

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vipdomet 12,5 mg/850 mg Filmtabletten
Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Vipdomet 12,5 mg/850 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat entsprechend 12,5 mg Alogliptin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat entsprechend 12,5 mg Alogliptin und 1 000 mg Metforminhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Vipdomet 12,5 mg/850 mg Filmtabletten

Hellgelbe, längliche (circa 21,0 mm lange und 10,1 mm breite), bikonvexe Filmtabletten, mit Prägung „12.5/850“ auf einer Seite und Prägung „322M“ auf der anderen Seite.

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg Filmtabletten

Blassgelbe, längliche (circa 22,3 mm lange und 10,7 mm breite), bikonvexe Filmtabletten, mit Prägung „12.5/1000“ auf einer Seite und Prägung „322M“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vipdomet ist zur Behandlung von Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert:

- zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten, deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit der Kombination von Alogliptin und Metformin behandelt werden.
- in Kombination mit Pioglitazon (d. h. als Dreifachkombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten zu verbessern, deren Blutzucker mit maximal verträglichen Dosen von Metformin und Pioglitazon unzureichend eingestellt ist.
- in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifachkombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulin-Dosis und eine Monotherapie mit Metformin nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Für die verschiedenen Dosierungsschemata ist Vipdomet in den Stärken 12,5 mg/850 mg und 12,5 mg/1 000 mg Filmtabletten erhältlich.

Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit normaler Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ≥ 90 ml/min)

Die Dosis soll auf Grundlage des aktuellen Behandlungsschemas individuell auf den Patienten abgestimmt werden.

Für Patienten, deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist, beträgt die empfohlene Dosis eine Tablette mit 12,5 mg/850 mg oder 12,5 mg/1 000 mg zweimal täglich, entsprechend 25 mg Alogliptin plus 1.700 mg oder 2 000 mg Metforminhydrochlorid täglich, abhängig von der bereits eingenommenen Metforminhydrochlorid-Dosis.

Patienten, deren Blutzucker trotz einer Zweifachtherapie mit Pioglitazon und maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist: Die Dosis an Pioglitazon soll beibehalten und Vipdomet begleitend zur bereits genommenen Dosis gegeben werden; Alogliptin soll mit 12,5 mg zweimal täglich (Tagesgesamtdosis von 25 mg) und Metforminhydrochlorid mit einer ähnlichen Dosis (entweder 850 mg oder 1 000 mg zweimal täglich) zusätzlich gegeben werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Alogliptin in Kombination mit Metformin und einem Thiazolidindion verwendet wird, da bei dieser Dreifachtherapie ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.4). Im Falle einer Hypoglykämie kann eine niedrigere Dosierung des Thiazolidindion oder Metformin in Betracht gezogen werden.

Für Patienten, die bisher Alogliptin- und Metformin separat (als Zweifachtherapie oder als Teil einer Dreifachtherapie mit Insulin) eingenommen haben, sollen die Dosen sowohl von Alogliptin als auch von Metformin anhand der bereits eingenommenen Tagesgesamtdosis bemessen werden. Die individuelle Alogliptin-Dosis soll halbiert werden, da Alogliptin zweimal täglich genommen wird; die Dosierung von Metformin soll unverändert bleiben.

Patienten, die trotz einer Zweifachtherapie mit Insulin und maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt sind: Die Vipdomet-Dosis soll Alogliptin in einer Dosis von 12,5 mg zweimal täglich (Tagesgesamtdosis von 25 mg) und Metformin vergleichbar der bisher eingenommenen Dosis enthalten.

Eine niedrigere Insulindosis kann in Erwägung gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern.

Tageshöchstosis

Die maximal empfohlene tägliche Dosis von 25 mg Alogliptin soll nicht überschritten werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung aufgrund des Alters ist nicht notwendig. Die Dosierung von Alogliptin soll jedoch bei Patienten im fortgeschrittenen Alter, aufgrund des Potenzials für verminderte Nierenfunktion bei dieser Patientengruppe, konservativ sein.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Vor Beginn der Behandlung mit metforminhaltigen Arzneimitteln und danach mindestens einmal jährlich sollte die GFR ermittelt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer weiteren Progression

der Nierenfunktionsstörung und bei älteren Patienten sollte die Nierenfunktion häufiger, z. B. alle 3-6 Monate, kontrolliert werden.

Die maximale Tagesdosis von Metformin sollte möglichst auf 2 - 3 Dosen pro Tag aufgeteilt werden. Bevor die Einleitung einer Behandlung mit Metformin bei Patienten mit einer GFR < 60 ml/min erwogen wird, sollten Faktoren, die das Risiko einer Laktatazidose erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4), überprüft werden.

Falls keine angemessene Stärke von Vipdomet erhältlich ist, sollten statt der Fixdosiskombination die Einzelsubstanzen angewendet werden.

GFR ml/min	Metformin	Alogliptin*
60-89	Die maximale Tagesdosis beträgt 3.000 mg. Eine Dosisreduktion kann in Abhängigkeit von der Abnahme der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden.	Keine Dosisanpassung Die maximale Tagesdosis beträgt 25 mg
45-59	Die maximale Tagesdosis beträgt 2 000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.	Die maximale Tagesdosis beträgt 12,5 mg
30-44	Die maximale Tagesdosis beträgt 1 000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.	Die maximale Tagesdosis beträgt 12,5 mg
< 30	Metformin ist kontraindiziert.	Die maximale Tagesdosis beträgt 6,25 mg

* Die Dosisanpassung bei Alogliptin beruht auf einer pharmakokinetischen Studie, bei der die Nierenfunktion anhand von Creatinin-Clearance (CrCl)-Werten, die mittels der Cockcroft-Gault-Gleichung geschätzt wurden, bewertet wurde.

Eingeschränkte Leberfunktion

Vipdomet darf bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vipdomet bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Aufgrund der Pharmakokinetik der Metformin-Komponente soll Vipdomet zweimal täglich eingenommen werden. Es soll außerdem zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um die mit Metformin in Verbindung stehenden gastrointestinalen Nebenwirkungen zu reduzieren. Die Tabletten sollen unzerkaut mit Wasser geschluckt werden.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, soll diese eingenommen werden, sobald sich der Patient daran erinnert. Zum gleichen Zeitpunkt soll keine doppelte Dosis eingenommen werden. In diesem Fall soll die vergessene Dosis ausgelassen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder eine Krankheitsgeschichte mit schwerer Überempfindlichkeitsreaktion,

- einschließlich anaphylaktischer Reaktion, anaphylaktischem Schock und Angioödem, auf einen Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Hemmer (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)
- Jede Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose)
 - Diabetisches Präkoma
 - Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min)
 - Akute Erkrankungen, die potenziell mit einer Veränderung der Nierenfunktion einhergehen, wie:
 - Dehydrierung
 - schwere Infektion
 - Schock
 - Akute oder chronische Krankheiten, die zu einer Gewebhypoxie führen können (siehe Abschnitt 4.4), wie:
 - kardiale oder respiratorische Insuffizienz
 - kürzlich aufgetretener Herzinfarkt
 - Schock
 - Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.4)
 - Akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines

Vipdomet soll nicht bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus angewendet werden. Vipdomet ist kein Ersatzstoff für Insulin bei insulinpflichtigen Patienten.

Laktatazidose

Laktatazidose, eine sehr seltene, aber schwerwiegende metabolische Komplikation, tritt am häufigsten bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion oder kardiorespiratorischer Erkrankung oder Sepsis auf. Bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zur Kumulation von Metformin, die das Risiko einer Laktatazidose erhöht.

In Fällen von Dehydratation (schwerer Diarrhö oder Erbrechen, Fieber oder verminderter Flüssigkeitsaufnahme) sollte Vipdomet vorübergehend abgesetzt und möglichst Kontakt mit einem Arzt aufgenommen werden.

Eine Behandlung mit Arzneimitteln, die die Nierenfunktion akut beeinträchtigen können (wie z. B. Antihypertonika, Diuretika und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)) sollte bei mit Metformin behandelten Patienten mit Vorsicht eingeleitet werden. Weitere Risikofaktoren für eine Laktatazidose sind übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörung, schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, langes Fasten und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen sowie die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Laktatazidose verursachen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Patienten und/oder ihre Betreuer sollten auf das Risiko einer Laktatazidose hingewiesen werden. Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Muskelkrämpfe, Asthenie und Hypothermie, gefolgt von Koma. Bei vermuteten Symptomen muss der Patient die Einnahme von Vipdomet beenden und umgehend einen Arzt aufsuchen. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes (< 7,35), erhöhte Laktatplasmaspiegel (> 5 mmol/l) sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten.

Patienten mit bekannter oder vermuteter mitochondrialer Erkrankung:

Bei Patienten mit bekannter mitochondrialer Erkrankung wie Mitochondrialer Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und schlaganfallähnlichen Episoden (MELAS- Syndrom) und maternal vererbtem Diabetes mit Hörverlust (mitochondrialer Diabetes, MIDD) wird die Anwendung von Metformin nicht empfohlen, da das Risiko einer Exazerbation der Laktatazidose und neurologischer Komplikationen besteht, was zu einer Verschlechterung der Krankheit führen könnte.

Treten nach der Einnahme von Metformin Anzeichen und Symptome auf, die auf MELAS- Syndrom oder MIDD hindeuten, ist die Behandlung mit Metformin unverzüglich abzusetzen und eine sofortige diagnostische Untersuchung einzuleiten.

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel kann zu einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie führen. Dies kann eine Metformin-Kumulation zur Folge haben und das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Die Behandlung mit Vipdomet muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Nierenfunktion

Die GFR sollte vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen ermittelt werden (siehe Abschnitt 4.2). Metformin darf bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min nicht angewendet und sollte in Situationen, die die Nierenfunktion verändern, vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Eine verminderte Nierenfunktion ist bei älteren Patienten häufig und asymptomatisch. Besondere Vorsicht ist daher in Situationen geboten, die eine Einschränkung der Nierenfunktion bewirken können, z. B. bei Beginn einer blutdrucksenkenden oder diuretischen Therapie oder wenn eine Behandlung mit einem NSAR eingeleitet wird.

Chirurgische Eingriffe

Da Vipdomet Metformin enthält, muss es vor der Durchführung einer Operation unter Voll-, Spinal- oder Periduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach der Operation oder nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat.

Eingeschränkte Leberfunktion

Da für Alogliptin noch keine Studien bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation > 9) durchgeführt wurden, wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Anwendung mit anderen antihyperglykämischen Arzneimitteln und Hypoglykämie

Es ist bekannt, dass Insulin Hypoglykämie verursacht. Daher soll eine niedrigere Insulin-Dosis in Erwägung gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern, wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit Vipdomet angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Aufgrund des erhöhten Risikos einer Hypoglykämie in Kombination mit Pioglitazon soll eine niedrigere Pioglitazon-Dosis in Erwägung gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern, wenn dieses Arzneimittel in Kombination mit Vipdomet angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Nicht untersuchte Kombinationen

Vipdomet soll nicht in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Kombination noch nicht vollständig nachgewiesen wurde.

Veränderung des klinischen Zustands von Patienten mit bereits eingestelltem Typ-2-Diabetes mellitus

Da Vipdomet Metformin enthält, soll jeder Patient mit Typ-2-Diabetes mellitus, der bisher gut auf Vipdomet eingestellt war und bei dem anormale Laborbefunde oder klinische Erkrankungen (insbesondere unklare oder schlecht zu definierende Krankheiten) auftreten, umgehend auf eine Ketoazidose oder Laktatazidose untersucht werden. Dazu sind die Serum-Elektrolyte und Ketone, der Blutzucker sowie, falls angezeigt, der pH-Wert des Blutes, der Laktat-, Pyruvat- und Metformin-Spiegel zu bestimmen. Falls eine Azidose in jeglicher Form vorliegt, muss Vipdomet sofort abgesetzt werden und andere entsprechende korrektive Maßnahmen sind zu ergreifen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter anaphylaktische Reaktionen, Angioödem und exfoliative Hautleiden, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme, wurden bei DPP-4-Hemmern beobachtet und wurden für Alogliptin nach der Markteinführung spontan berichtet. In klinischen Studien zu Alogliptin wurden anaphylaktische Reaktionen mit niedriger Inzidenz berichtet.

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von DPP-4-Hemmern wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis in Zusammenhang gebracht. In einer gepoolten Analyse der Daten aus 13 Studien betrugen die Gesamtraten der Pankreatisbefunde bei Patienten, die mit 25 mg Alogliptin, 12,5 mg Alogliptin, dem Vergleichspräparat bzw. mit Placebo behandelt wurden, 2, 1, 1 bzw. 0 Fälle pro 1 000 Patientenjahre. In einer kardiovaskulären Outcome-Studie wurden unter Alogliptin oder Placebo 3 bzw. 2 Fälle von Pankreatitis pro 1 000 Patientenjahre berichtet. Nach der Markteinführung gab es spontan berichtete Nebenwirkungen einer akuten Pankreatitis. Patienten sollen über das charakteristische Symptom einer akuten Pankreatitis informiert werden: anhaltende, starke Bauchschmerzen, die in den Rücken ausstrahlen können. Wenn Verdacht auf eine Pankreatitis besteht, soll Vipdomet abgesetzt werden; falls eine akute Pankreatitis bestätigt wird, soll mit der Anwendung von Vipdomet nicht erneut begonnen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis-Krankheitsgeschichte ist Vorsicht geboten.

Auswirkungen auf die Leber

Nach der Markteinführung gab es Berichte über Funktionsstörungen der Leber, darunter Leberversagen. Es wurde kein kausaler Zusammenhang nachgewiesen. Die Patienten sollen engmaschig bezüglich möglicher Leberanomalien kontrolliert werden. Führen Sie umgehend Leberfunktionstests bei Patienten mit Symptomen durch, die auf eine Leberschädigung hindeuten. Falls eine Anomalität gefunden wird und eine alternative Ätiologie nicht bekannt ist, ziehen Sie in Erwägung, die Alogliptinbehandlung abubrechen.

Bullöses Pemphigoid

Nach dem Inverkehrbringen gab es Berichte über bullöse Pemphigoide bei Patienten, die DPP-4-Hemmer einschließlich Alogliptin einnahmen. Bei Verdacht auf bullöses Pemphigoid sollte Alogliptin abgesetzt werden.

Vitamin-B12-Mangel

Metformin kann den Vitamin-B12-Serumspiegel senken. Das Risiko eines niedrigen Vitamin-B12-Serumspiegels steigt mit zunehmender Metformin-Dosis, Behandlungsdauer und/oder

bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für einen Vitamin-B12-Mangel. Bei Verdacht auf einen Vitamin-B12-Mangel (wie Anämie oder Neuropathie) sollten die Vitamin-B12-Serumspiegel überwacht werden. Bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Vitamin-B12-Mangel könnte eine regelmäßige Überwachung der Vitamin-B12-Werte erforderlich sein. Die Metformin-Therapie sollte fortgesetzt werden, solange sie toleriert wird und nicht kontraindiziert ist. Eine geeignete Korrekturbehandlung für einen Vitamin-B12-Mangel sollte im Einklang mit den aktuellen klinischen Leitlinien erfolgen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von 100 mg Alogliptin einmal täglich und 1 000 mg Metforminhydrochlorid zweimal täglich über einen Zeitraum von 6 Tagen bei gesunden Probanden hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Alogliptin oder Metformin.

Es wurden keine spezifischen pharmakokinetischen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Vipdomet durchgeführt. Der folgende Abschnitt erläutert die bei den einzelnen Komponenten von Vipdomet (Alogliptin/Metformin) beobachteten Wechselwirkungen gemäß den jeweiligen Berichten in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

Wechselwirkungen mit Metformin

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Alkohol

Alkoholvergiftung ist mit einem erhöhten Risiko für eine Laktatazidose assoziiert, insbesondere in Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung.

Jodhaltige Kontrastmittel

Die Behandlung mit Vipdomet muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kationische Arzneimittel

Kationische Substanzen, die über renale tubuläre Sekretion ausgeschieden werden (z. B. Cimetidin), können mit Metformin interagieren, indem sie um das gemeinsame renale tubuläre Transportsystem konkurrieren. Eine Studie an sieben gesunden Probanden zeigte, dass Cimetidin (400 mg zweimal täglich) die systemische Exposition von Metformin (Fläche unter der Kurve, AUC) um 50 % und C_{max} um 81 % erhöhte. Daher sollen eine engmaschige Überwachung des Blutzuckerspiegels, eine Dosisanpassung innerhalb der empfohlenen Dosierung sowie eine Änderung der Diabetesbehandlung in Betracht gezogen werden, wenn kationische Arzneimittel, die durch renale tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, gleichzeitig angewendet werden.

Kombinationen, die Vorsichtsmaßnahmen erfordern

Einige Arzneimittel können die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen und dadurch das Risiko einer Laktatazidose erhöhen, wie z. B. NSAR einschließlich selektiver Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer, ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin-konvertierendes Enzym), Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika. Zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln oder bei ihrer Anwendung in Kombination mit Metformin ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Arzneimittel mit intrinsischer hyperglykämischer Wirkung

Glucocorticoide (systemisch und lokal angewendet), Beta-2-Agonisten und Diuretika (siehe auch Abschnitt 4.4) besitzen eine intrinsische hyperglykämische Aktivität. Der Patient soll informiert und der Blutzucker soll, insbesondere zu Beginn einer Behandlung mit diesen Arzneimitteln, häufiger kontrolliert werden. Falls erforderlich, ist die Dosis von Vipdomet während und nach Beendigung der Therapie mit dem anderen Arzneimittel anzupassen.

ACE-Hemmer

ACE-Hemmer können den Blutzuckerspiegel senken. Falls erforderlich, ist die Dosis von Vipdomet während und nach Beendigung der Therapie mit dem anderen Arzneimittel anzupassen.

Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Alogliptin

Alogliptin wird hauptsächlich unverändert im Urin ausgeschieden, und der Stoffwechsel durch das Cytochrom (CYP) P450-Enzymsystem ist vernachlässigbar gering (siehe Abschnitt 5.2). Wechselwirkungen mit CYP-Hemmern sind daher nicht zu erwarten und wurden nicht beobachtet.

Ergebnisse aus klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zeigen auch, dass es keine klinisch relevanten Auswirkungen von Gemfibrozil (einem CYP2C8/9-Hemmer), Fluconazol (einem CYP2C9-Hemmer), Ketoconazol (einem CYP3A4-Hemmer), Ciclosporin (einem P-Glykoprotein-Hemmer), Voglibose (einem Alpha-Glukosidase-Hemmer), Digoxin, Metformin, Cimetidin, Pioglitazon oder Atorvastatin auf die Pharmakokinetik von Alogliptin gibt.

Auswirkungen von Alogliptin auf andere Arzneimittel

In-vitro-Studien legen nahe, dass Alogliptin bei Konzentrationen, die mit der empfohlenen Dosis von 25 mg Alogliptin erreicht werden, CYP 450-Isoformen weder hemmt noch induziert (siehe Abschnitt 5.2). Eine Wechselwirkung mit Substraten der CYP 450-Isoformen ist daher nicht zu erwarten und wurde auch nicht beobachtet. In *In-vitro*-Studien zeigte sich Alogliptin weder als Substrat noch als Hemmer von Schlüsseltransportern, die mit der Disposition des Wirkstoffs in der Niere verbunden sind: Organo-Anion-Transporter-1, Organo-Anion-Transporter-3 oder Organo-Kation-Transporter-2 (OCT2). Des Weiteren lassen die klinischen Daten keine Wechselwirkung mit P-Glykoprotein-Hemmern oder -Substraten vermuten.

In klinischen Studien hatte Alogliptin keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Koffein, (R)-Warfarin, Pioglitazon, Glibenclamid, Tolbutamid, (S)-Warfarin, Dextromethorphan, Atorvastatin, Midazolam, eines oralen Kontrazeptivums (Norethisteron und Ethinylestradiol) sowie von Digoxin, Fexofenadin, Metformin oder Cimetidin. Dementsprechend zeigten *in-vivo*-Befunde, dass eine geringe Neigung zur Verursachung von Wechselwirkungen mit Substraten von CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, P-Glykoprotein und OCT2 besteht.

Bei gesunden Probanden hatte Alogliptin keine Auswirkung auf die Prothrombinzeit oder den Internationalen Normalisierten Referenzwert (INR-Wert), wenn es begleitend zu Warfarin gegeben wurde.

Kombination von Alogliptin mit anderen Antidiabetika

Die Ergebnisse von Studien mit Metformin, Pioglitazon (Thiazolidindion), Voglibose (Alpha-Glukosidase-Hemmer) und Glibenclamid (Sulfonylharnstoff) haben keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen gezeigt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Vipdomet bei Schwangeren vor. Studien an trächtigen Ratten mit Alogliptin plus Metformin als Kombinationstherapie haben bei ca. dem 5- bis 20-Fachen (für Metformin bzw. Alogliptin) der humantherapeutischen Exposition bei der empfohlenen Dosis eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3) gezeigt.

Vipdomet soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Mit Alogliptin verbundene Risiken

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Alogliptin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Mit Metformin verbundene Risiken

Die in begrenztem Umfang vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass die Anwendung von Metformin bei Schwangeren nicht mit einem erhöhten Risiko für angeborene Missbildungen verbunden ist. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität bei klinisch relevanten Dosen (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es wurden keine Studien mit den kombinierten Wirkstoffen von Vipdomet bei laktierenden Tieren durchgeführt. Bei Studien zu den einzelnen Wirkstoffen traten sowohl Alogliptin als auch Metformin in die Milch von laktierenden Ratten über. Es ist nicht bekannt, ob Alogliptin in die Muttermilch übergeht. Metformin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Bei der Entscheidung ob das Stillen oder die Behandlung mit Vipdomet unterbrochen werden soll, muss der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Auswirkung von Vipdomet auf die Fertilität beim Menschen wurde noch nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien zu Alogliptin und Metformin haben keine Auswirkung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vipdomet hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollen jedoch auf das Risiko einer Hypoglykämie hingewiesen werden, insbesondere bei Kombination mit Insulin oder Pioglitazon.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Akute Pankreatitis ist eine schwerwiegende Nebenwirkung und wird der Alogliptin-Komponente von Vipdomet zugeschrieben (siehe Abschnitt 4.4). Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, anaphylaktische Reaktionen und Angioödeme, sind schwerwiegend und werden auf die Alogliptin-Komponente von Vipdomet zurückgeführt (siehe Abschnitt 4.4).

Laktatazidose ist eine schwerwiegende Nebenwirkung, die sehr selten ($< 1/10\,000$) auftritt und auf die Metformin-Komponente von Vipdomet zurückgeführt wird (siehe Abschnitt 4.4). Andere Reaktionen, wie Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Gastroenteritis, Bauchschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Gastritis, gastroösophageale Refluxerkrankung, Juckreiz, Hautausschlag und Hypoglykämie können häufig auftreten ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) (siehe Abschnitt 4.4) und werden auf Vipdomet zurückgeführt.

Klinische Studien, die durchgeführt wurden um die Wirksamkeit und Sicherheit von Vipdomet zu belegen, beinhalteten die gleichzeitige Gabe von Alogliptin und Metformin als separate Tabletten. Die Ergebnisse von Bioäquivalenzstudien haben jedoch gezeigt, dass Vipdomet-Filmtabletten bioäquivalent zu den entsprechenden Alogliptin- und Metformin-Dosen sind, wenn diese gleichzeitig als separate Tabletten gegeben werden.

Die vorliegenden Informationen basieren auf einer Gesamtheit von 7.150 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, darunter 4.201 mit Alogliptin und Metformin behandelte Patienten, die an 7 klinischen doppelblinden, placebo- oder aktiv kontrollierten Phase-3-Studien teilgenommen haben. Durch diese Studien wurden die Auswirkungen von gleichzeitig gegebenem Alogliptin und Metformin hinsichtlich der Regulierung des Blutzuckers sowie deren Sicherheit als anfängliche Kombinationstherapie, als Zweifachtherapie bei Patienten, die anfänglich mit einer Metformin-Monotherapie behandelt wurden, und als Zusatztherapie zu einem Thiazolidindion oder Insulin beurteilt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgegliedert. Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkungen		
	Alogliptin	Metformin	Vipdomet
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektion der oberen Atemwege	Häufig		Häufig
Nasopharyngitis	Häufig		Häufig
Erkrankungen des Immunsystems			
Überempfindlichkeit*	Nicht bekannt		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Laktatazidose*		Sehr selten	
Abnahme des Vitamin B12-Spiegels/Vitamin-B12-Mangel*		Häufig	
Hypoglykämie*	Häufig		Häufig
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	Häufig		Häufig
Metallischer Geschmack		Häufig	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Gastroenteritis			Häufig
Bauchschmerzen*	Häufig	Sehr häufig	Häufig
Diarrhö*	Häufig	Sehr häufig	Häufig
Erbrechen*		Sehr häufig	Häufig
Gastritis			Häufig
Gastroösophageale Refluxerkrankung	Häufig		Häufig
Appetitlosigkeit		Sehr häufig	
Übelkeit		Sehr häufig	
Akute Pankreatitis*	Nicht bekannt		
Leber- und Gallenerkrankungen			
Hepatitis		Sehr selten	
Abnormale Leberfunktionswerte*		Sehr selten	
Funktionsstörung der Leber, einschließlich Leberversagen*	Nicht bekannt		

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkungen		
	Alogliptin	Metformin	Vipdomet
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Pruritus	Häufig	Sehr selten	Häufig
Ausschlag	Häufig		Häufig
Erythem		Sehr selten	
Exfoliative Hautleiden, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom*	Nicht bekannt		
Erythema multiforme*	Nicht bekannt		
Angioödem*	Nicht bekannt		
Urtikaria	Nicht bekannt	Sehr selten	
Bullöses Pemphigoid*	Nicht bekannt		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Interstitielle Nephritis	Nicht bekannt		
*siehe Abschnitt 4.4 für weitere Informationen			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Laktatazidose: 0,03 Fälle/1 000 Patientenjahre (siehe Abschnitt 4.4).

Gastrointestinale Symptome treten am häufigsten zu Therapiebeginn auf und klingen in den meisten Fällen spontan wieder ab. Diese können möglicherweise durch Einnahme von Metformin in 2 Tagesdosen während oder nach den Mahlzeiten verhindert werden.

Vereinzelte Fälle von Hepatitis oder Auffälligkeiten bei Leberfunktionstests, die nach Absetzen von Metformin abklingen, sind berichtet worden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Hinsichtlich Überdosierung von Vipdomet liegen keine Daten vor.

Alogliptin

Die höchsten Alogliptin-Dosen, die in klinischen Studien gegeben wurden, waren Einzelgaben von 800 mg an gesunde Probanden sowie Dosen von 400 mg, einmal täglich, 14 Tage lang an Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (entsprechend dem 32-Fachen bzw. 16-Fachen der empfohlenen Tagesgesamtdosis von 25 mg Alogliptin).

Metformin

Bei hoher Überdosierung von Metformin oder gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren kann es zu einer Laktatazidose kommen, einem medizinischen Notfall, der stationär behandelt werden muss.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sollen geeignete unterstützende Maßnahmen ergriffen werden, um dem klinischen Zustand des Patienten Rechnung zu tragen.

Geringfügige Mengen von Alogliptin werden durch Hämodialyse beseitigt (circa 7 % der Substanz wurden während einer 3-stündigen Hämodialysebehandlung entfernt). Daher ist eine Hämodialyse zur Eliminierung einer Alogliptin-Überdosierung nur von geringem klinischem Nutzen. Es ist nicht bekannt, ob Alogliptin durch eine Peritonealdialyse entfernt wird.

Die wirksamste Methode zur Entfernung von Laktat und Metformin ist die Hämodialyse.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika; Kombinationen oraler Antidiabetika.

ATC-Code: A10BD13.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Vipdomet kombiniert zwei antihyperglykämische Arzneimittel mit verschiedenartigen Wirkmechanismen, die sich gegenseitig ergänzen, um die Regulierung des Blutzuckers bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern: Alogliptin, ein Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Hemmer, sowie Metformin, welches zur Klasse der Biguanide gehört.

Alogliptin

Alogliptin ist ein leistungsfähiger und hoch selektiver Hemmer von DPP-4 und ist über 10 000-mal selektiver für DPP-4 als für andere verwandte Enzyme, darunter DPP-8 und DPP-9. DPP-4 ist das wichtigste Enzym, das am schnellen Abbau von Inkretinhormonen, Glucagon-like-Peptide 1 (GLP-1) und GIP (Glukose-abhängigem insulinotropem Polypeptid) beteiligt ist, welche vom Darmtrakt ausgeschieden werden und deren Konzentrationen in Abhängigkeit von der Mahlzeit erhöht werden. GLP-1 und GIP erhöhen die Insulin-Biosynthese und die Sekretion aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse, während GLP-1 auch die Glukagon-Sekretion und die hepatische Glukoseproduktion hemmt. Alogliptin verbessert daher anhand eines Glukose-abhängigen Mechanismus die Regulierung des Blutzuckers, wobei die Insulinfreisetzung verstärkt und die Glukagonspiegel unterdrückt werden, wenn die Blutzuckerspiegel hoch sind.

Metformin

Metformin ist ein Biguanid mit blutzuckersenkender Wirkung und bewirkt eine Senkung sowohl des basalen als auch des postprandialen Blutzuckerspiegels. Es stimuliert die Insulin-Sekretion nicht und induziert daher auch keine Hypoglykämie.

Die Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf 3 Mechanismen:

- durch Verminderung der hepatischen Glukoseproduktion mittels Hemmung der Glukoneogenese und Glykogenolyse.
- im Muskel, indem es die Insulinempfindlichkeit moderat erhöht und dadurch die periphere Glukoseaufnahme und –verwertung verbessert.
- durch Verzögerung der intestinalen Glukoseresorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch seine Wirkung auf die Glykogensynthase. Es erhöht außerdem die Transportkapazität von spezifischen membranständigen Glukosetransportern (GLUT-1 und GLUT-4).

Unabhängig von seiner Wirkung auf den Blutzuckerspiegel hat Metformin beim Menschen eine günstige Wirkung auf den Fettstoffwechsel. Dies wurde in kontrollierten mittel- sowie langfristigen klinischen Studien mit therapeutischen Dosen nachgewiesen: Metformin senkt den Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel sowie den Triglyzeridspiegel.

Klinische Wirksamkeit

Klinische Studien, die durchgeführt wurden um die Wirksamkeit von Vipdomet zu belegen, beinhalteten die gleichzeitige Gabe von Alogliptin und Metformin als separate Tabletten. Die Ergebnisse von Bioäquivalenzstudien haben jedoch gezeigt, dass Vipdomet-Filtabletten bioäquivalent zu den entsprechenden Alogliptin- und Metformin-Dosen sind, wenn diese gleichzeitig als separate Tabletten gegeben werden.

Die gleichzeitige Gabe von Alogliptin und Metformin wurde als Zweifachtherapie bei Patienten, die anfangs nur mit Metformin behandelt wurden, sowie als zusätzliche Therapie zu einem Thiazolidindion oder Insulin untersucht.

Die Gabe von 25 mg Alogliptin an Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus führte innerhalb von 1 bis 2 Stunden zur maximalen Hemmung von DPP-4 und überschritt sowohl nach einer einzelnen 25 mg Dosis als auch nach 14 Tagen einer einmal täglichen Dosierung einen Wert von 93 %. Nach 14 Tagen Dosierung blieb die Hemmung von DPP-4 im 24-Stunden-Zeitraum über 81 %. Wenn die 4-Stunden-postprandialen Glukosekonzentrationen über Frühstück, Mittagessen und Abendessen gemittelt wurden, führten 14 Tage Behandlung mit 25 mg Alogliptin zu einer mittleren placebokorrigierten Senkung von -35,2 mg/dl bezogen auf den Ausgangswert.

Sowohl 25 mg Alogliptin allein als auch in Kombination mit 30 mg Pioglitazon zeigten signifikante Senkungen der postprandialen Glukose und des postprandialen Glucagons, während die postprandialen aktiven GLP-1-Spiegel in Woche 16, verglichen mit Placebo, signifikant erhöht wurden ($p < 0,05$). Darüber hinaus führten 25 mg Alogliptin allein und in Kombination mit 30 mg Pioglitazon zu statistisch signifikanten ($p < 0,001$) Senkungen der Gesamttriglyzeride in Woche 16, gemessen an der Veränderung der postprandialen inkrementellen $AUC_{(0-8)}$ gegenüber dem Ausgangswert und verglichen mit Placebo.

Insgesamt nahmen 7.151 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, darunter 4.202 mit Alogliptin und Metformin behandelte Patienten, an 7 klinischen Phase-3-Studien teil, welche doppelblind und placebo- oder aktiv kontrolliert waren. Studienziele waren die Beurteilung der Wirksamkeit von gleichzeitig gegebenem Alogliptin und Metformin in Bezug auf die Regulierung des Blutzuckers sowie die Sicherheit. In diesen Studien waren 696 mit Alogliptin/Metformin behandelte Patienten ≥ 65 Jahre alt.

Insgesamt verbesserte die Behandlung mit der empfohlenen Tagesgesamtdosis von 25 mg Alogliptin in Kombination mit Metformin die Blutzuckerkontrolle. Dies wurde durch klinisch relevante und statistisch signifikante Senkungen des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c) und der Nüchternplasmaglukose, verglichen mit der Kontrollgruppe ab Studienbeginn bis zum Studienendpunkt, ermittelt. Die Senkungen des HbA1c-Werts waren in verschiedenen Untergruppen ähnlich; dazu zählten eingeschränkte Nierenfunktion, Alter, Geschlecht und Körper-Gewichts-Index. Die Unterschiede bezüglich der ethnischen Herkunft (z. B. weiß und nicht weiß) waren gering. Klinisch aussagekräftige Senkungen des HbA1c-Werts im Vergleich zur Kontrollgruppe wurden unabhängig von der Hintergrund-Medikamentendosis zu Studienbeginn beobachtet. Ein höherer HbA1c-Wert zu Studienbeginn war mit einer größeren HbA1c-Senkung verbunden. Im Allgemeinen waren die Auswirkungen von Alogliptin auf Körpergewicht und Lipide neutral.

Alogliptin als Zusatztherapie zu Metformin

Die zusätzliche Gabe von 25 mg Alogliptin einmal täglich zur Metforminhydrochlorid-Therapie (mittlere Dosis = 1.847 mg) führte in Woche 26 im Vergleich zur zusätzlichen Gabe eines Placebos zu statistisch signifikanten Verbesserungen der HbA1c- und Nüchternplasmaglukose-Werte gegenüber den Ausgangswerten (Tabelle 2). Signifikant ($p < 0,001$) mehr Patienten (44,4 %), die 25 mg Alogliptin erhielten, erreichten in Woche 26 HbA1c-Zielwerte von $\leq 7,0$ % im Vergleich zu den Placeboempfängern (18,3 %).

Die zusätzliche Verabreichung von 25 mg Alogliptin einmal täglich zu einer Metforminhydrochlorid-Therapie (mittlere Dosis = 1.835 mg) führte zu Verbesserungen der HbA1c-Werte im Vergleich zum Ausgangswert in Woche 52 und Woche 104. In Woche 52 entsprach die HbA1c-Senkung von 25 mg Alogliptin plus Metformin (-0,76 %, Tabelle 3) der von Glipizid (mittlere Dosis = 5,2 mg) plus Metformin-Hydrochlorid-Therapie (mittlere Dosis = 1.824 mg, -0,73 %). In Woche 104 war die HbA1c-Senkung unter 25 mg Alogliptin plus Metformin (-0,72 %, Tabelle 3) ausgeprägter als unter Glipizid plus Metformin (-0,59 %). Die mittlere Veränderung des Nüchternplasmaglukose-Werts gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 für 25 mg Alogliptin und Metformin war signifikant größer als die für Glipizid und Metformin ($p < 0,001$). In Woche 104 betrug die mittlere Veränderung vom Ausgangswert der Nüchtern-Plasma-Glucosewerte unter 25 mg Alogliptin und Metformin -3,2 mg/dl gegenüber 5,4 mg/dl unter Glipizid und Metformin. Mehr Patienten, die 25 mg Alogliptin und Metformin (48,5 %) erhielten, erreichten den HbA1c-Zielwert von $\leq 7,0$ % im Vergleich zu Patienten, die Glipizid und Metformin (42,8 %) erhielten ($p = 0,004$).

Die gleichzeitige Gabe von 12,5 mg Alogliptin und 1 000 mg Metforminhydrochlorid zweimal täglich führte in Woche 26 zu statistisch signifikanten Verbesserungen des HbA1c- und Nüchternplasmaglukose-Werts gegenüber dem Ausgangswert, entweder verglichen mit 12,5 mg Alogliptin zweimal täglich als Monotherapie oder mit 1 000 mg Metforminhydrochlorid zweimal täglich als Monotherapie. Signifikant mehr Patienten (59,5 %), die 12,5 mg Alogliptin und 1 000 mg Metforminhydrochlorid zweimal täglich erhielten, erreichten in Woche 26 HbA1c-Zielwerte $< 7,0$ % im Vergleich zu jenen Patienten, die entweder 12,5 mg Alogliptin zweimal täglich als Monotherapie (20,2 %, $p < 0,001$) oder 1 000 mg Metforminhydrochlorid zweimal täglich als Monotherapie (34,3 %, $p < 0,001$) erhielten.

Alogliptin als Zusatztherapie zu Metformin mit einem Thiazolidindion

Die zusätzliche Gabe von 25 mg Alogliptin einmal täglich zur Pioglitazontherapie (mittlere Dosis = 35,0 mg, mit oder ohne Metformin oder einem Sulfonylharnstoff) führte in Woche 26 im Vergleich zur zusätzlichen Gabe eines Placebos zu statistisch signifikanten Verbesserungen der HbA1c- und Nüchternplasmaglukose-Werte gegenüber den Ausgangswerten (Tabelle 5). Klinisch aussagekräftige Senkungen des HbA1c-Werts im Vergleich zum Placebo wurden auch bei 25 mg Alogliptin beobachtet, und zwar unabhängig davon, ob die Patienten eine begleitende Metformin- oder Sulfonylharnstoff-Therapie erhielten. Signifikant mehr Patienten, die 25 mg Alogliptin erhielten (49,2 %), erreichten in Woche 26 im Vergleich zu den Placeboempfängern (34,0 %) HbA1c-Zielwerte von $\leq 7,0$ % ($p = 0,004$).

Die zusätzliche Gabe von 25 mg Alogliptin einmal täglich zur Therapie mit 30 mg Pioglitazon in Kombination mit Metforminhydrochlorid (mittlere Dosis = 1.867,9 mg) führte in Woche 52 zu Verbesserungen des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert, die im Vergleich zu den Verbesserungen, die durch eine Therapie mit 45 mg Pioglitazon in Kombination mit Metforminhydrochlorid erreicht wurden, sowohl nicht unterlegen als auch statistisch überlegen waren (mittlere Dosis = 1.847,6 mg, Tabelle 6). Die bei 25 mg Alogliptin plus 30 mg Pioglitazon und Metformin beobachteten signifikanten Senkungen des HbA1c-Werts waren im Vergleich zu 45 mg Pioglitazon und Metformin über den gesamten 52-wöchigen Behandlungszeitraum konsistent (zu allen Zeitpunkten $p < 0,001$). Darüber hinaus war die mittlere Veränderung des FPG-Werts gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 für 25 mg Alogliptin plus 30 mg Pioglitazon und Metformin signifikant größer als die für 45 mg Pioglitazon und Metformin ($p < 0,001$). Signifikant mehr Patienten, die 25 mg

Alogliptin plus 30 mg Pioglitazon und Metformin erhielten (33,2 %), erreichten in Woche 52 im Vergleich zu den Patienten, die 45 mg Pioglitazon und Metformin erhielten (21,3 %), HbA1c-Zielwerte von $\leq 7,0$ % ($p < 0,001$).

Alogliptin als Zusatztherapie zu Metformin mit Insulin

Die zusätzliche Gabe von 25 mg Alogliptin einmal täglich zur Insulintherapie (mittlere Dosis = 56,5 IE, mit oder ohne Metformin) führte in Woche 26 im Vergleich zur zusätzlichen Gabe eines Placebos zu statistisch signifikanten Verbesserungen der HbA1c- und FPG-Werte gegenüber den Ausgangswerten (Tabelle 5). Klinisch aussagekräftige Senkungen des HbA1c-Werts im Vergleich zum Placebo wurden auch bei 25 mg Alogliptin beobachtet, unabhängig davon, ob die Patienten eine begleitende Metformintherapie erhielten. Mehr Patienten, die 25 mg Alogliptin erhielten (7,8 %), erreichten in Woche 26 im Vergleich zu den Placeboempfängern (0,8 %) HbA1c-Zielwerte von $\leq 7,0$ %.

Tabelle 2: HbA1c-Änderung (in %) im Vergleich zum Ausgangswert mit Alogliptin 25 mg in Woche 26 anhand einer placebokontrollierten Studie (FAS, LOCF)			
Studie	Mittlerer HbA1c- Ausgangswert (in %) (SD)	Mittlere Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (in %)† (SE)	Placebokorrigierte Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (in %)† (2-seitiges 95%iges KI)
<i>Placebokontrollierte Studien mit zusätzlicher Kombinationstherapie</i>			
Alogliptin 25 mg einmal täglich mit Metformin (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67; -0,30)
Alogliptin 25 mg einmal täglich mit einem Sulfonylharnstoff (n = 197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73; -0,33)
Alogliptin 25 mg einmal täglich mit einem Thiazolidindion ± Metformin oder einem Sulfonylharnstoff (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
Alogliptin 25 mg einmal täglich mit Insulin ± Metformin (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)
FAS = vollständiges Analyseset LOCF = Last observation carried forward †Die Mittelwerte wurden gemäß Status der blutzuckersenkenden Therapie und an die Ausgangswerte angepasst. * $p < 0,001$ im Vergleich mit Placebo oder einer Placebo- und Kombinationstherapie			

Tabelle 3: HbA1c-Änderung (in %) im Vergleich zum Ausgangswert mit Alogliptin 25 mg durch aktiv kontrollierte Studie (PPS, LOCF)			
Studie	Mittlerer HbA1c-Ausgangswert (in %) (SD)	Mittlere Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (in %)† (SE)	Behandlungs-korrigierte Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (in %)† (1-seitiges KI)
<i>Studien mit zusätzlicher Kombinationstherapie</i>			
Alogliptin 25 mg einmal täglich mit Metformin im Vergleich zu einem Sulfonylharnstoff + Metformin Änderung in Woche 52 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-∞; 0,059)
Änderung in Woche 104 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-∞; -0,006)
Alogliptin 25 mg einmal täglich mit einem Thiazolidindion + Metformin im Vergleich zu einem titrierenden Thiazolidindion + Metformin			
Änderung in Woche 26 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-∞; -0,35)
Änderung in Woche 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-∞; -0,28)
PPS = pro Protokollsatz LOCF = Last observation carried forward *Nichtunterlegenheit und Überlegenheit statistisch gezeigt † Die Mittelwerte wurden gemäß Status der blutzuckersenkenden Therapie und an die Ausgangswerte angepasst			

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Durch Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit der empfohlenen Alogliptin- und Metformin-Dosen in einer Untergruppe von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ≥ 65 Jahre wurde herausgefunden, dass diese mit dem bei Patienten < 65 Jahre erhaltenen Profil übereinstimmen.

Klinische Sicherheit

Kardiovaskuläre Sicherheit

In einer gepoolten Analyse der Daten aus 13 Studien war die Gesamtinzidenz für kardiovaskulären Tod, nicht tödlichen Myokardinfarkt und nicht tödlichen Schlaganfall bei Patienten unter 25 mg Alogliptin, aktiver Kontrolle und Placebo vergleichbar.

Darüber hinaus wurde eine prospektive randomisierte kardiovaskuläre Outcome-Studie zur Sicherheit mit 5.380 Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko durchgeführt, um die Wirkung von Alogliptin im Vergleich zu Placebo (zusätzlich zur Standardbehandlung) auf schwerwiegende unerwünschte

kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, major adverse cardiovascular events) einschließlich der Zeit bis zum Eintritt des ersten Ereignisses (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall) bei Patienten mit einem aktuellen (vor 15 bis 90 Tagen) akuten koronaren Ereignis zu untersuchen. Zu Beginn der Studie hatten die Patienten ein Durchschnittsalter von 61 Jahren, durchschnittlich 9,2 Jahre Diabetes und einen mittleren HbA1c von 8,0 %.

Die Studie zeigte, dass Alogliptin das Risiko für MACE im Vergleich zu Placebo nicht erhöhte [Hazard-Ratio: 0,96; 1-seitiges 99 %-Konfidenzintervall: 0 - 1,16]. In der Alogliptin-Gruppe erlitten 11,3 % der Patienten MACE im Vergleich zu 11,8 % der Patienten in der Placebo-Gruppe.

Tabelle 4 MACE in der kardiovaskulären Outcome-Studie		
	Anzahl der Patienten (%)	
	Alogliptin 25 mg	Placebo
	N = 2.701	N = 2.679
Kombinierter primärer Endpunkt [Erstes Ereignis aus CV-Tod, nicht tödl. MI und nicht tödl. Schlaganfall]	305 (11,3)	316 (11,8)
kardiovaskulärer Tod*	89 (3,3)	111 (4,1)
nicht tödlicher Myokardinfarkt	187 (6,9)	173 (6,5)
nicht tödlicher Schlaganfall	29 (1,1)	32 (1,2)
*Insgesamt verstarben 153 Teilnehmer (5,7 %) in der Alogliptin-Gruppe und 173 Teilnehmer (6,5 %) in der Placebo-Gruppe (Gesamtmortalität unabhängig von der Ursache)		

Bei 703 Patienten kam es zu einem Ereignis im Rahmen des kombinierten sekundären MACE-Endpunkts (erstes Ereignis von kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall und dringender Revaskularisierung aufgrund instabiler Angina pectoris). In der Alogliptin-Gruppe betraf dies 12,7 % (344 Teilnehmer), verglichen mit 13,4 % (359 Teilnehmern) in der Placebo-Gruppe [Hazard Ratio = 0,95; 1-seitiges 99 %-Konfidenzintervall: 0 - 1,14].

Hypoglykämie

In einer gepoolten Analyse der Daten aus 12 Studien war die Gesamtinzidenz aller Hypoglykämie-Episoden bei den mit 25 mg Alogliptin behandelten Patienten niedriger als bei den Patienten, die mit 12,5 mg Alogliptin, dem Vergleichspräparat oder Placebo behandelt wurden (3,6 %, 4,6 %, 12,9 % bzw. 6,2 %). Der Schweregrad der meisten Episoden war leicht bis mittelschwer. Die Gesamtinzidenz der Episoden von schwerer Hypoglykämie war vergleichbar bei Patienten, die mit 25 mg Alogliptin oder 12,5 mg Alogliptin behandelt wurden, und niedriger als die Inzidenz bei Patienten, die mit einem Vergleichspräparat oder mit Placebo behandelt wurden (0,1 %, 0,1 %, 0,4 % bzw. 0,4 %). In der prospektiven, randomisierten, kontrollierten kardiovaskulären Outcome-Studie wurden bei Patienten, die zusätzlich zur Standardbehandlung Placebo erhielten (6,5 %) und bei den Patienten, die Alogliptin erhielten (6,7 %) vergleichbare Hypoglykämie-Ereignisse berichtet.

In einer klinischen Studie mit Alogliptin als Monotherapie war die Inzidenz der Hypoglykämie gleich jener bei Placebo, und in einer anderen Studie als Zusatzmedikation zu einem Sulfonylharnstoff niedriger als bei Placebo.

Eine höhere Hypoglykämierate wurde bei einer Dreifachtherapie mit einem Thiazolidindion und Metformin sowie in Kombination mit Insulin beobachtet, wie auch bei anderen DPP-4-Hemmern beobachtet.

Patienten (≥ 65 Jahre) mit Typ-2-Diabetes mellitus gelten als anfälliger für Hypoglykämie-Episoden als Patienten < 65 Jahre. In einer gepoolten Analyse der Daten aus 12 Studien war die Gesamtinzidenz aller Hypoglykämie-Episoden bei den mit 25 mg Alogliptin behandelten Patienten ≥ 65 Jahre (3,8 %) ähnlich der Gesamtinzidenz bei Patienten < 65 Jahre (3,6 %).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vipdomet eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bezüglich der Behandlung von Typ-2-Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Ergebnisse von Bioäquivalenzstudien bei gesunden Probanden haben gezeigt, dass Vipdomet-Filmtabletten bioäquivalent zu den entsprechenden Alogliptin- und Metformin-Dosen sind, wenn diese gleichzeitig als separate Tabletten gegeben werden.

Die gleichzeitige Gabe von 100 mg Alogliptin einmal täglich und 1 000 mg Metforminhydrochlorid zweimal täglich bei gesunden Probanden über einen Zeitraum von 6 Tagen hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Alogliptin oder Metformin.

Die Gabe von Vipdomet zusammen mit einer Mahlzeit führte zu keiner Änderung der Gesamtexposition (AUC) von Alogliptin oder Metformin. Allerdings verringerten sich die mittleren maximalen Plasmakonzentrationen von Alogliptin und Metformin um 13 % bzw. 28 %, wenn Vipdomet zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wurde. Es gab keine Änderung der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ($T_{\max}$) für Alogliptin, allerdings wurde eine verzögerte $T_{\max}$ von 1,5 Stunden für Metformin festgestellt. Diese Veränderungen sind wahrscheinlich nicht klinisch signifikant (siehe unten).

Vipdomet soll aufgrund der Pharmakokinetik seiner Metformin-Komponente zweimal täglich eingenommen werden. Es soll außerdem zu einer Mahlzeit eingenommen werden, um die mit Metformin in Verbindung stehenden unerwünschten gastrointestinalen Nebenwirkungen zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Vipdomet bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahre wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

Der folgende Abschnitt erläutert die pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen Komponenten von Vipdomet (Alogliptin/Metformin) gemäß den jeweiligen Berichten in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

Alogliptin

Es wurde gezeigt, dass die Pharmakokinetik von Alogliptin bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ähnlich ist.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Alogliptin beträgt circa 100 %.

Die Einnahme zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit führte zu keiner Änderung der Gesamt- und Maximaexposition von Alogliptin. Alogliptin kann daher mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Nach der Einnahme einzelner oraler Dosen von bis zu 800 mg bei gesunden Probanden wurde Alogliptin schnell aufgenommen. Maximale Plasmakonzentrationen traten dabei 1 bis 2 Stunden (mittlerer T_{max}) nach der Dosisgabe auf.

Nach mehrfacher Dosisgabe wurden keine klinisch relevanten Akkumulationen bei gesunden Probanden oder bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus beobachtet.

Gesamt- und Maximaexposition von Alogliptin erhöhten sich bei Einzelgaben von 6,25 mg bis 100 mg Alogliptin proportional (bei Abdeckung des therapeutischen Dosisbereichs). Der Studienteilnehmer-übergreifende Variationskoeffizient für die Alogliptin-AUC war gering (17 %).

Verteilung

Nach Gabe einer intravenösen Einzeldosis von 12,5 mg Alogliptin an gesunde Probanden betrug das Verteilungsvolumen während der Endphase 417 l, was zeigt, dass der Wirkstoff im Gewebe gut verteilt wird.

Alogliptin ist zu 20-30 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Alogliptin wird keinem umfangreichen Stoffwechsel unterzogen; 60 - 70 % der Dosis wird als unveränderter Wirkstoff im Urin ausgeschieden.

Zwei Metabolite von geringerer Bedeutung wurden nach Gabe einer oralen Dosis von [14 C]-Alogliptin nachgewiesen, N-demethyliertes Alogliptin, M-I (< 1 % der Stammverbindung) und N-acetyliertes Alogliptin, M-II (< 6 % der Stammverbindung). M-I ist ein aktiver Metabolit und ein hoch selektiver Hemmer von DPP-4 ähnlich dem Alogliptin; M-II zeigt keine hemmenden Aktivitäten gegenüber DPP-4 oder anderen DPP-verwandten Enzymen. *In-vitro*-Daten lassen erkennen, dass CYP2D6 und CYP3A4 zum eingeschränkten Stoffwechsel von Alogliptin beitragen.

In-vitro-Studien legen nahe, dass Alogliptin bei Konzentrationen, die mit der empfohlenen Dosis von 25 mg Alogliptin erreicht werden, CYP1A2, CYP2B6 und CYP2C9 nicht induziert sowie CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4 nicht hemmt. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Alogliptin ein leichter Induktor von CYP3A4 ist, aber es wurde nicht gezeigt, dass Alogliptin CYP3A4 in *In-vivo*-Studien induziert.

In *In-vitro*-Studien war Alogliptin kein Hemmer der folgenden renalen Transporter: OAT1, OAT3 und OCT2.

Alogliptin kommt überwiegend als (R)-Enantiomer vor (> 99 %) und unterliegt *in vivo* keiner oder nur einer geringfügigen chiralen Umwandlung zum (S)-Enantiomer. Das (S)-Enantiomer ist bei therapeutischen Dosen nicht nachweisbar.

Elimination

Alogliptin wurde mit einer mittleren Halbwertszeit ($T_{1/2}$) von circa 21 Stunden eliminiert.

Nach Gabe einer oralen Dosis [14 C]-Alogliptin wurden 76 % der gesamten Radioaktivität im Urin eliminiert und 13 % im Stuhl wiedergefunden.

Die durchschnittliche renale Clearance von Alogliptin (170 ml/min) war größer als die durchschnittliche angenommene glomeruläre Filtrationsrate (circa 120 ml/min), was eine geringfügige aktive Nierenausscheidung vermuten lässt.

Zeitliche Abhängigkeit

Die Gesamtexposition ($AUC_{(0-inf)}$) von Alogliptin nach der Gabe einer Einzeldosis glich der Exposition während eines Dosierungsintervalls ($AUC_{(0-24)}$) nach 6 Tagen mit einmal täglicher Einnahme. Es zeigte sich keine Zeitabhängigkeit in der Kinetik von Alogliptin nach einer Mehrfachdosierung.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Einzeldosis von 50 mg Alogliptin wurde bei 4 Patientengruppen angewendet, mit eingeschränkter Nierenfunktion in verschiedenen Stadien (CrCl anhand der Cockcroft-Gault-Formel]: leicht ($CrCl = > 50$ bis ≤ 80 ml/min), mittelschwer ($CrCl = \geq 30$ bis ≤ 50 ml/min), schwer ($CrCl = < 30$ ml/min) und mit einer hämodialysepflichtigen Nierenerkrankung im Endstadium.

Ein annähernd 1,7-facher AUC-Anstieg für Alogliptin wurde bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion beobachtet. Da jedoch die Verteilung der AUC-Werte für Alogliptin bei diesen Patienten innerhalb desselben Bereichs wie bei den Kontrollprobanden lag, ist bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Einschränkung der Nierenfunktion bzw. mit hämodialysepflichtiger Nierenerkrankung im Endstadium wurde eine circa 2- bzw. 4-fache Erhöhung der systemischen Exposition von Alogliptin beobachtet. (Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium unterzogen sich umgehend nach der Alogliptingabe einer Hämodialyse. Basierend auf den mittleren Dialysatkonzentrationen wurden circa 7 % des Wirkstoffs während einer 3-stündigen Hämodialysebehandlung entfernt.) Um systemische Expositionen von Alogliptin aufrechtzuerhalten, die denen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion gleichen, sollen Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder mit dialysepflichtiger Nierenerkrankung im Endstadium niedrigere Alogliptin-Dosen angewendet werden (siehe oben und Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion war im Vergleich zu Kontrollprobanden die Gesamtexposition von Alogliptin circa 10 % niedriger und die maximale Exposition circa 8 % niedriger. Das Ausmaß dieser Verringerungen wurde nicht als klinisch relevant angesehen. Daher ist für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation 5 bis 9) keine Dosisanpassung von Alogliptin erforderlich. Alogliptin wurde nicht bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation > 9) untersucht.

Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Körpergewicht

Alter (65 - 81 Jahre), Geschlecht, ethnische Herkunft (weiß, schwarz und asiatisch) sowie Körpergewicht hatten keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Alogliptin. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Alogliptin bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahre wurde noch nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.2 und oben).

Metformin

Resorption

Nach einer oralen Dosis von Metformin wird die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) in circa 2,5 Stunden erreicht (T_{max}). Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500 mg- oder

850 mg-Metforminhydrochlorid-Tablette beträgt bei gesunden Probanden etwa 50 - 60 %. Nach oraler Gabe betrug die mit dem Stuhl ausgeschiedene, nicht resorbierte Fraktion 20 - 30 %.

Nach oraler Gabe ist die Resorption von Metformin unvollständig und zeigt Sättigungscharakter. Man nimmt an, dass die Pharmakokinetik der Metforminresorption nicht linear ist.

Bei den empfohlenen Metformin-Dosen und -Dosierungsintervallen werden die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Metformin innerhalb von 24 bis 48 Stunden erreicht und betragen im Allgemeinen weniger als 1 Mikrogramm/ml. In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die maximalen Plasmakonzentrationen ($C_{\max}$) von Metformin selbst bei maximaler Dosierung nicht 4 Mikrogramm/ml.

Durch die Einnahme einer Mahlzeit wird die Resorption von Metformin verringert und leicht verzögert. Nach oraler Gabe einer 850 mg-Metforminhydrochlorid-Tablette zeigte sich eine um 40 % geringere maximale Plasmakonzentration, eine Verringerung des AUC-Werts um 25 % und eine Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ($T_{\max}$) um 35 Minuten. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Verteilung

Die Bindung an Plasmaproteine ist zu vernachlässigen. Metforminhydrochlorid geht in die Erythrozyten über. Die maximale Konzentration im Vollblut ist geringer als im Plasma und stellt sich ungefähr zur selben Zeit ein. Die Erythrozyten stellen wahrscheinlich ein sekundäres Verteilungskompartiment dar. Das mittlere Verteilungsvolumen (V_d) schwankt zwischen 63 und 276 l.

Biotransformation

Metformin wird in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden. Beim Menschen wurden bisher keine Abbauprodukte identifiziert.

Elimination

Die renale Clearance für Metformin beträgt > 400 ml/min, was darauf hinweist, dass Metformin durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden wird. Nach einer oralen Dosis beträgt die terminale Eliminationshalbwertszeit ungefähr 6,5 Stunden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion sinkt die renale Clearance proportional zur Kreatininclearance, sodass die Eliminationshalbwertszeit verlängert wird und somit die Metformin-Konzentration im Plasma steigt.

Vipdomet

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Aufgrund seiner Metformin-Komponente soll Vipdomet nicht bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder dialysepflichtiger Nierenerkrankung im Endstadium angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Vipdomet soll bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die gleichzeitige Behandlung mit Alogliptin und Metformin führte nicht zu neuen Toxizitäten und es wurden keine Auswirkungen auf die Toxikokinetik einer der Substanzen beobachtet.

Bei Ratten traten nach gleichzeitiger Gabe von Alogliptin und Metformin keine behandlungsbedingten fetalen Anomalien auf, mit Expositionsspannen des circa 28- bis 29-Fachen der empfohlenen Maximaldosis von 25 mg/Tag für den Menschen für Alogliptin und des 2- bis 2,5-Fachen der empfohlenen Maximaldosis von 2 000 mg/Tag für den Menschen für Metformin. Die Kombination zeigte bei einer geringen Anzahl von Föten teratogenes Potenzial (Mikrophthalmie, verringertes Vorwölben der Augen und Gaumenspalte) bei höher dosiertem Metformin (circa 20-fache bzw. 5- bis 6-fachen Expositionsspannen der empfohlenen Maximaldosis für den Menschen für Alogliptin bzw. Metformin).

Die folgenden Daten sind Ergebnisse von Studien, die mit Alogliptin bzw. Metformin jeweils einzeln durchgeführt wurden.

Alogliptin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxikologie lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Der NOAEL-Wert (*no-observed-adverse-effect level*, höchste Dosis ohne beobachtete schädigende Wirkung) in den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Hunde über bis zu 26 bzw. 39 Wochen führte zu Expositionsspannen, die circa das 147- bzw. 227-Fache der Exposition beim Menschen bei der empfohlenen Tagesgesamtdosis von 25 mg Alogliptin betrugen.

Alogliptin war in einer Standardbatterie von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zur Genotoxizität nicht genotoxisch.

Alogliptin war in an Ratten und Mäusen durchgeführten 2-Jahres-Studien zur Kanzerogenität nicht karzinogen. Eine minimale bis leichte einfache Übergangszellhyperplasie wurde in der Harnblase von männlichen Ratten bei der niedrigsten verwendeten Dosis (dem 27-Fachen der Exposition beim Menschen) ohne Schaffung eines klaren NOEL-Werts (*no observed effect level*, höchste Dosis ohne beobachtete Wirkung) festgestellt.

Bis hin zu einer systemischen Exposition, die weit über der humantherapeutischen Exposition bei der empfohlenen Dosis lag, wurden bei Ratten keine Nebenwirkungen von Alogliptin hinsichtlich Fertilität, Fortpflanzungsfähigkeit oder früher Embryonalentwicklung beobachtet. Auch wenn es keine Auswirkungen auf die Fertilität gab, wurde bei Männchen bei einer Exposition, die weit über der humantherapeutischen Exposition bei der empfohlenen Dosis lag, eine geringfügige, statistische Zunahme der Anzahl an missgebildeten Spermien beobachtet.

Bei Ratten findet ein Plazentaübertritt von Alogliptin statt.

Alogliptin war mit einer systemischen Exposition gemäß den NOAEL-Werten, die weit über der humantherapeutischen Exposition bei der empfohlenen Dosis nicht teratogen bei Ratten oder Kaninchen. Höhere Alogliptin-Dosen waren nicht teratogen, führten aber zu einer maternalen Toxizität und waren mit einer retardierten und/oder mangelnden Knochenbildung sowie mit einem reduzierten Körpergewicht des Fötus verbunden.

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie bei Ratten beeinträchtigten Expositionen, die weit über der humantherapeutischen Exposition bei der empfohlenen Dosis lagen, weder den sich entwickelnden Embryo noch Wachstum und Entwicklung der Nachkommen. Höhere Alogliptin-Dosen verringerten das Körpergewicht der Nachkommen und hatten einige Auswirkungen auf deren Entwicklung. Ursache dafür scheint das niedrige Körpergewicht zu sein.

Durch Studien mit laktierenden Ratten wurde nachgewiesen, dass Alogliptin in die Muttermilch übertritt.

Nach wiederholter Gabe über 4 und 8 Wochen wurden keine mit Alogliptin in Zusammenhang stehenden Auswirkungen bei juvenilen Ratten beobachtet.

Metformin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten für Metformin keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol
Mikrokristalline Cellulose
Povidon K30
Crospovidon Typ A
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose
Talkum
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/Polyvinylchlorid (PVC)-Blisterpackungen mit Durchdrück-Aluminiumabdeckfolie. Packungsgrößen mit 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 196, 200 oder Bündelpackungen mit 196 (2 Packungen zu je 98) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark
medinfoEMA@takeda.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/843/001–026

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. September 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24 Mai 2018

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**UMKARTON (MIT BLUE BOX)
(AUSGENOMMEN BÜNDELPACKUNGEN)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vipdomet 12,5 mg/850 mg Filmtabletten

Alogliptin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 12,5 mg Alogliptin (als Benzoat) und 850 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**UMKARTON FÜR EINZELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)
NUR FÜR BÜNDELPACKUNGEN (2X98 TABLETTEN)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vipdomet 12,5 mg/850 mg Filmtabletten

Alogliptin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 12,5 mg Alogliptin (als Benzoat) und 850 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

98 Filmtabletten

Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/843/025 2x98 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMVERPACKUNG (MIT BLUE BOX)
NUR FÜR BÜNDELPACKUNGEN (2X98 TABLETTEN)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vipdomet 12,5 mg/850 mg Filmtabletten

Alogliptin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 12,5 mg Alogliptin (als Benzoat) und 850 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Bündelpackung: 196 (2 Packungen zu je 98) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/843/025 196 (2x98) Filmtabletten (Bündelpackung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg Tabletten

Alogliptin/Metforminhydrochlorid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**UMKARTON (MIT BLUE BOX)
(AUSGENOMMEN BÜNDELPACKUNGEN)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten

Alogliptin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 12,5 mg Alogliptin (als Benzoat) und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**UMKARTON FÜR EINZELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)
NUR FÜR BÜNDELPACKUNGEN (2X98 TABLETTEN)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten

Alogliptin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 12,5 mg Alogliptin (als Benzoat) und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

98 Filmtabletten

Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/843/026 2x98 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**UMVERPACKUNG (MIT BLUE BOX)
NUR FÜR BÜNDELPACKUNGEN (2X98 TABLETTEN)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten

Alogliptin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 12,5 mg Alogliptin (als Benzoat) und 1.000 mg Metforminhydrochlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Bündelpackung: 196 (2 Packungen zu je 98) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/843/026 196 (2x98) Filmtabletten (Bündelpackung)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg Tabletten

Alogliptin/Metforminhydrochlorid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

Takeda

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Vipdomet 12,5 mg/850 mg Filmtabletten Vipdomet 12,5 mg/1000 mg Filmtabletten Alogliptin/Metforminhydrochlorid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Vipdomet und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Vipdomet beachten?
3. Wie ist Vipdomet einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Vipdomet aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Vipdomet und wofür wird es angewendet?

Was ist Vipdomet?

Vipdomet enthält zwei verschiedene Arzneimittel, Alogliptin und Metformin, in einer Tablette:

- Alogliptin gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die DPP-4-Hemmer (Dipeptidyl-Peptidase-4-Hemmer) genannt werden. Alogliptin erhöht den Insulinspiegel im Körper nach einer Mahlzeit und verringert die Zuckermenge im Körper.
- Metformin gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Biguanide genannt werden. Durch Verringerung der in der Leber gebildeten Zuckermenge senken sie auch den Blutzuckerspiegel und tragen dazu bei, dass Insulin effektiver wirkt.

Beide Arzneimittelgruppen sind „orale Antidiabetika“ (Antidiabetika zum Einnehmen).

Wofür wird Vipdomet angewendet?

Vipdomet wird bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes zur Senkung des Blutzuckerspiegels angewendet. Typ-2-Diabetes wird auch nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus oder NIDDM genannt.

Vipdomet wird eingenommen, wenn Ihr Blutzuckerspiegel nicht ausreichend durch eine Ernährungsumstellung, Sport und andere Antidiabetika (wie z. B. Metformin allein, Insulin allein oder zusammen eingenommenes Metformin und Pioglitazon) kontrolliert werden kann.

Wenn Sie bereits sowohl Alogliptin als auch Metformin als einzelne Tabletten einnehmen, kann Vipdomet diese durch eine Tablette ersetzen.

Es ist wichtig, dass Sie weiterhin die Ratschläge zu Ernährungsweise und körperlicher Betätigung befolgen, die Ihnen das Krankenpflegepersonal oder Ihr Arzt gegeben hat.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Vipdomet beachten?

Vipdomet darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Alogliptin, Metformin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine schwere allergische Reaktion auf andere ähnliche Arzneimittel hatten, die Sie zur Kontrolle Ihres Blutzuckers nehmen. Symptome einer schweren allergischen Reaktion können sein: Ausschlag, erhabene rote Flecken auf der Haut (Nesselsucht), Anschwellen von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen, das zu Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken führen kann. Zu den weiteren Symptomen können gehören: allgemeiner Juckreiz und Hitzegefühl, insbesondere an Kopfhaut, Mund, Rachen, Handflächen und Fußsohlen (Stevens-Johnson-Syndrom).
- wenn Sie eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion haben.
- wenn Sie unkontrollierten Diabetes haben, zum Beispiel mit schwerer Hyperglykämie (sehr hohem Blutzucker), Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, schneller Gewichtsabnahme, Laktatazidose (siehe „Risiko einer Laktatazidose“ weiter unten) oder Ketoazidose. Die Ketoazidose ist ein Zustand, bei dem sich als „Ketonkörper“ bezeichnete Substanzen im Blut anhäufen, die zu einem diabetischen Präkoma führen können. Zu den Symptomen gehören Magenschmerzen, schnelle und tiefe Atmung, Schläfrigkeit oder die Entwicklung eines ungewöhnlichen fruchtigen Geruchs des Atems.
- wenn Sie eine schwere Infektion oder einen starken Flüssigkeitsmangel haben (Ihr Körper hat viel Wasser verloren).
- wenn Sie kürzlich einen Herzanfall hatten oder schwere Kreislaufprobleme (einschließlich Schock) haben.
- wenn Sie starke Atembeschwerden haben.
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben.
- wenn Sie übermäßig viel Alkohol trinken (entweder jeden Tag oder gelegentlich in großen Mengen).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Vipdomet einnehmen,

- wenn Sie Typ-1-Diabetes haben (Ihr Körper produziert kein Insulin).
- wenn Sie Vipdomet mit Insulin oder einem Thiazolidindion nehmen. Ihr Arzt verringert eventuell Ihre Insulin- oder Thiazolidindion-Dosis, wenn Sie dieses zusammen mit Vipdomet nehmen, um einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie) zu vermeiden.
- wenn Sie ein anderes Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes einnehmen, das einen „Sulfonylharnstoff“ enthält. In diesem Fall dürfen Sie nicht mit der Einnahme von Vipdomet beginnen.
- wenn Sie eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse haben oder gehabt haben.
- bei Symptomen, die auf eine Leberschädigung während der Behandlung mit Vipdomet hindeuten.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Blasen auf der Haut bemerken, da dies ein Zeichen für eine Erkrankung namens bullöses Pemphigoid sein kann. Ihr Arzt fordert Sie in diesem Fall möglicherweise auf, die Einnahme von Vipdomet abubrechen.

Risiko einer Laktatazidose

Vipdomet kann vor allem dann, wenn Ihre Nieren nicht richtig funktionieren, eine sehr seltene, aber sehr schwerwiegende Nebenwirkung verursachen, die als Laktatazidose bezeichnet wird. Das Risiko, eine Laktatazidose zu entwickeln, wird auch durch schlecht eingestellten Diabetes, schwere Infektionen, längeres Fasten oder Alkoholkonsum, Dehydrierung (weitere Informationen siehe unten), Leberprobleme und Erkrankungen erhöht, bei denen ein Teil des Körpers nicht mit genügend Sauerstoff versorgt wird (zum Beispiel bei akuten schweren Herzerkrankungen).

Falls einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt hinsichtlich weiterer Anweisungen.

Unterbrechen Sie die Einnahme von Vipdomet für eine kurze Zeit, wenn Sie einen Zustand haben, der mit einer Dehydrierung (erheblicher Verlust an Körperflüssigkeit) **verbunden sein kann**, wie beispielsweise schweres Erbrechen, Durchfall, Fieber, Hitzebelastung oder geringere Flüssigkeitsaufnahme als normalerweise. Sprechen Sie hinsichtlich weiterer Anweisungen mit Ihrem Arzt.

Beenden Sie die Einnahme von Vipdomet und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder an das nächstgelegene Krankenhaus, wenn Sie Symptome einer Laktatazidose bemerken, da dieser Zustand zum Koma führen kann.

Eine Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall und muss in einem Krankenhaus behandelt werden. Wenn eine Laktatazidose vermutet wird, wenden Sie sich zur Behandlung an einen Arzt oder gehen Sie in ein Krankenhaus.

Symptome einer Laktatazidose sind:

- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Muskelkrämpfe
- allgemeines Unwohlsein mit starker Müdigkeit
- Schwierigkeiten beim Atmen
- verringerte Körpertemperatur und Herzklopfen

Wenden Sie sich für weitere Anweisungen unverzüglich an Ihren Arzt, wenn:

- bei Ihnen bekannt ist, dass Sie eine genetisch vererbte Erkrankung der Mitochondrien (die energieproduzierenden Zellbestandteile) wie MELAS-Syndrom (von den Mitochondrien ausgehende Gehirn- und Muskelstörung mit Blut- und Gewebeübersäuerung und schlaganfallähnlichen Episoden) oder MIDD (mitochondrialer Diabetes, mütterlicherseits vererbter Diabetes mit Hörverlust) haben.
- Sie nach Beginn der Behandlung mit Metformin eines der folgenden Symptome bemerken: Krampfanfall, nachlassende kognitive Fähigkeiten, Bewegungsstörungen, Beschwerden, die auf eine Nervenschädigung hinweisen (z. B. Schmerzen oder Taubheitsgefühl), Migräne und Hörverlust.

Falls bei Ihnen eine größere Operation geplant ist, müssen Sie die Einnahme von Vipdomet während des Eingriffs und für einige Zeit danach unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit Vipdomet beenden müssen und wann die Behandlung wieder begonnen werden kann.

Während der Behandlung mit Vipdomet wird Ihr Arzt mindestens einmal jährlich oder – falls Sie älter sind und/oder sich Ihre Nierenfunktion verschlechtert – auch häufiger Ihre Nierenfunktion kontrollieren

Kinder und Jugendliche

Vipdomet wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da keine Daten für diese Patienten vorliegen.

Einnahme von Vipdomet zusammen mit anderen Arzneimitteln

Falls Ihnen ein jodhaltiges Kontrastmittel in Ihr Blut gespritzt werden muss, zum Beispiel in Zusammenhang mit einer Röntgenaufnahme oder einer Computertomografie, müssen Sie die Einnahme von Vipdomet vor bzw. zum Zeitpunkt der Injektion unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit Vipdomet beenden müssen und wann die Behandlung wieder begonnen werden kann.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Möglicherweise müssen Ihr Blutzucker und Ihre Nierenfunktion häufiger kontrolliert werden oder Ihr Arzt muss eventuell die Dosis von Vipdomet anpassen. Es ist besonders wichtig, folgende Arzneimittel zu erwähnen:

- Hydrocortison und Prednisolon (Kortikosteroide), die zur Behandlung von Krankheiten mit Entzündungen wie Asthma und Arthritis angewendet werden
- Cimetidin, das zur Behandlung von Magenbeschwerden angewendet wird

- Bronchodilatoren (Beta-2-Agonisten), die zur Behandlung von Asthma angewendet werden
- Arzneimittel, die die Harnbildung steigern (Diuretika)
- Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen (NSARs und COX-2-Hemmer wie beispielsweise Ibuprofen und Celecoxib)
- Bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck (ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten)
- Arzneimittel, die Alkohol enthalten.

Einnahme von Vipdomet zusammen mit Alkohol

Meiden Sie während der Einnahme von Vipdomet übermäßigen Alkoholkonsum, da dieser das Risiko einer Laktatazidose erhöhen kann (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Falls Sie schwanger sind, sollten Sie Vipdomet nicht anwenden.

Vipdomet wird während der Stillzeit nicht empfohlen, da Metformin in die Muttermilch gelangt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Soweit bekannt, hat Vipdomet keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Sie Vipdomet in Kombination mit Arzneimitteln wie Pioglitazon oder Insulin einnehmen, kann dies zu niedrige Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie) verursachen und in der Folge Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

3. Wie ist Vipdomet einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird Ihnen genau sagen, wie viel Vipdomet Sie einnehmen sollen. Die Menge an Vipdomet variiert in Abhängigkeit von Ihrer Verfassung und den Dosen, die Sie momentan an Metformin allein, Metformin in Kombination mit Pioglitazon, Insulin und/oder einzelnen Tabletten von Alogliptin und Metformin einnehmen.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette zweimal täglich. Falls Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise eine niedrigere Dosis verordnen, so dass Sie möglicherweise jeweils eigene Tabletten für Alogliptin und Metformin einnehmen müssen.

Schlucken Sie Ihre Tablette(n) unzerkaut mit Wasser. Sie sollten dieses Arzneimittel zu einer Mahlzeit einnehmen, um die Möglichkeit von Magenproblemen zu verringern.

Wenn Sie eine größere Menge von Vipdomet eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Tabletten einnehmen, als Sie sollten, oder wenn jemand anders oder ein Kind Ihr Arzneimittel eingenommen hat, wenden Sie sich sofort an Ihre nächstgelegene Notfallzentrale bzw. suchen Sie diese auf. Nehmen Sie diese Packungsbeilage oder einige Tabletten mit, damit Ihr Arzt genau weiß, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Vipdomet vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese ein, sobald Sie sich daran erinnern. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Vipdomet abbrechen

Hören Sie nicht mit der Einnahme von Vipdomet auf, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben. Ihr Blutzuckerspiegel kann ansteigen, wenn Sie die Einnahme von Vipdomet abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

BEENDEN Sie die Einnahme von Vipdomet, und wenden Sie sich umgehend an den nächsten Arzt oder ein Krankenhaus, wenn Sie die Symptome der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen):

- **Laktatazidose** (eine Ansammlung von Milchsäure im Blut) ist eine sehr schwere Nebenwirkung, die zu Koma führen kann. Die Symptome sind im Abschnitt "Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen" aufgeführt.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- **Eine allergische Reaktion.** Symptome können sein: Ausschlag, Nesselsucht, Schluck- oder Atembeschwerden, Anschwellen von Lippen, Gesicht, Rachen oder Zunge und Schwächegefühl.
- **Eine schwere allergische Reaktion:** Hautläsionen oder Flecken auf der Haut, die sich zu wunden Flecken (umgeben von blassen oder roten Ringen) entwickeln können, Blasenbildung und/oder Abschälen der Haut möglicherweise begleitet von Jucken, Fieber, allgemeinem Krankheitsgefühl, schmerzenden Gelenken, Sehstörungen, brennenden, schmerzenden oder juckenden Augen sowie wunden Stellen im Mund (Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme).
- **Starke und hartnäckige Schmerzen** im Oberbauch, die auch in den Rücken ausstrahlen können sowie Übelkeit und Erbrechen. Diese könnten ein Anzeichen für eine entzündete Bauchspeicheldrüse sein (Pankreatitis).

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls folgende Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Magenschmerzen
- Durchfall
- Appetitverlust
- Übelkeit
- Erbrechen.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- **Symptome eines niedrigen Blutzuckerspiegels** (Hypoglykämie) können auftreten, wenn Vipdomet in Kombination mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen (z. B. Glipizid, Tolbutamid, Glibenclamid) eingenommen wird.
Symptome können sein: Zittern, Schwitzen, Angst, verschwommenes Sehen, Kribbeln der Lippen, Blässe, Stimmungswechsel oder Verwirrtheit. Ihr Blutzuckerspiegel fällt eventuell unter den normalen Wert, kann aber durch Einnahme von Zucker wieder erhöht werden. Es wird empfohlen, dass Sie immer ein paar Zuckerstücke, Süßigkeiten, Kekse oder zuckerhaltigen Fruchtsaft bei sich haben.
- Erkältungsähnliche Symptome, wie z. B. Halsschmerzen, verstopfte Nase, Müdigkeit, Fieber, Schüttelfrost, Reizhusten
- Ausschlag

- Hautjucken mit oder ohne Nesselausschlag
- Kopfschmerzen
- Verdauungsstörungen, Sodbrennen
- Erbrechen und/oder Durchfall
- Metallischer Geschmack.
- Verringerter oder niedriger Vitamin-B12-Spiegel im Blut (zu den Symptomen können extreme Müdigkeit (Fatigue), eine wunde und rote Zunge (Glossitis), Kribbeln (Parästhesien) oder blasse bzw. gelbe Haut gehören). Ihr Arzt wird eventuell Tests zur Bestimmung der Ursache Ihrer Symptome durchführen, da manche auch durch Diabetes bzw. sonstige, nicht damit verbundene Erkrankungen verursacht werden können.

Sehr selten:-

- Leberleiden (Hepatitis oder abnormale Leberfunktionswerte)
- Erythem (Hautrötung).

Nicht bekannt:

- Probleme mit der Leber, wie z. B. Übelkeit oder Erbrechen, Magenschmerzen, ungewöhnliche oder unerklärliche Müdigkeit, Appetitlosigkeit, dunkler Urin oder Gelbfärbung der Haut oder des Weißen der Augen.
- Entzündung des Bindegewebes in den Nieren (interstitielle Nephritis).
- Blasenbildung der Haut (bullöses Pemphigoid).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Vipdomet aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verw. bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Vipdomet enthält

- Die **Wirkstoffe** sind Alogliptin und Metforminhydrochlorid.
Jede 12,5 mg/850 mg Filmtablette enthält Alogliptinbenzoat, entsprechend 12,5 mg Alogliptin, und 850 mg Metforminhydrochlorid.
Jede 12,5 mg/1 000 mg Filmtablette enthält Alogliptinbenzoat, entsprechend 12,5 mg Alogliptin, und 1 000 mg Metforminhydrochlorid.
- Die **sonstigen Bestandteile** sind Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Povidon K30, Crospovidon Typ A, Magnesiumstearat, Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E171) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).

Wie Vipdomet aussieht und Inhalt der Packung

- Vipdomet 12,5 mg/850 mg Filmtabletten (Tabletten) sind hellgelbe, längliche (circa 21,0 mm lange und 10,1 mm breite), bikonvexe Filmtabletten, mit Prägung „12.5/850“ auf einer Seite und Prägung „322M“ auf der anderen Seite.
- Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg Filmtabletten (Tabletten) sind blassgelbe, längliche (circa 22,3 mm lange und 10,7 mm breite), bikonvexe Filmtabletten, mit Prägung „12.5/1 000“ auf einer Seite und Prägung „322M“ auf der anderen Seite.

Vipdomet ist in Blisterpackungen mit 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 196, 200 Tabletten und in Bündelpackungen mit 2 Packungen, die jeweils 98 Filmtabletten enthalten, erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallengbaek Strand
Dänemark

Hersteller

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.