behandlings-korrigeret ændring i HbA1c (%)[†] (en-sidet KI)
<i>Tillægsbehandlingsstudier</i>			
Alogliptin 25 mg én gang dagligt sammen med metformin versus et sulfonylurinstof + metformin			
Ændring i uge 52 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-uendelig, 0,059)
Ændring i uge 104 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-uendelig, -0,006)
Alogliptin 25 mg én gang dagligt sammen med et thiazolidindion + metformin versus titrering af et thiazolidindion + metformin			
Ændring i uge 26 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-uendelig, -0,35)
Ændring i uge 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-uendelig, -0,28)
PPS = pr. protokolsæt LOCF = sidste observation fremført * Non-inferioritet og superioritet statistisk bevist † Mindste kvadraters gennemsnit justeret mht. tidligere antihyperglykæmisk behandlingsstatus og <i>baseline</i> værdier			

Ældre (≥ 65 år)

Virkingen af og sikkerheden ved de anbefalede doser alogliptin og metformin hos en undergruppe af patienter på 65 år og derover med type 2-diabetes mellitus er blevet undersøgt, og data stemte overens med profilen for patienter under 65 år.

Klinisk sikkerhed

Kardiovaskulær sikkerhed

En samlet analyse af data fra 13 studier viste, at den samlede forekomst af kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt og ikke-dødelig apopleksi var sammenlignelig hos patienter behandlet med 25 mg alogliptin, aktiv kontrol eller placebo.

Endvidere blev der udført et prospektivt, randomiseret, kardiovaskulært sikkerhedsendepunktsstudie med 5.380 patienter med høj underliggende kardiovaskulær risiko for at undersøge virkningen af alogliptin sammenlignet med placebo (i tillæg til standardbehandling) på større utilsigtede kardiovaskulære hændelser (MACE), herunder tid til den første forekomst af enhver hændelse i kombinationen af kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt og ikke-dødelig apopleksi hos patienter med en nylig (15 til 90 dage) akut koronar hændelse. Ved *baseline* havde patienterne en gennemsnitsalder på 61 år, gennemsnitsvarighed af diabetes på 9,2 år og gennemsnitligt HbA1c på 8,0 %.

Studiet påviste, at alogliptin ikke øgede risikoen for at få en MACE sammenlignet med placebo [*hazard ratio*: 0,96; en-sidet 99 % konfidensinterval: 0-1,16]. I alogliptin-gruppen oplevede 11,3 % af patienterne en MACE sammenlignet med 11,8 % af patienterne i placebogruppen.

Tabel 4. MACE indberettet i studiet med kardiovaskulære endepunkter		
	Antal patienter (%)	
	Alogliptin 25 mg	Placebo
	N = 2.701	N = 2.679
Primært sammensat endepunkt [første hændelse af KV-død, ikke-dødeligt MI og ikke-dødelig apopleksi]	305 (11,3)	316 (11,8)
Kardiovaskulær død*	89 (3,3)	111 (4,1)
Ikke-dødeligt myokardieinfarkt	187 (6,9)	173 (6,5)
Ikke-dødelig apopleksi	29 (1,1)	32 (1,2)
*Samlet var der 153 forsøgspersoner (5,7 %) i alogliptin-gruppen og 173 forsøgspersoner (6,5 %) i placebogruppen, som døde (mortalitet af enhver årsag).		

Der var 703 patienter, som oplevede en hændelse inden for det sekundære, sammensatte MACE-endepunkt (første hændelse af kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt, ikke-dødelig apopleksi og akut revaskularisering på grund af ustabil angina). I alogliptin-gruppen oplevede 12,7 % (344 forsøgspersoner) en hændelse inden for det sekundære, sammensatte MACE-endepunkt, sammenlignet med 13,4 % (359 forsøgspersoner) i placebogruppen [*hazard ratio* = 0,95; en-sidet 99 % konfidensinterval: 0-1,14].

Hypoglykæmi

En samlet analyse af data fra 12 studier viste, at den samlede forekomst af hypoglykæmi var lavere hos patienter behandlet med 25 mg alogliptin end hos patienter behandlet med 12,5 mg alogliptin, aktiv kontrol eller placebo (henholdsvis 3,6 %, 4,6 %, 12,9 % og 6,2 %). Størstedelen af disse episoder var lette til moderate i intensitet. Den samlede forekomst af episoder med svær hypoglykæmi var på samme niveau hos patienter behandlet med 25 mg alogliptin eller 12,5 mg alogliptin, og dette niveau var lavere end forekomsten hos patienter behandlet med aktiv kontrol eller placebo (henholdsvis 0,1 %, 0,1 %, 0,4 % og 0,4). I det prospektive, randomiserede, kontrollerede, studiet med kardiovaskulære endepunkter var investigatorindberettede tilfælde af hypoglykæmi på samme niveau hos patienter, der fik placebo (6,5 %), og patienter, der fik alogliptin (6,7 %) i tillæg til standardbehandling.

I et klinisk studie med alogliptin givet som enkeltstofbehandling var forekomsten af hypoglykæmi på samme niveau som for placebo, og den var lavere end for placebo i et andet studie med alogliptin som tillæg til sulfonylurinstof.

Der blev observeret en hyppigere forekomst af hypoglykæmi ved trestofbehandling med thiazolidindion og metformin og i kombination med insulin, ligesom det er tilfældet med andre DPP-4-hæmmere.

Patienter (≥ 65 år) med type 2-diabetes mellitus vurderes at have større risiko for hypoglykæmi end patienter under 65 år. En samlet analyse af data fra 12 studier viste, at den samlede forekomst af hypoglykæmi var den samme for patienter på 65 år og derover behandlet med 25 mg alogliptin (3,8 %) som for patienter under 65 år (3,6 %).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Vipdomet i alle undergrupper af den pædiatriske population med type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Bioækvivalensstudier med raske forsøgspersoner viser, at Vipdomet, filmoverttrukne-tabletter er bioækvivalente med tilsvarende doser af alogliptin og metformin givet samtidigt som separate tabletter.

Samtidig administration af 100 mg alogliptin én gang dagligt og 1.000 mg metforminhydrochlorid to gange dagligt i 6 dage hos raske forsøgspersoner havde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken for hverken alogliptin eller metformin.

Administration af Vipdomet sammen med mad resulterede ikke i ændringer i den samlede eksponering (AUC) for alogliptin eller metformin. Den gennemsnitlige højeste plasmakoncentration af alogliptin og metformin faldt dog med henholdsvis 13 % og 28 %, når Vipdomet blev indtaget sammen med mad. Der var ingen ændring i den gennemsnitlige tid indtil maksimal plasmakoncentration (T_{maks}) for alogliptin, mens T_{maks} for metformin var forsinket med 1,5 time. Det er ikke sandsynligt, at disse ændringer er klinisk relevante (se nedenfor).

Vipdomet skal tages to gange dagligt som følge af metformins farmakokinetik. Lægemidlet skal også tages sammen med et måltid for at reducere de gastrointestinale bivirkninger ved metformin (se pkt. 4.2).

Vipdomets farmakokinetik hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der er ingen tilgængelige data (se pkt. 4.2).

I det følgende gennemgås de farmakokinetiske egenskaber ved de enkelte komponenter i Vipdomet (alogliptin og metformin), som de er beskrevet i komponenternes respektive produktresuméer.

Alogliptin

Alogliptins farmakokinetik er vist sig at være sammenlignelig hos raske forsøgspersoner og hos patienter med type 2-diabetes mellitus.

Absorption

Alogliptins absolutte biotilgængelighed er ca. 100 %.

Administration sammen med et fedtholdigt måltid resulterede ikke i ændringer i den samlede og den højeste eksponering for alogliptin. Alogliptin kan derfor tages med eller uden mad.

Efter administration af orale enkeltdoser på op til 800 mg hos raske personer blev alogliptin hurtigt absorberet, og den højeste plasmakoncentration forekom 1 til 2 timer (median T_{maks}) efter administration.

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant akkumulation efter gentagen administration hos hverken raske forsøgspersoner eller hos patienter med type 2-diabetes mellitus.

Den samlede og den højeste eksponering for alogliptin steg proportionalt ved stigende enkeltdoser fra 6,25 mg og op til 100 mg alogliptin (dækkende det terapeutiske dosisinterval). Forsøgspersonernes intervariationskoefficient for alogliptins AUC var lav (17 %).

Fordeling

Efter at raske forsøgspersoner havde fået en intravenøs enkeltdosis på 12,5 mg alogliptin, var fordelingsvolumenet i den terminale fase 417 l, hvilket indikerer, at det aktive stof fordeles godt i vævene.

Alogliptin har en plasmaproteinbinding på 20-30 %.

Biotransformation

Alogliptin gennemgår ikke en omfattende metabolisering; 60-70 % af en dosis udskilles i urinen som uomdannet aktivt stof.

Der blev fundet to mindre metabolitter efter administration af en oral dosis [^{14}C]-alogliptin: N-demetyleret alogliptin, M-I (< 1 % af moderstoffet) og N-acetyleret alogliptin, M-II (< 6 % af moderstoffet). M-I er en aktiv metabolit og en stærkt selektiv DPP-4-hæmmer, der minder om alogliptin; M-II hæmmer ikke DPP-4 eller andre DPP-relaterede enzymer. *In vitro*-data indikerer, at CYP2D6 og CYP3A4 bidrager til alogliptins begrænsede metabolisering.

Data fra *in vitro*-studier indikerer, at alogliptin ikke inducerer CYP1A2, CYP2B6 og CYP2C9 og ikke hæmmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 ved koncentrationer, der er opnået ved den anbefalede dosis på 25 mg alogliptin. *In vitro*-studier har vist, at alogliptin inducerer CYP3A4 i mindre grad, men stoffet har ikke vist sig at inducere CYP3A4 i *in vivo*-studier.

I *in vitro*-studier viste alogliptin ingen hæmning af de renale transportere OAT1, OAT3 og OCT2.

Alogliptin findes primært som (R)-enantiomeren (> 99 %) og gennemgår ingen eller kun meget begrænset kiralt konvertering til (S)-enantiomeren *in vivo*. (S)-enantiomeren kan ikke måles ved terapeutiske doser.

Elimination

Alogliptin blev elimineret med en gennemsnitlig terminalhalveringstid ($T_{1/2}$) på ca. 21 timer.

Efter administration af en oral dosis [^{14}C]-alogliptin blev 76 % af den samlede radioaktivitet udskilt i urinen, og 13 % blev udskilt i fæces.

Den gennemsnitlige renale clearance af alogliptin (170 ml/min) var højere end den gennemsnitlige anslåede glomerulære filtrationshastighed (ca. 120 ml/min), hvilket indikerer nogen aktivitet i renal udskillelse.

Tidsafhængighed

Den samlede eksponering ($\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$) for alogliptin efter administration af en enkeltdosis svarede til eksponeringen i løbet af ét dosisinterval ($\text{AUC}_{(0-24)}$) efter 6 dage med administration én gang dagligt. Dette indikerer, at der ikke er nogen tidsafhængighed i alogliptins kinetik efter gentagne doseringer.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

En enkelt dosis 50 mg alogliptin blev givet til 4 grupper af patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion (CrCl beregnet ud fra Cockcroft-Gault-formlen): let ($\text{CrCl} = > 50 \text{ til } \leq 80 \text{ ml/min}$), moderat ($\text{CrCl} = \geq 30 \text{ til } \leq 50 \text{ ml/min}$), svært ($\text{CrCl} = < 30 \text{ ml/min}$) eller hæmodialysekrævende terminal nyresygdom.

En stigning på ca. 1,7 gange i AUC for alogliptin blev observeret hos patienter med let nedsat nyrefunktion. Da fordelingen af AUC-værdier for alogliptin hos disse patienter imidlertid var inden for det samme interval som for kontrolpersonerne, er justering af alogliptindosis ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion og patienter med hæmodialysekrævende terminal nyresygdom sås en stigning i den systemiske eksponering for alogliptin på henholdsvis ca. 2 og 4 gange. (Patienter med terminal nyresygdom fik hæmodialyse umiddelbart efter dosis med alogliptin. Vurderet ud fra de gennemsnitlige dialysatkoncentrationer blev ca. 7 % af det aktive stof fjernet i løbet af en hæmodialyse af 3 timers varighed). For at opretholde en systemisk eksponering for alogliptin svarende til den, der er observeret hos patienter med normal nyrefunktion, bør der derfor gives lavere doser alogliptin til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion eller dialysekrævende terminal nyresygdom (se ovenfor og pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Den samlede eksponering for alogliptin var ca. 10 % lavere, og den højeste eksponering var ca. 8 % lavere hos patienter med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Størrelsen af disse reduktioner blev ikke anset for at være klinisk relevant. Det er derfor ikke nødvendigt at justere dosis for alogliptin hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-scorer på 5 til 9). Alogliptin er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-scorer > 9).

Alder, køn, race, kropsvægt

Alder (65-81 år), køn, race (hvid, sort eller asiatisk) og kropsvægt havde ingen klinisk relevant indvirkning på alogliptins farmakokinetik. Der er ikke behov for dosisjustering (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Alogliptins farmakokinetik hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der er ingen tilgængelige data (se pkt. 4.2 og ovenfor).

Metformin

Absorption

Ved indgift af en oral dosis metformin nås den maksimale plasmakoncentration (C_{maks}) ca. 2,5 timer (T_{maks}) senere. Den absolutte biotilgængelighed for en metforminhydrochloridtablet (500 mg eller 850 mg) er ca. 50-60 % hos raske forsøgspersoner. Efter en oral dosis er den ikke-absorberede fraktion i fæces 20-30 %.

Efter oral administration er absorptionen af metformin mættet og ufuldstændig. Det antages, at metforminabsorptionens farmakokinetik er ikke-lineær.

Ved de anbefalede metformin-doser og doseringsplaner nås steady state-plasmakoncentrationer af metformin inden for 24 til 48 timer efter administrationen og er generelt på mindre end 1 mikrogram/ml. I kontrollerede kliniske studier oversteg det maksimale metforminplasmaniveau (C_{maks}) ikke 4 mikrogram/ml selv ved de maksimale doser.

Ved fødeindtagelse bliver metforminabsorptionen en anelse forsinket og reduceret. Efter oral administration af en 850 mg metforminhydrochloridtablet var den højeste plasmakoncentration 40 %

lavere, AUC faldt med 25 % og tiden indtil maksimal plasmakonzentration (T_{maks}) var forlænget med 35 minutter. Den kliniske relevans af disse fund er ikke kendt.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin opdeles i erythrocytter. Blodpeak er lavere end plasmapeak og fremkommer på ca. samme tidspunkt. De røde blodlegemer udgør sandsynligvis et sekundært fordelingsrum. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen (V_d) varierede mellem 63 og 276 liter.

Biotransformation

Metformin udskilles uændret i urinen. Der er ikke fundet nogen metabolitter i mennesker.

Elimination

Den renale clearance for metformin er > 400 ml/min, hvilket indikerer, at metformin elimineres ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Efter en oral dosis er den konstaterede terminale eliminationshalveringstid ca. 6,5 timer.

Hvis nyrefunktionen er nedsat, er den renale clearance nedsat i forhold til kreatinins, og derfor er eliminationshalveringstiden forlænget, hvilket fører til øget plasmakonzentration af metformin.

Vipdomet

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

På grund af indholdet af metformin må Vipdomet ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Vipdomet må ikke anvendes til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Samtidig behandling med alogliptin og metformin viste ingen ny toksicitet, og der blev ikke observeret effekt på stoffernes toksikokinetik.

I studier med rotter forekom der ingen behandlingsrelaterede føtale anormaliteter efter samtidig administration af alogliptin og metformin ved eksponeringer, der var henholdsvis 28 til 29 gange og 2 til 2,5 gange den maksimale anbefalede humane dosis på henholdsvis 25 mg om dagen og 2.000 mg om dagen. Kombinationen udviste teratogent potentiale hos et lille antal fostre (mikroftalmia, små øjeæbler og ganespalte) ved højere doser metformin (ved eksponeringer, der var ca. 20 gange større og 5-6 gange større end den maksimale anbefalede humane dosis for henholdsvis alogliptin og metformin).

Følgende data er resultater af studier udført af alogliptin og metformin hver for sig.

Alogliptin

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet.

Niveauet uden observeret negativ effekt (NOAEL) i toksicitetsstudier med gentagen dosering hos rotter og hunde, som varede op til henholdsvis 26 og 39 uger, viste eksponeringsmargener, der var

henholdsvis ca. 147 og 227 gange større end eksponeringen hos mennesker, der tager den anbefalede daglige dosis på 25 mg alogliptin.

Alogliptin var ikke genotoksisk i en række standard-genotoksicitetsstudier udført *in vitro* og *in vivo*.

Alogliptin var ikke karcinogent i de to-årige karcinogenicitetsstudier, der blev udført på rotter og mus. Minimal til let simpel overgangsepitelhyperplasi sås i blæren hos hanrotter ved den laveste anvendte dosis (27 gange større end den humane eksponering), uden at et klart NOEL (niveau uden observeret effekt) blev fastlagt.

Der blev ikke observeret bivirkninger af alogliptin, hvad angår fertilitet, reproduktionsevne eller tidlig embryonal udvikling hos rotter, op til en systemisk eksponering, som var langt højere end den humane eksponering ved den anbefalede dosis. Selvom fertiliteten ikke blev påvirket, blev der observeret en lille, statistisk signifikant forøgelse i antallet af abnorme sædceller hos hanrotter ved en eksponering, som var langt højere end den humane eksponering ved den anbefalede dosis.

Placentaoverførsel af alogliptin er set hos rotter.

Alogliptin var ikke teratogent hos rotter og kaniner, der blev udsat for systemisk eksponering med et NOAEL, der var langt højere end den humane eksponering ved den anbefalede dosis. Højere doser alogliptin var ikke teratogene, men resulterede i toksicitet hos moderen og blev forbundet med forsinket og/eller manglende knogledannelse og nedsat føtal kropsvægt.

I et studie af den prænatale og postnatale udvikling hos rotter blev disse udsat for eksponeringer, som var langt højere end den humane eksponering ved den anbefalede dosis, men dette skadede ikke den embryonale udvikling og påvirkede heller ikke afkommets vækst og udvikling. Højere doser alogliptin medførte en lavere kropsvægt hos afkommet og havde en vis indvirkning på afkommets udvikling, som blev betragtet som en konsekvens af den lave kropsvægt.

Studier af diegivende rotter tyder på, at alogliptin udskilles i mælken.

Ingen alogliptin-relaterede virkninger blev observeret hos unge rotter efter gentagne doseringer i 4 og 8 uger.

Metformin

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktionstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Mannitol
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon K30
Crospovidon type A
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose
Talkum

Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterkort af polychlorotrifluoroethylen (PCTFE) og polyvinylchlorid (PVC) med aluminiumsfolie, som tabletterne kan trykkes ud igennem. Pakninger med 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 eller multipakninger med 196 (2 pakninger med 98) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark
medinfoEMA@takeda.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/843/001-026

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. september 2013

Dato for seneste fornyelse: 24. maj 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE (MED BLÅ BOX)
(EKSKLUSIV MULTIPAKNING)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmovertukne tabletter

alogliptin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 12,5 mg alogliptin (som benzoat) og 850 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Anvendes inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**INTERMEDIÆR ÆSKE (UDEN BLÅ BOX)
KUN MULTIPAKNING (2X98 TABLETTER)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

alogliptin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 12,5 mg alogliptin (som benzoat) og 850 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

98 filmovertrukne tabletter

Del af en multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Anvendes inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/843/025 2x98 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE (MED BLÅ BOX)
KUN MULTIPAKNING (2X98 TABLETTER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

alogliptin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 12,5 mg alogliptin (som benzoat) og 850 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 196 (2 pakninger a 98) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Anvendes inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/843/025 196 (2x98) filmovertrukne tabletter (multipakning)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg tabletter

alogliptin/metforminhydrochlorid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda

3. UDLØBSDATO

Anvendes inden

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE (MED BLÅ BOX)
(EKSKLUSIV MULTIPAKNING)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

alogliptin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 12,5 mg alogliptin (som benzoat) og 1.000 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Anvendes inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**INTERMEDIÆR ÆSKE (UDEN BLÅ BOX)
KUN MULTIPAKNING (2X98 TABLETTER)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

alogliptin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 12,5 mg alogliptin (som benzoat) og 1.000 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

98 filmovertrukne tabletter

Del af multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Anvendes inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/843/026 2x98 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE (MED BLÅ BOX)
KUN MULTIPAKNING (2X98 TABLETTER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

alogliptin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 12,5 mg alogliptin (som benzoat) og 1.000 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning, 196 (2 pakninger a 98) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Anvendes inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/843/026 196 (2x98) filmovertrukne tabletter (multipakning)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg tabletter

alogliptin/metforminhydrochlorid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda

3. UDLØBSDATO

Anvendes inden

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmoovertrukne tabletter Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmoovertrukne tabletter alogliptin/metforminhydrochlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Vipdomet
3. Sådan skal du tage Vipdomet
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger.

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Vipdomet indeholder to forskellige lægemidler, alogliptin og metformin, i én tablet:

- alogliptin tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes DPP-4-hæmmere (dipeptidyl peptidase-4-hæmmere). Formålet med alogliptin er at øge insulinniveauet i kroppen efter et måltid og sænke mængden af sukker i kroppen.
- metformin tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes biguanider, og som også hjælper med at sænke blodets sukkerindhold ved at sænke mængden af sukker, der produceres i leveren, og får insulinen til at virke mere effektivt.

Begge disse lægemidler kaldes orale antidiabetika (diabetesmedicin, der indtages gennem munden).

Anvendelse

Vipdomet sænker blodsukkeret hos voksne med type 2-diabetes. Type 2-diabetes kaldes også ikke-insulinkrævende diabetes mellitus eller gammelmandssukkersyge.

Du kan tage Vipdomet, hvis dit blodsukker ikke kan styres godt nok gennem kost, motion og andre antidiabetika såsom metformin taget alene, insulin taget alene eller metformin og pioglitazon taget samtidigt.

Hvis du allerede tager både alogliptin og metformin som separate tabletter, kan Vipdomet erstatte dem begge.

Det er vigtigt, at du bliver ved med at følge de råd om kost og motion, som din læge eller sygeplejerske har givet dig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Vipdomet

Tag ikke Vipdomet

- hvis du er allergisk over for alogliptin, metformin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du har haft en alvorlig allergisk reaktion over for andre lignende lægemidler, som du tager for at styre dit blodsukker. Tegn på en alvorlig allergisk reaktion kan være udslæt, hævede røde områder på huden (nældefeber) og hævelse af ansigtet, læber, tunge eller svælg, som kan gøre det svært for dig at trække vejret eller synke. Andre symptomer kan være kløe, en følelse af varme især i hovedbund, mund, svælg, håndfladerne og fodsålerne (Stevens-Johnsons syndrom).
- hvis du har alvorligt nedsat nyrefunktion.
- hvis du har dårligt kontrolleret diabetes, der eksempelvis er ledsaget af alvorlig hyperglykæmi (højt blodsukker), kvalme, opkastning, diarré, hurtigt vægttab, laktatacidose (se ”Risiko for laktatacidose” nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand, hvor såkaldte ketonstoffer ophobes i blodet, hvilket kan føre til diabetisk prækoma. Symptomerne omfatter mavesmerter, hurtigt og dyb vejrtrækning og søvnighed, og din ånde kan få en usædvanlig frugtagtig lugt.
- hvis du har en svær infektion eller alvorlig væskemangel (er stærkt dehydreret).
- hvis du for nyligt har haft et hjerteanfald eller har svære kredsløbsproblemer, herunder shock.
- hvis du har alvorligt åndedrætsbesvær.
- hvis du har en leversygdom.
- hvis du har et overdrevet alkoholforbrug (enten drikker hver dag eller drikker store mængder en gang imellem).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Vipdomet:

- hvis du har type 1-diabetes (din krop kan ikke producere insulin).
- hvis du tager Vipdomet sammen med insulin eller et thiazolidindion. Din læge vil muligvis nedsætte din insulin- eller thiazolidindion-dosis, hvis du også tager Vipdomet, så du undgår at få for lavt blodsukker (hypoglykæmi).
- hvis du tager et andet lægemiddel mod diabetes, som indeholder et såkaldt sulfonylurinstof. I så fald må du ikke begynde at tage Vipdomet.
- hvis du har eller har haft sygdom i bugspytkirtlen.
- hvis du får symptomer, der tyder på en leverskade, mens du tager Vipdomet.

Kontakt lægen, hvis du får blærer på huden, da det kan være tegn på en sygdom, der hedder bulløs pemfigoid. Din læge vil muligvis bede dig om at holde op med at tage alogliptin.

Risiko for laktatacidose

Vipdomet kan forårsage en meget sjælden, men meget alvorlig bivirkning, som kaldes laktatacidose, især hvis dine nyrer ikke fungerer korrekt. Risikoen for at udvikle laktatacidose er også forhøjet ved dårligt kontrolleret diabetes, alvorlige infektioner, længerevarende faste eller alkoholindtagelse, dehydrering (væskemangel, se yderligere oplysninger nedenfor), leverproblemer og enhver tilstand med nedsat iltforsyning til en legemsdel (såsom akut alvorlig hjertesygdom).

Kontakt lægen for at få yderligere vejledning, hvis noget af ovennævnte gælder for dig.

Stop med at tage Vipdomet i en kort periode, hvis du har en tilstand, som kan være forbundet med dehydrering (betydeligt tab af kropsvæsker), såsom alvorlig opkastning, diarré, feber, udsættelse for varme eller indtagelse af mindre væske end normalt. Kontakt lægen for at få yderligere rådgivning.

Stop med at tage Vipdomet og kontakt omgående læge eller nærmeste hospital, hvis du får et eller flere af nedenstående symptomer på laktatacidose, da denne tilstand kan føre til koma.

Laktatacidose er en alvorlig tilstand, der skal behandles på et hospital. Søg læge ved mistanke om laktatacidose.

Symptomerne på laktatacidose omfatter:

- opkastning
- mavesmerter

- muskelkramper
- almen utilpashed med udpræget træthed
- vejrtrækningsbesvær
- nedsat kropstemperatur og langsommere puls.

Kontakt straks din læge for yderligere instruktioner, hvis:

- Det vides, at du lider af en genetisk arvelig sygdom, der påvirker mitokondrierne (de energiproducerende komponenter i cellerne), såsom MELAS-syndrom (mitokondriel encefalopati, myopati, laktatacidose og slagtilfælde-lignende episoder) eller maternel arvelig diabetes og døvhed (MIDD).
- Du får et eller flere af disse symptomer efter at have startet metformin: krampeanfald, nedsatte kognitive evner, vanskeligheder med kropsbevægelser, symptomer, der indikerer nerveskader (f.eks. smerte eller følelsesløshed), migræne og døvhed.

Hvis du skal have en større operation, skal du stoppe med at tage Vipdomet under indgrebet og i nogen tid herefter. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Vipdomet, og hvornår du kan genoptage den igen.

Under behandlingen med Vipdomet vil lægen kontrollere din nyrefunktion mindst en gang om året eller hyppigere, hvis du er ældre, og/eller hvis din nyrefunktion bliver dårligere.

Børn og unge

Vipdomet anbefales ikke til børn og unge under 18 år, da der ikke foreligger tilstrækkelige data for denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Vipdomet

Hvis du skal have sprøjtet et kontrastmiddel, som indeholder jod, ind i dit blod, for eksempel i forbindelse med en røntgenundersøgelse eller scanning, skal du stoppe med at tage Vipdomet forud for eller på tidspunktet for injektionen. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Vipdomet, og hvornår du kan genoptage den igen.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Du skal eventuelt have kontrolleret dit blodsukker eller din nyrefunktion hyppigere, eller lægen kan ændre din dosis af Vipdomet. Det er især vigtigt, at du nævner følgende:

- hydrokortison og prednisolon (kortikosteroider), som bruges til at behandle sygdomme, hvor der er en betændelsestilstand, f.eks. astma og gigt
- cimetidin, som bruges til at behandle maveproblemer
- bronkodilatorer (beta-2-antagonister), som bruges til at behandle astma
- vanddrivende lægemidler (diuretika)
- lægemidler mod smerter og betændelseslignende tilstande (NSAID'er og COX-2-hæmmere, såsom ibuprofen og celecoxib)
- visse lægemidler, der nedsætter blodtrykket (ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister)
- lægemidler, der indeholder alkohol.

Brug af Vipdomet sammen med alkohol

Du skal undgå at indtage store mængder alkohol, mens du er i behandling med Vipdomet, da det kan øge risikoen for laktatacidose (se afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Du bør ikke tage Vipdomet, hvis du er gravid.

Det frarådes, at du tager Vipdomet, hvis du ammer, da indholdsstoffet metformin udskilles i modermælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Vipdomet har ikke nogen kendt virkning på evnen til at køre bil og betjene maskiner. Hvis du tager Vipdomet samtidig med lægemidlerne pioglitazon eller insulin, kan du få for lavt blodsukker (hypoglykæmi), hvilket kan påvirke din evne til at køre bil og betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage Vipdomet

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, eller apotekspersonalet.

Lægen vil fortælle dig, præcis hvor mange Vipdomet-tabletter du skal tage. Antallet afhænger af din tilstand, og af hvor stor en dosis du i forvejen tager af metformin alene eller kombineret med pioglitazon, af insulin og/eller separate tabletter med alogliptin og metformin.

Den anbefalede dosis er 1 tablet to gange dagligt. Hvis du har nedsat nyrefunktion, vil lægen eventuelt ordinere en lavere dosis, som eventuelt skal gives som separate tabletter med alogliptin og metformin.

Synk tabletten hel sammen med vand. Du bør tage Vipdomet sammen med et måltid for at mindske risikoen for maveproblemer.

Hvis du har taget for meget Vipdomet

Hvis du har taget flere tabletter, end du skulle, eller hvis en anden person, f.eks. et barn, tager dine tabletter, skal du kontakte læge eller søge til den nærmeste skadestue med det samme. Tag denne indlægsseddel eller nogle tabletter med, så lægen nøjagtigt ved, hvad der er indtaget.

Hvis du har glemt at tage Vipdomet

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Vipdomet

Hold ikke op med at tage Vipdomet uden at tale med din læge først. Dit blodsukker kan blive højere, når du holder op med at tage Vipdomet.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

STOP med at tage Vipdomet, og kontakt lægen eller det nærmeste hospital med det samme, hvis du får nogen af symptomerne på de følgende **alvorlige bivirkninger**:

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer):

- **Laktatacidose** (ophobning af mælkesyre i blodet) er en meget alvorlig bivirkning, som kan føre til koma. For symptomer se punktet "Advarsler og forsigtighedsregler".

Bivirkninger med ukendt hyppighed (hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra de foreliggende data):

- **Allergisk reaktion.** Tegnene kan være udslæt, nældefeber, synke- eller åndedrætsbesvær, hævelse af læber, ansigt, svælg eller tunge og besvimelsesfornemmelse.
- **En alvorlig overfølsomhedsreaktion:** hudlæsioner eller pletter på huden, der kan udvikle sig til et sår omgivet af blege eller røde ringe, blæredannelse og/eller afskalning af huden eventuelt med symptomer som kløe, feber, generel utilpashed, smertende led, synsforstyrrelser, brændende smertefuld eller kløende øjne og sår i munden (Stevens-Johnsons syndrome og erythema multiforme).

- **Stærke og vedvarende smerter** i maven, som kan stråle ud i ryggen, samt kvalme og opkastning. Det kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis).

Du skal også **fortælle din læge**, hvis du får følgende bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Mavesmerter
- Diarré
- Appetitløshed
- Kvalme
- Opkastning.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- **Tegn på lavt blodsukker** (hypoglykæmi), som kan opstå, hvis Vipdomet tages i kombination med insulin eller sulfonylurinstof (f.eks. glipizid, tolbutamid eller glibenclamid). **Tegnene kan være:** rysten, svedtendens, angst, sløret syn, prikkende fornemmelse i læber, blegthed, humørsvingninger eller forvirring. Blodsukkeret kan falde til under det normale niveau, men kan bringes til at stige igen, hvis du indtager sukker. Det anbefales, at du altid medbringer lidt sukkerknalder, slik, kiks eller sukkerholdig frugtjuice.
- Forkølelsessymptomer som ondt i halsen, tilstoppet næse, træthed, feber, kulderystelser og tør hoste
- Udslæt
- Kløende hud med eller uden nældefeber
- Hovedpine
- Fordøjelsesbesvær, opstød
- Opkastning og/eller diarré
- Metalsmag i munden
- Nedsat eller lavt B₁₂-vitaminniveau i blodet (symptomerne kan omfatte ekstrem træthed (udmattelse), øm og rød tunge (glossitis), en prikkende eller snurrende fornemmelse (paræstesi) eller bleg eller gullig hud). Lægen vil måske tage prøver for at finde årsagen til dine symptomer, da nogle af disse også kan skyldes diabetes eller andre helbredsproblemer uden forbindelse hermed.

Meget sjældne bivirkninger:

- Problemer med leveren (hepatitis eller unormale leverfunktionstest)
- Erytem (hudrødme).

Bivirkninger med ukendt hyppighed:

- Leverproblemer, der viser sig som kvalme, opkastning, mavesmerter, usædvanlig eller uforklarlig træthed, manglende appetit, mørkfarvet urin eller gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene.
- Betændelse i bindevævet i nyrerne (interstitiel nefritis).
- Blærer på huden (bulløs pemfigoid).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteketspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterkortet efter 'EXP'. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Vipdomet indeholder

- **Aktive stoffer:** alogliptin og metforminhydrochlorid.
Hver 12,5 mg/850 mg filmovertrukken tablet indeholder alogliptinbenzoat svarende til 12,5 mg alogliptin og 850 mg metforminhydrochlorid.
Hver 12,5 mg/1.000 mg filmovertrukken tablet indeholder alogliptinbenzoat svarende til 12,5 mg alogliptin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.
- **Øvrige indholdsstoffer:** mannitol, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon K30, crospovidon type A, magnesiumstearat, hypromellose, talkum, titandioxid (E171) og gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

- Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er lysegule, aflange (ca. 21,0 x 10,1 mm), bikonvekse filmovertrukne tabletter, der er præget med "12.5/850" på den ene side og "322M" på den anden side.
- Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er svagt gule, aflange (ca. 22,3 x 10,7 mm), bikonvekse filmovertrukne tabletter, der er præget med "12.5/1000" på den ene side og "322M" på den anden side.

Vipdomet fås i blisterpakninger med 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196 eller 200 tabletter samt i multipakninger bestående af 2 pakninger med hver 98 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

Fremstiller

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Takeda България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
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 OÜ
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
Tél: + 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 ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMA@takeda.com

Suomi/Finland

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

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMA@takeda.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.