

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Vipidia 6,25 mg Filmtabletten  
Vipidia 12,5 mg Filmtabletten  
Vipidia 25 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### Vipidia 6,25 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat entsprechend 6,25 mg Alogliptin.

### Vipidia 12,5 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat entsprechend 12,5 mg Alogliptin.

### Vipidia 25 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat entsprechend 25 mg Alogliptin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette).

### Vipidia 6,25 mg Filmtabletten

Hellrosa, ovale (circa 9,1 mm lange und 5,1 mm breite), bikonvexe Filmtabletten, auf einer Seite mit grauer Tinte bedruckt mit „TAK“ und „ALG-6.25“.

### Vipidia 12,5 mg Filmtabletten

Gelbe, ovale (circa 9,1 mm lange und 5,1 mm breite), bikonvexe Filmtabletten, auf einer Seite mit grauer Tinte bedruckt mit „TAK“ und „ALG-12.5“.

### Vipidia 25 mg Filmtabletten

Hellrote, ovale (circa 9,1 mm lange und 5,1 mm breite), bikonvexe Filmtabletten, auf einer Seite mit grauer Tinte bedruckt mit „TAK“ und „ALG-25“.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Vipidia ist für Erwachsene ab 18 Jahren, die an Typ-2-Diabetes mellitus leiden, indiziert, um die Blutzuckerkontrolle in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Blutzuckersenkung, darunter Insulin, zu verbessern, wenn diese, zusammen mit Diät und körperlicher Betätigung, für keine ausreichende Blutzuckerkontrolle sorgen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu verschiedenen Kombinationen).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Für die verschiedenen Dosierungsschemata ist Vipidia in den Stärken 25 mg, 12,5 mg und 6,25 mg Filmtabletten erhältlich.

### Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre)

Die empfohlene Dosis Alogliptin beträgt eine Tablette mit 25 mg einmal täglich als Zusatztherapie zu Metformin, einem Thiazolidindion, einem Sulfonylharnstoff oder Insulin oder als Dreifachtherapie zusammen mit Metformin und einem Thiazolidindion oder Insulin.

Wenn Alogliptin in Kombination mit Metformin und/oder einem Thiazolidindion angewendet wird, sollen die Metformin- und/oder die Thiazolidindion-Dosis beibehalten und Vipidia begleitend gegeben werden.

Wenn Alogliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin angewendet wird, kann eine niedrigere Sulfonylharnstoff- oder Insulin-Dosis in Erwägung gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

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.

### Besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten ( $\geq 65$ 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

Bei Patienten mit einer leichten Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CrCl)  $> 50$  bis  $\leq 80$  ml/min) ist keine Anpassung der Alogliptin-Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit einer mittelschweren Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl  $\geq 30$  bis  $\leq 50$  ml/min) soll die Hälfte der empfohlenen Alogliptin-Dosis gegeben werden (12,5 mg einmal täglich; siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl  $< 30$  ml/min) oder mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung im Endstadium soll ein Viertel der empfohlenen Alogliptin-Dosis gegeben werden (6,25 mg einmal täglich). Alogliptin kann unabhängig vom Zeitpunkt der Dialyse gegeben werden. Bei Patienten mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung liegen nur begrenzte Erfahrungswerte vor. Alogliptin wurde bei Patienten mit Peritonealdialyse nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eine adäquate Überprüfung der Nierenfunktion wird vor der erstmaligen Behandlung und danach in regelmäßigen Zeitabständen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation 5 bis 9) ist keine Dosisanpassung erforderlich. 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 4.4 und 5.2).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alogliptin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Alogliptin darf bei Kindern und Jugendlichen wegen mangelnder Wirksamkeit nicht angewendet werden. Siehe Abschnitt 5.1.

## Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Vipidia wird einmal täglich zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen. Die Tabletten sollen unzerkaut mit Wasser geschluckt werden.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, soll sie eingenommen werden, sobald sich der Patient daran erinnert. An ein und demselben Tag soll keine doppelte Dosis eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Allgemeines

Vipidia soll nicht bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus oder für die Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Vipidia ist kein Ersatzstoff für Insulin bei insulinpflichtigen Patienten.

#### Anwendung mit anderen antihyperglykämischen Arzneimitteln und bei Hypoglykämie

Aufgrund des erhöhten Risikos für Hypoglykämien in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, Insulin oder einer Kombinationstherapie mit Thiazolidindion und Metformin kann eine niedrigere Dosis dieser Arzneimittel in Erwägung gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern, wenn diese Arzneimittel in Kombination mit Alogliptin angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Noch nicht untersuchte Kombinationen

Für Alogliptin wurden noch keine Studien in Kombination mit Natrium/Glucose-Cotransporter 2 (SGLT-2)-Hemmern oder Glucagon-like-Peptide 1 (GLP-1)-Analoga oder formell als Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff durchgeführt.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Da bei Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Einschränkung der Nierenfunktion oder mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung im Endstadium die Dosis angepasst werden muss, wird vor Beginn der Therapie mit Alogliptin und danach in regelmäßigen Zeitabständen eine adäquate Überprüfung der Nierenfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung liegen nur begrenzte Erfahrungswerte vor. Alogliptin wurde bei Patienten mit Peritonealdialyse nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### 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 und 5.2).

### Herzinsuffizienz

Zur Anwendung von Alogliptin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Funktionsklassen III und IV in klinischen Studien liegen nur begrenzte Erfahrungswerte vor und eine Anwendung sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen.

### Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter anaphylaktische Reaktionen, Angioödem und exfoliative Hautleiden, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme, wurden bei DPP-4-Hemmern beobachtet und 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 betragen 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 Vipidia abgesetzt werden; falls eine akute Pankreatitis bestätigt wird, soll mit der Anwendung von Vipidia 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 beobachtet 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 abzubrechen.

### Bullöses Pemphigoid

Nach Markteinführung gab es Berichte von bullösem Pemphigoid bei Patienten, die DPP-4-Hemmer einschließlich Alogliptin einnahmen. Bei Verdacht auf bullöses Pemphigoid sollte Alogliptin abgesetzt werden.

### Vipidia enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### 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 begleitend 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 Alogliptin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme soll eine Anwendung von Alogliptin während der Schwangerschaft vermieden werden.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alogliptin in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben einen Übertritt von Alogliptin in die Milch gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

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

#### Fertilität

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

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

Vipidia 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 einem Sulfonylharnstoff, mit Insulin oder bei einer Kombinationstherapie mit Thiazolidindion und Metformin.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die vorliegenden Informationen basieren auf einer Gesamtheit von 9.405 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, darunter 3.750 mit 25 mg Alogliptin behandelte Patienten und 2.476 mit 12,5 mg Alogliptin behandelte Patienten, die an einer klinischen Phase-2-Studie oder an einer der 12 klinischen Phase-3-Studien teilgenommen haben, welche doppelblind und placebo- oder aktiv kontrolliert waren. Darüber hinaus wurde eine kardiovaskuläre Outcome-Studie mit 5.380 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einem aktuellen akuten Koronarsyndrom-Ereignis durchgeführt, in der 2.701 Patienten randomisiert Alogliptin und 2.679 Patienten Placebo erhielten. Durch diese Studien wurden die Auswirkungen von Alogliptin in Bezug auf die Regulierung des Blutzuckers und die Sicherheit von Alogliptin als Monotherapie, als anfängliche Kombinationstherapie mit Metformin oder einem Thiazolidindion sowie als Zusatztherapie zu Metformin oder einem Sulfonylharnstoff oder einem Thiazolidindion (mit oder ohne Metformin oder Sulfonylharnstoff) oder Insulin (mit oder ohne Metformin) beurteilt.

In einer gepoolten Analyse der Daten aus 13 Studien war die Gesamtinzidenz von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt haben, bei Patienten, die mit 25 mg Alogliptin, 12,5 mg Alogliptin, dem Vergleichspräparat oder mit Placebo behandelt wurden, vergleichbar. Die häufigste Nebenwirkung bei Patienten, die mit 25 mg Alogliptin behandelt wurden, waren Kopfschmerzen.

Die Sicherheit von Alogliptin bei Älteren ( $\geq 65$  Jahre) und Nicht-Älteren ( $< 65$  Jahre) war ähnlich.

##### 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).

Die Nebenwirkungen, welche in den gepoolten, kontrollierten klinischen Phase-3-Pivot-Studien zu Alogliptin als Monotherapie und als zusätzliche Kombinationstherapie unter Einbeziehung von 5.659 Patienten beobachtet wurden, sind nachfolgend aufgeführt (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Nebenwirkungen**

<b>Systemorganklasse</b> Nebenwirkung	<b>Häufigkeit der Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b> Infektion der oberen Atemwege Nasopharyngitis	Häufig Häufig
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b> Überempfindlichkeit	Nicht bekannt
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b> Hypoglykämie	Häufig
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b> Kopfschmerzen	Häufig
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> Bauchschmerzen Gastroösophageale Refluxerkrankung Diarrhoe Akute Pankreatitis	Häufig Häufig Häufig Nicht bekannt
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b> Funktionsstörung der Leber, einschließlich Leberversagen	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b> Pruritus Ausschlag Exfoliative Hautleiden, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom Erythema multiforme Angioödem Urtikaria Bullöses Pemphigoid	Häufig Häufig Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b> Interstitielle Nephritis	Nicht bekannt

#### *Kinder und Jugendliche*

In einer klinischen Studie mit Alogliptin bei pädiatrischen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im Alter von 10 bis 17 Jahren war das Nebenwirkungsprofil vergleichbar mit dem, das bei Erwachsenen beobachtet wurde.

#### 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**

Die höchsten Alogliptin-Dosen, die in klinischen Studien gegebenen 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 täglichen Dosis von 25 mg Alogliptin).

#### 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 bei Überdosierung nur von geringem klinischem Nutzen. Es ist nicht bekannt, ob Alogliptin durch eine Peritonealdialyse entfernt wird.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika; Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)-Inhibitoren.

ATC-Code: A10BH04.

#### Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

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 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.

#### Klinische Wirksamkeit

Alogliptin wurde in Studien untersucht als Monotherapie, als anfängliche Kombinationstherapie mit Metformin oder einem Thiazolidindion sowie als Zusatztherapie zu Metformin oder einem Sulfonylharnstoff oder einem Thiazolidindion (mit oder ohne Metformin oder einem Sulfonylharnstoff) oder Insulin (mit oder ohne Metformin).

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 nach 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 Gesamtriglyzeride in Woche 16, gemessen an der Veränderung der postprandialen inkrementellen  $AUC_{(0-8)}$  gegenüber dem Ausgangswert und verglichen mit Placebo.

Insgesamt nahmen 14.779 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, darunter 6.448 mit 25 mg Alogliptin behandelte Patienten und 2.476 mit 12,5 mg Alogliptin behandelte Patienten, an einer klinischen Phase-2 Studie oder an einer der 13 klinischen Phase-3-Studien (einschließlich einer kardiovaskulären Outcome-Studie) teil, welche doppelblind und placebo- oder aktiv kontrolliert waren. Studienziele waren die Wirksamkeit von Alogliptin in Bezug auf die Regulierung des Blutzuckers und die Sicherheit. In diesen Studien waren 2.257 mit Alogliptin behandelte Patienten  $\geq 65$  Jahre alt und

386 mit Alogliptin behandelte Patienten  $\geq 75$  Jahre alt. Im Rahmen dieser Studien wurden 5.744 Patienten mit einer leichten Einschränkung der Nierenfunktion, 1.290 Patienten mit einer mittelschweren Einschränkung der Nierenfunktion und 82 Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion/einer Nierenerkrankung im Endstadium mit Alogliptin behandelt.

Insgesamt verbesserte die Behandlung mit der empfohlenen täglichen Dosis von 25 mg Alogliptin die Regulierung des Blutzuckers, wenn sie als Monotherapie und als anfängliche oder zusätzliche Kombinationstherapie durchgeführt wurde. 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 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 auch bei 25 mg Alogliptin beobachtet, unabhängig von der Hintergrundbehandlung zu Studienbeginn. 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 Monotherapie

Die Behandlung mit 25 mg Alogliptin einmal täglich führte zu statistisch signifikanten Verbesserungen der HbA1c- und Nüchternplasmaglukose-Werte gegenüber den Ausgangswerten im Vergleich zur Placebokontrollgruppe in Woche 26 (Tabelle 2).

#### Alogliptin als Zusatztherapie zu Metformin

Die zusätzliche Gabe von 25 mg Alogliptin einmal täglich zur Metforminhydrochloridtherapie (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 ( $p = 0,004$ ).

#### Alogliptin als Zusatztherapie zu einem Sulfonylharnstoff

Die zusätzliche Gabe von 25 mg Alogliptin einmal täglich zur Glibenclamidtherapie (mittlere Dosis = 12,2 mg) führte in Woche 26 im Vergleich zur zusätzlichen Gabe eines Placebos zu statistisch signifikanten Verbesserungen des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert (Tabelle 2). Für 25 mg Alogliptin zeigte die mittlere Veränderung des Nüchternplasmaglukose-Werts in Woche 26 im Vergleich zum Ausgangswert eine Senkung von 8,4 mg/dl. Im Vergleich dazu gab es mit Placebo eine Erhöhung von 2,2 mg/dl. Signifikant mehr Patienten, die 25 mg Alogliptin erhielten (34,8 %), erreichten in Woche 26 im Vergleich zu den Placeboempfängern (18,2 %) HbA1c-Zielwerte von  $\leq 7,0$  % ( $p = 0,002$ ).

#### *Alogliptin als Zusatztherapie zu 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 2). 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  $\leq 7,0$  % ( $p = 0,004$ ).

#### *Alogliptin als Zusatztherapie zu einem Thiazolidindion mit Metformin*

Die zusätzliche Gabe von 25 mg Alogliptin einmal täglich zur Therapie mit 30 mg Pioglitazon und 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 und Metforminhydrochlorid erreicht wurden, sowohl nicht unterlegen als auch statistisch überlegen waren (mittlere Dosis = 1.847,6 mg, Tabelle 3). 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 Nüchternplasmaglukose-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 Insulin (mit oder ohne Metformin)*

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 Nüchternplasmaglukose-Werte gegenüber den Ausgangswerten (Tabelle 2). 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  $\leq 7,0$  %.

<b>Tabelle 2: HbA1c-Änderung (in %) im Vergleich zum Ausgangswert mit Alogliptin 25 mg in Woche 26 anhand einer placebokontrollierten Studie (FAS, LOCF)</b>			
<b>Studie</b>	<b>Mittlerer HbA1c-Ausgangswert (in %) (SD)</b>	<b>Mittlere Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (in %)† (SE)</b>	<b>Placebokorrigierte Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (in %)† (2-seitiges 95 %iges KI)</b>
<i>Placebokontrollierte Studie mit Monotherapie</i>			
Alogliptin 25 mg einmal täglich (n = 128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80; -0,35)
<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 = <i>Last observation carried forward</i> † 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			

<b>Tabelle 3: HbA1c-Änderung (in %) im Vergleich zum Ausgangswert mit Alogliptin 25 mg durch aktiv kontrollierte Studie (PPS, LOCF)</b>			
<b>Studie</b>	<b>Mittlerer HbA1c-Ausgangswert (in %) (SD)</b>	<b>Mittlere Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (in %)† (SE)</b>	<b>Behandlungskorrigierte Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (in %)† (1-seitiges KI)</b>
<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 titrierten 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 = <i>Last observation carried forward</i> * Nichtunterlegenheit und Überlegenheit statistisch gezeigt † Die Mittelwerte wurden gemäß Status der blutzuckersenkenden Therapie und an die Ausgangswerte angepasst.			

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Wirksamkeit und Sicherheit der empfohlenen Alogliptin-Dosen in einer Untergruppe von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und stark eingeschränkter Nierenfunktion/Nierenversagen in einer placebokontrollierten Studie (59 Patienten unter Alogliptin und 56 Patienten unter Placebo für 6 Monate) wurden separat überprüft. Es wurde herausgefunden, dass diese mit dem bei Patienten mit normaler Nierenfunktion erhaltenen Profil übereinstimmen.

#### Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die Wirksamkeit von Alogliptin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einem Alter ≥ 65 Jahre stimmte in einer gepoolten Analyse von fünf 26-wöchigen placebokontrollierten Studien mit der Wirksamkeit bei Patienten mit einem Alter < 65 Jahre überein.

Darüber hinaus führte die Behandlung mit 25 mg Alogliptin einmal täglich in Woche 52 zu Verbesserungen des HbA1c-Werts im Vergleich zum Ausgangswert, die den durch Glipizid erzielten Werten ähnlich waren (mittlere Dosis = 5,4 mg). Was außerdem wichtig ist: Obwohl Alogliptin und Glipizid ähnliche Änderungen der HbA1c- und Nüchternplasmaglukose-Werte im Vergleich zu den Ausgangswerten aufweisen, gab es im Vergleich zu den Patienten, die Glipizid erhielten (26,0 %), bei Patienten, die 25 mg Alogliptin erhielten (5,4 %), bedeutend seltener Episoden von Hypoglykämie.

### 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.

<b>Tabelle 4. MACE in der kardiovaskulären Outcome-Studie</b>		
	<b>Anzahl der Patienten (%)</b>	
	<b>Alogliptin 25 mg</b>	<b>Placebo</b>
	N = 2.701	N = 2.679
<b>Kombinierter primärer Endpunkt [Erstes Ereignis aus CV-Tod, nicht tödl. MI und nicht tödl. Schlaganfall]</b>	<b>305 (11,3)</b>	<b>316 (11,8)</b>
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, wie auch bei anderen DPP-4-Hemmern beobachtet.

Patienten ( $\geq 65$  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  $\geq 65$  Jahre (3,8 %) ähnlich der Gesamtinzidenz bei Patienten  $< 65$  Jahre (3,6 %).

### Kinder und Jugendliche

Es wurde eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multinationale (6 Länder, 37 Prüfzentren) Studie an pädiatrischen Patienten (10 bis 17 Jahre) mit Typ-2-Diabetes mellitus mit unzureichender glykämischer Kontrolle trotz diätetischer Behandlung und/oder Bewegungstherapie, mit oder ohne Metformin- und/oder Insulin-Hintergrundbehandlung durchgeführt. Insgesamt 151 Patienten (davon 27 ohne Hintergrundbehandlung, 124 mit Metformin- und/oder Insulintherapie) wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten einmal täglich entweder 25 mg Alogliptin ( $n = 75$ ) oder Placebo ( $n = 76$ ). Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit 25 mg Alogliptin im Vergleich zu Placebo für den primären Wirksamkeitsendpunkt der HbA1c-Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten bis Woche 26 bei den Probanden des Full Analysis Set (FAS) oder des Per Protocol Set (PPS), der Sensitivitätsanalyse des FAS oder der Untergruppen einschließlich der Patienten ohne antidiabetische Hintergrundbehandlung und der Patienten mit einer Hintergrundbehandlung aus Metformin und/oder Insulin beobachtet. Ähnliche Ergebnisse wurden für die sekundären Endpunkte der HbA1c-Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten in den Wochen 12, 18, 39 und 52 bei den Probanden im FAS und im PPS beobachtet. Die Ergebnisse dieser Studie sind in Tabelle 5 dargestellt.

<b>Tabelle 5. HbA1c-Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert in Woche 26 bei pädiatrischen Patienten (10 - 17 Jahre) mit Typ-2-Diabetes mellitus, denen einmal täglich 25 mg Alogliptin oder Placebo verabreicht wurde</b>		
<b>Behandlungsgruppe</b>	<b>HbA1c (%)*</b>	<b>Unterschied HbA1c (%) Alogliptin zu Placebo*</b>
25 mg Alogliptin	0,091 $\pm$ 0,288 (n = 54)	0,102 [-0,627, 0,831]
Placebo	-0,011 $\pm$ 0,281 (n = 56)	
*Mittelwert der kleinsten Quadrate $\pm$ Standardfehler [ ] zeigt das zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall		

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 Maximalexposition von Alogliptin. Vipidia 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 Maximalexposition 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 [<sup>14</sup>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 [ $^{14}\text{C}$ ]-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 ( $\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$ ) von Alogliptin nach der Gabe einer Einzeldosis glich der Exposition während eines Dosierungsintervalls ( $\text{AUC}_{(0-24)}$ ) 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 ( $\text{CrCl} = > 50$  bis  $\leq 80$  ml/min), mittelschwer ( $\text{CrCl} = \geq 30$  bis  $\leq 50$  ml/min), schwer ( $\text{CrCl} = < 30$  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 Abschnitt 4.2).

### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion war im Vergleich zu gesunden 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 erforderlich. Alogliptin wurde nicht bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation  $> 9$ , siehe Abschnitt 4.2) 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 nach oraler Gabe von Alogliptinbenzoat wurde bei Kindern mit Typ-2-Diabetes mellitus im Alter von 10 bis 17 Jahren untersucht. Auf der Grundlage der

populationspharmakokinetischen Analyse waren die mittleren Expositionen bei Kindern geringfügig niedriger, d.h. weniger als 25 % Unterschied bei AUC<sub>τ</sub> and C<sub>max</sub> bei Expositionen von Erwachsenen nach mehrfacher täglicher Gabe von 25 mg (siehe Abschnitt 4.2). Das Körpergewicht lag bei Kindern zwischen 54,5 und 195 kg und bei Erwachsenen zwischen 71,7 und 130 kg.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 Dosis von 25 mg Alogliptin betragen.

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 lagen, 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 lag, 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 Fetus 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.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mannitol  
Mikrokristalline Cellulose  
Hyprolose  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Eisen(III)-oxid (E172)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Macrogol 8000

#### Druckfarbe

Schellack  
Eisen(II,III)-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 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 von 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 oder 100 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  
medinfoEMEA@takeda.com

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/844/001-030

## **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 <http://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

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vipidia 6,25 mg Filmtabletten

Alogliptin

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 6,25 mg Alogliptin (als Benzoat).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten  
14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
60 Filmtabletten  
84 Filmtabletten  
90 Filmtabletten  
98 Filmtabletten  
100 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/1/13/844/001 10 Filmtabletten  
EU/1/13/844/002 14 Filmtabletten  
EU/1/13/844/003 28 Filmtabletten  
EU/1/13/844/004 30 Filmtabletten  
EU/1/13/844/005 56 Filmtabletten  
EU/1/13/844/006 60 Filmtabletten  
EU/1/13/844/007 90 Filmtabletten  
EU/1/13/844/008 98 Filmtabletten  
EU/1/13/844/009 100 Filmtabletten  
EU/1/13/844/028 84 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Vipidia 6,25 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**

Vipidia 6,25 mg Tabletten

Alogliptin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vipidia 12,5 mg Filmtabletten

Alogliptin

#### 2. WIRKSTOFF(E)

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

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten  
14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
60 Filmtabletten  
84 Filmtabletten  
90 Filmtabletten  
98 Filmtabletten  
100 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/1/13/844/010 10 Filmtabletten  
EU/1/13/844/011 14 Filmtabletten  
EU/1/13/844/012 28 Filmtabletten  
EU/1/13/844/013 30 Filmtabletten  
EU/1/13/844/014 56 Filmtabletten  
EU/1/13/844/015 60 Filmtabletten  
EU/1/13/844/016 90 Filmtabletten  
EU/1/13/844/017 98 Filmtabletten  
EU/1/13/844/018 100 Filmtabletten  
EU/1/13/844/029 84 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Vipidia 12,5 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**

Vipidia 12,5 mg Tabletten

Alogliptin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vipidia 25 mg Filmtabletten

Alogliptin

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 25 mg Alogliptin (als Benzoat).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten  
14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
60 Filmtabletten  
84 Filmtabletten  
90 Filmtabletten  
98 Filmtabletten  
100 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/1/13/844/019 10 Filmtabletten  
EU/1/13/844/020 14 Filmtabletten  
EU/1/13/844/021 28 Filmtabletten  
EU/1/13/844/022 30 Filmtabletten  
EU/1/13/844/023 56 Filmtabletten  
EU/1/13/844/024 60 Filmtabletten  
EU/1/13/844/025 90 Filmtabletten  
EU/1/13/844/026 98 Filmtabletten  
EU/1/13/844/027 100 Filmtabletten  
EU/1/13/844/030 84 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Vipidia 25 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**

Vipidia 25 mg Tabletten

Alogliptin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Vipidia 25 mg Filmtabletten Vipidia 12,5 mg Filmtabletten Vipidia 6,25 mg Filmtabletten Alogliptin

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

#### 1. Was ist Vipidia und wofür wird es angewendet?

Vipidia enthält den Wirkstoff Alogliptin, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die DPP 4 - Hemmer (Dipeptidylpeptidase 4 - Inhibitoren), genannt werden und die „orale Antidiabetika“ (Antidiabetika zum Einnehmen) sind. Es dient bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes zum Senken des Blutzuckerspiegels. Typ-2-Diabetes wird auch nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus oder NIDDM genannt.

Vipidia erhöht den Insulinspiegel im Körper nach einer Mahlzeit und verringert die Zuckermenge im Körper. Das Arzneimittel muss zusammen mit anderen Antidiabetika eingenommen werden, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, wie z. B. Sulfonylharnstoffe (z. B. Glipizid, Tolbutamid, Glibenclamid), Metformin und/oder Thiazolidindione (z. B. Pioglitazon) und Metformin und/oder Insulin.

Vipidia wird eingenommen, wenn Ihr Blutzuckerspiegel nicht ausreichend durch eine Ernährungsumstellung, Sport und eines oder mehrere der genannten anderen oralen Antidiabetika kontrolliert werden kann. Es ist wichtig, dass Sie weiterhin Ihre anderen Antidiabetika einnehmen und auch die Ratschläge zur Ernährungsweise und körperlichen Betätigung befolgen, die Ihnen das Krankenpflegepersonal oder Ihr Arzt gegeben hat.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Vipidia beachten?

**Vipidia darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Alogliptin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie eine schwere allergische Reaktion auf andere ähnliche Arzneimittel gehabt haben, 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. Weitere Symptome können allgemeiner Juckreiz und Hitzegefühl, insbesondere an Kopfhaut, Mund, Rachen, Handflächen und Fußsohlen (Stevens-Johnson-Syndrom) sein.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

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

- wenn Sie Typ-1-Diabetes haben (Ihr Körper produziert kein Insulin)
- wenn Sie eine diabetische Ketoazidose haben (eine Komplikation bei Diabetes, die vorkommt, wenn der Körper nicht in der Lage ist, Glucose abzubauen, weil nicht genug Insulin vorhanden ist). Zu den Symptomen gehören übermäßiger Durst, häufiges Wasserlassen, Appetitverlust, Übelkeit oder Erbrechen und rascher Gewichtsverlust
- wenn Sie einen Sulfonylharnstoff (z. B. Glipizid, Tolbutamid, Glibenclamid) oder Insulin als Antidiabetikum nehmen. Ihr Arzt verringert eventuell Ihre Sulfonylharnstoff-Dosis oder Ihre Insulin-Dosis, wenn Sie eines der Arzneimittel zusammen mit Vipidia nehmen, um einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel zu vermeiden (Hypoglykämie).
- wenn Sie eine Nierenerkrankung haben; Sie können dieses Arzneimittel immer noch einnehmen, aber Ihr Arzt verringert eventuell die Dosis
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben
- wenn Sie an einer Herzschwäche leiden
- wenn Sie Insulin oder ein Antidiabetikum einnehmen, kann Ihr Arzt die Dosis Ihres anderen Antidiabetikums oder Ihre Insulin-Dosis reduzieren, wenn Sie eines der beiden zusammen mit Vipidia einnehmen, um niedrige Blutzuckerspiegel zu vermeiden.
- wenn Sie eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse haben oder gehabt haben.

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 Vipidia abzubrechen.

### **Kinder und Jugendliche**

Vipidia wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund von mangelnder Wirksamkeit bei diesen Patienten nicht empfohlen.

### **Einnahme von Vipidia zusammen mit anderen Arzneimitteln**

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

### **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.

Es gibt keine Erfahrungswerte für die Anwendung von Vipidia bei Schwangeren oder während der Stillzeit. Vipidia sollte während der Schwangerschaft oder Stillzeit nicht eingenommen werden. Ihr Arzt wird Sie bei der Entscheidung, ob Sie mit dem Stillen fortfahren oder weiter Vipidia einnehmen, unterstützen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Soweit bekannt, hat Vipidia keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Sie Vipidia in Kombination mit weiteren Antidiabetika, sogenannten Sulfonylharnstoffen, Insulin oder als Kombinationstherapie mit Thiazolidindion plus Metformin einnehmen, kann das zu niedrige Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie) verursachen und in der Folge Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

### **Vipidia enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### 3. Wie ist Vipidia 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 verschreibt Vipidia zusammen mit einem oder mehreren anderen Arzneimitteln, um Ihren Blutzuckerspiegel zu kontrollieren. Ihr Arzt wird Sie darüber informieren, ob Sie die Menge der anderen von Ihnen genommenen Arzneimittel ändern müssen.

Die empfohlene Dosis Vipidia beträgt 25 mg einmal täglich.

#### Patienten mit Nierenerkrankung

Wenn Sie ein Nierenleiden haben, kann Ihnen Ihr Arzt eine geringere Dosis verschreiben. Dies kann, je nach Schweregrad Ihrer Nierenerkrankung, 12,5 mg oder 6,25 mg einmal täglich sein.

#### Patienten mit Lebererkrankung

Wenn Sie eine leicht oder mittelstark eingeschränkte Leberfunktion haben, beträgt die empfohlene Dosis Vipidia 25 mg einmal täglich.

Die Einnahme von Vipidia bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird, aufgrund fehlender Daten in dieser Patientengruppe, nicht empfohlen.

Schlucken Sie Ihre Tablette(n) unzerkaut mit Wasser. Sie können dieses Arzneimittel zu einer oder ohne eine Mahlzeit einnehmen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Vipidia 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 Vipidia 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 Vipidia abbrechen**

Hören Sie nicht mit der Einnahme von Vipidia auf, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben. Ihr Blutzuckerspiegel kann ansteigen, wenn Sie die Einnahme von Vipidia 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 Vipidia, und wenden Sie sich umgehend an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:**

**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:

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

- **Symptome eines niedrigen Blutzuckerspiegels** (Hypoglykämie) können auftreten, wenn Vipidia 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 oder verstopfte Nase,
- Ausschlag
- Hautjucken
- Kopfschmerzen
- Magenschmerzen
- Durchfall
- Verdauungsstörungen, Sodbrennen

**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 Weißer 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 Vipidia 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 Vipidia enthält

- Der **Wirkstoff** ist Alogliptin.

Jede 25 mg-Tablette enthält Alogliptinbenzoat entsprechend 25 mg Alogliptin.

Die **sonstigen Bestandteile** sind:

- Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Hyprolose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Hypromellose, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Macrogol 8000, Schellack und Eisen(II,III)-oxid (E172).

Jede 12,5 mg-Tablette enthält Alogliptinbenzoat entsprechend 12,5 mg Alogliptin.

Die **sonstigen Bestandteile** sind:

- Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Hyprolose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Hypromellose, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Macrogol 8000, Schellack und Eisen(II,III)-oxid (E172).

Jede 6,25 mg-Tablette enthält Alogliptinbenzoat entsprechend 6,25 mg Alogliptin

Die **sonstigen Bestandteile** sind:

- Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Hyprolose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Hypromellose, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Macrogol 8000, Schellack und Eisen(II,III)-oxid (E172).

### Wie Vipidia aussieht und Inhalt der Packung

- Vipidia 25 mg Filmtabletten (Tabletten) sind hellrote, ovale (circa 9,1 mm lange und 5,1 mm breite), bikonvexe Filmtabletten, auf einer Seite mit grauer Tinte bedruckt mit „TAK“ und „ALG-25“.
- Vipidia 12,5 mg Filmtabletten (Tabletten) sind gelbe, ovale (circa 9,1 mm lange und 5,1 mm breite), bikonvexe Filmtabletten, auf einer Seite mit grauer Tinte bedruckt mit „TAK“ und „ALG-12.5“.
- Vipidia 6,25 mg Filmtabletten (Tabletten) sind hellrosa, ovale (circa 9,1 mm lange und 5,1 mm breite), bikonvexe Filmtabletten, auf einer Seite mit grauer Tinte bedruckt mit „TAK“ und „ALG-6.25“.

Vipidia ist in Blisterpackungen mit 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 oder 100 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek 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**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Takeda France SAS  
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 hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

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