

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
Vipdomet 12,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder alogliptinbenzoat tilsvarende 12,5 mg alogliptin og 850 mg metforminhydroklorid.

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder alogliptinbenzoat tilsvarende 12,5 mg alogliptin og 1000 mg metforminhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

Lysegule, avlange (ca. 21,0 mm lange og 10,1 mm brede), bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med "12.5/850" preget på den ene siden og "322M" preget på den andre siden.

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

Blekgule, avlange (ca. 22,3 mm lange og 10,7 mm brede), bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med "12.5/1000" preget på den ene siden og "322M" preget på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vipdomet er indisert ved behandling av voksne pasienter over 18 år med diabetes mellitus type 2:

- som tillegg til diett og trening for å forbedre glykemisk kontroll hos voksne pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med maksimale tolererte dose av metformin alene, eller voksne som allerede blir behandlet med en kombinasjon av alogliptin og metformin.
- i kombinasjon med pioglitazon (dvs. trippel kombinasjonsterapi) som tillegg til diett og trening hos voksne pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med maksimal tolerert dose av metformin og pioglitazon.
- i kombinasjon med insulin (dvs. trippel kombinasjonsterapi) som tillegg til diett og trening for å forbedre glykemisk kontroll hos pasienter hvor insulin på en stabil dose og metformin alene er utilstrekkelig for å gi adekvat glykemisk kontroll.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

For de forskjellige doseregimene, er Vipdomet tilgjengelig i styrkene 12,5 mg/850 mg og 12,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter.

Voksne (≥ 18 år) med normal nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate (GFR) ≥ 90 ml/min)

Dosen skal individualiseres på grunnlag av pasientens gjeldende behandlingsregime.

Hos pasienter som blir utilstrekkelig kontrollert på den høyeste tolererte dosen av metforminhydroklorid alene, er den anbefalte dosen en tablett 12,5 mg/850 mg eller 12,5 mg/1000 mg to ganger daglig, tilsvarende 25 mg alogliptin pluss 1700 mg eller 2000 mg metforminhydroklorid daglig, avhengig av dosen metforminhydroklorid som allerede tas.

Hos pasienter som blir utilstrekkelig kontrollert på høyeste tolererte dose av metformin og pioglitazon (dobbelterapi), opprettholdes dosen av pioglitazon, og Vipdomet administreres samtidig. Alogliptin skal doseres med 12,5 mg to ganger daglig (25 mg total daglig dose) og metforminhydroklorid med en tilsvarende dose (enten 850 mg eller 1000 mg to ganger daglig) som dosen som allerede tas.

Forsiktighet bør utvises når alogliptin brukes i kombinasjon med metformin og et tiazolidindionpreparat siden økt risiko for hypoglykemi har vært observert med denne trippelbehandlingen (se pkt. 4.4). Ved tilfeller av hypoglykemi, kan en lavere dose av tiazolidindion eller metformin vurderes.

Hvis pasienter bytter fra separate tabletter med alogliptin og metformin (som dobbelterapi eller som del av trippelterapi med insulin), skal både alogliptin og metformin doseres med den totale daglige dosen som allerede tas. Den individuelle dosen av alogliptin bør halveres ettersom den vil bli tatt to ganger daglig, mens dosering av metformin bør forbli uendret.

For pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med dobbel kombinasjonsterapi med insulin og høyeste tolererte dose av metformin, skal dosen av Vipdomet gi alogliptin dosert med 12,5 mg to ganger daglig (25 mg total daglig dose) og en dose metformin lik dosen som allerede tas.

En lavere dose insulin kan vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi.

Maksimal daglig dose

Den anbefalte maksimale dosen på 25 mg alogliptin skal ikke overskrides.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Det er ikke nødvendig med dosejustering på grunnlag av alder. Dosen av alogliptin bør imidlertid være moderat hos pasienter med høy alder på grunn av mulighet for nedsatt nyrefunksjon i denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

GFR bør måles før oppstart av behandling med metforminholdige legemidler og deretter minst én gang per år. Hos pasienter med økt risiko for ytterligere nedsatt nyrefunksjon og hos eldre, bør nyrefunksjonen undersøkes hyppigere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Den maksimale daglige dosen av metformin bør helst fordeles på 2-3 daglige doser. Faktorer som kan øke risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), bør vurderes før man overveier å igangsette behandling med metformin hos pasienter med GFR < 60 ml/min.

Dersom ingen passende styrke av Vipdomet er tilgjengelig, bør enkeltkomponenter brukes i stedet for fastdose-kombinasjonen.

GFR ml/min	Metformin	alogliptin*
60-89	Maksimal daglig dose er 3000 mg. Dosereduksjon kan vurderes i forhold til sviktende nyrefunksjon.	Ingen dosejustering Maksimal daglig dose er 25 mg.
45-59	Maksimal daglig dose er 2000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	Maksimal daglig dose er 12,5 mg.
30-44	Maksimal daglig dose er 1000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	Maksimal daglig dose er 12,5 mg.
< 30	Metformin er kontraindisert.	Maksimal daglig dose er 6,25 mg.

*Justering av alogliptin-dosen er basert på en farmakokinetisk studie der nyrefunksjonen ble vurdert ved bruk av kreatininclearance (CrCl) estimert ut ifra Cockcroft-Gaults ligning.

Nedsatt leverfunksjon

Vipdomet må ikke brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Vipdomet hos barn og ungdom <18 år er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Vipdomet bør tas to ganger daglig på grunn av metforminkomponentens farmakokinetikk. Det bør også tas til måltider for å redusere gastrointestinale bivirkninger forbundet med metformin. Tablettene bør svelges hele med vann.

En glemt dose skal tas så snart pasienten husker det. En dobbel dose skal ikke tas til samme tid. I så fall bør den glemte dosen hoppes over.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller tidligere alvorlig overfølsomhetsreaksjon, inklusiv anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk og angioødem overfor andre hemmere av dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) (se pkt. 4.4 og 4.8).
- Enhver type akutt metabolsk acidose (som laktacidose, diabetisk ketoacidose)
- Diabetisk prekoma
- Alvorlig nyresvikt (GFR < 30 ml/min)
- Akutte tilstander som potensielt kan endre nyrefunksjonen, som:
 - dehydrering
 - alvorlig infeksjon
 - sjokk
- Akutt eller kronisk sykdom som kan forårsake vevshypoksi (se pkt. 4.4), slik som:
 - hjerte- eller respirasjonssvikt
 - nylig hjerteinfarkt
 - sjokk
- Nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4)
- Akutt alkoholforgiftning, alkoholisme (se pkt. 4.4 og 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Vipdomet bør ikke brukes av pasienter med diabetes mellitus type 1. Vipdomet er ikke en erstatning for insulin hos insulinavhengige pasienter.

Laktacidose

Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig metabolsk komplikasjon, og forekommer oftest ved akutt forverring av nyrefunksjonen eller ved kardiorespiratorisk sykdom eller sepsis. Metforminakkumulering oppstår ved akutt forverring av nyrefunksjonen, og dette øker risikoen for laktacidose.

Ved eventuell dehydrering (kraftig diaré eller oppkast, feber eller redusert væskeinntak) bør Vipdomet seponeres midlertidig, og det anbefales å kontakte helsepersonell.

Oppstart av behandling med legemidler som kan føre til akutt svekket nyrefunksjon (som antihypertensiva, diuretika og ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs)), skal skje med forsiktighet hos pasienter behandlet med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose er høyt alkoholinntak, leverinsuffisiens, utilstrekkelig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand som er forbundet med hypoksi, samt samtidig bruk av legemidler som kan forårsake laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pasienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er karakterisert ved acidotisk dyspné, abdominal smerte, muskelkramper, asteni og hypotermi, etterfulgt av koma. Ved mistanke om symptomer på laktacidose skal pasienten slutte å ta Vipdomet og umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet ($< 7,35$), økt laktatnivå i plasma (> 5 mmol/l) og økt aniongap og laktat/pyruvat-forhold.

Pasienter med kjente eller mistenkte mitokondriesykdommer

Metformin anbefales ikke hos pasienter med kjente mitokondriesykdommer som syndromet mitokondriell encefalopati med laktacidose og slagliknende episoder (MELAS) og maternelt nedarvet diabetes og døvhets (MIDD), på grunn av risikoen for forverring av laktacidose og nevrologiske komplikasjoner som kan føre til forverring av sykdommen.

Hvis det oppstår tegn og symptomer som tyder på MELAS-syndrom eller MIDD etter inntak av metformin, skal behandlingen med metformin avbrytes umiddelbart, og rask diagnostisk evaluering skal utføres.

Administrering av joderte kontrastmidler

Intravaskulær administrering av joderte kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som kan medføre metforminakkumulering og økt risiko for laktacidose. Vipdomet skal seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Nyrefunksjon

GFR bør måles før behandling igangsettes og deretter regelmessig, se pkt. 4.2. Metformin er kontraindisert hos pasienter med $GFR < 30$ ml/min, og bør seponeres midlertidig dersom det foreligger tilstander som endrer nyrefunksjonen, se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon hos eldre pasienter forekommer hyppig og asymptomatisk. Spesiell forsiktighet bør utvises i situasjoner der nyrefunksjonen kan bli svekket, for eksempel ved oppstart av

antihypertensiv eller diuretisk behandling, eller ved behandling med et ikke-steroid antiinflammatorisk middel (NSAID).

Kirurgi

Da Vipdomet inneholder metformin, må det seponeres ved kirurgiske inngrep under generell, spinal eller epidural anestesi. Behandlingen kan gjenopptas tidligst 48 timer etter operasjonen eller etter gjenopptatt peroral ernæring, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil.

Nedsatt leverfunksjon

Alogliptin er ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score >9) og er derfor ikke anbefalt for bruk på slike pasienter (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Bruk med andre antihyperglykemiske legemidler og hypoglykemi

Insulin er kjent for å forårsake hypoglykemi. Derfor kan en lavere dose insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi når dette legemidlet brukes i kombinasjon med Vipdomet (se pkt. 4.2).

På grunn av økt risiko for hypoglykemi i kombinasjon med piaglitazon, bør en lavere dose piaglitazon vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi når dette legemidlet brukes i kombinasjon med Vipdomet (se pkt. 4.2).

Kombinasjoner som ikke er undersøkt

Vipdomet bør ikke brukes i kombinasjon med et sulfonylureapreparat, ettersom sikkerhet og effekt av denne kombinasjonen ikke er fullstendig klarlagt.

Endring i klinisk status for pasienter med tidligere kontrollert diabetes mellitus type 2

Ettersom Vipdomet inneholder metformin bør alle pasienter med diabetes mellitus type 2 som tidligere er godt kontrollert med Vipdomet, og som utvikler unormale laboratorieverdier eller klinisk sykdom (især vag og dårlig definert sykdom), evalueres umiddelbart med hensyn til tegn på ketoacidose eller laktacidose. Evalueringen bør omfatte serumelektrolytter og ketoner, blodsukker og, hvis indisert, pH i blodet, laktat-, pyruvat- og metforminnivåer. Hvis det oppstår noen form for acidose, må Vipdomet seponeres umiddelbart, og andre egnede korrigerende tiltak må iverksettes.

Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner, angioødem og eksfoliative hudsykdommer, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme, er blitt observert for DPP-4-hemmere og er rapportert for alogliptin i tiden etter markedsføring. I kliniske studier av alogliptin ble anafylaktiske reaksjoner rapportert med lav forekomst.

Akutt pankreatitt

Bruk av DPP-4-hemmere har vært forbundet med en risiko for å utvikle akutt pankreatitt. I en samleanalyse av data fra 13 studier var de samlede tallene for pankreatittrapporter hos pasienter behandlet med 25 mg alogliptin, 12,5 mg alogliptin, aktiv kontroll eller placebo, henholdsvis på 2, 1, 1 og 0 hendelser per 1000 pasientår. I studien av kardiovaskulære utfall var hyppigheten av pankreatitt, rapporter hos pasienter som ble behandlet med alogliptin eller placebo, henholdsvis tre eller to hendelser per 1000 pasientår. Det er meldt om rapporterte bivirkninger av akutt pankreatitt etter markedsføring. Pasientene bør informeres om det karakteristiske symptomet på akutt pankreatitt: vedvarende, kraftige magesmerter som kan stråle ut i ryggen. Ved mistanke om pankreatitt skal Vipdomet seponeres. Hvis akutt pankreatitt er bekreftet, skal bruk av Vipdomet ikke gjenopptas. Forsiktighet skal utvises hos pasienter med tidligere pankreatitt.

Levereffekter

Det er mottatt rapporter om hepatisk dysfunksjon inklusiv leversvikt etter markedsføring. Det er ikke fastslått noen årsakssammenheng. Pasienter bør overvåkes nøye for mulig leverabnormitet. Ta leverfunksjonstester raskt hos pasienter med symptomer som antyder leverskade. Dersom en abnormitet oppdages og annen etiologi ikke foreligger, skal seponering av alogliptin vurderes.

Bulløs pemfigoid

Bulløs pemfigoid har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter som tar DPP-4-hemmere, inkludert alogliptin. Hvis bulløs pemfigoid mistenkes, skal alogliptin seponeres.

Vitamin B₁₂-mangel

Metformin kan redusere serumnivåene av vitamin B₁₂. Risikoen for lave vitamin B₁₂-nivåer øker i takt med høyere metformindose, lengre behandlingsvarighet og/eller hos pasienter med risikofaktorer som er kjent for å forårsake vitamin B₁₂-mangel. Ved mistenkt vitamin B₁₂-mangel (f.eks. anemi eller neuropati) bør vitamin B₁₂-nivå i serum overvåkes. Det kan være nødvendig å overvåke vitamin B₁₂-nivåene regelmessig hos pasienter med risikofaktorer som kan medføre vitamin B₁₂-mangel. Behandling med metformin skal fortsette så lenge det er tolerert og ikke kontraindisert. Egnat korrigerende behandling for vitamin B₁₂-mangel skal gis i tråd med nåværende kliniske retningslinjer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrering av 100 mg alogliptin én gang daglig og 1000 mg metforminhydroklorid to ganger daglig i 6 dager hos friske personer, hadde ingen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken for alogliptin eller metformin.

Det er ikke utført spesifikke farmakokinetiske interaksjonsstudier med Vipdomet. Følgende punkter beskriver interaksjoner observert med de enkelte komponentene i Vipdomet (alogliptin/metformin), slik det er rapportert i de respektive preparatomtalene.

Interaksjoner med metformin

Samtidig bruk anbefales ikke

Alkohol

Alkoholforgiftning er forbundet med økt risiko for laktacidose, spesielt ved faste, underernæring/feilernæring eller nedsatt leverfunksjon.

Joderte kontrastmidler

Vipdomet må seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kationiske legemidler

Kationiske stoffer som elimineres ved renal tubulær sekresjon (f.eks. cimetidin), kan interagere med metformin ved å konkurrere om felles tubulære transportsystemer. En studie utført på sju friske frivillige personer, viste at cimetidin (400 mg to ganger daglig) økte systemisk eksponering for metformin (areal under kurven, AUC) med 50 % og C_{max} med 81 %. Nøye overvåkning av glykemisk kontroll, dosejustering innenfor anbefalt doseområde og endring i diabetesbehandling må derfor nøye vurderes når det samtidig administreres kationiske legemidler som elimineres ved renal tubulær sekresjon.

Kombinasjon som krever forsiktighet ved bruk

Noen legemidler kan påvirke nyrefunksjonen negativt og gi økt risiko for laktacidose, f.eks. NSAIDs, inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX II-hemmere), hemmere av angiotensinkonverterende enzym (ACE-hemmere), angiotensin II-reseptorantagonister og diuretika, spesielt loop-diuretika. Ved oppstart eller bruk av slike legemidler i kombinasjon med metformin, er nøye overvåking av nyrefunksjonen nødvendig.

Legemidler med en intrinsisk hyperglykemisk aktivitet

Glukokortikoider (gitt systemisk og lokalt), beta-2-agonister og diuretika (se også pkt. 4.4) har intrinsisk hyperglykemisk aktivitet. Pasienten må informeres, og det må foretas hyppigere undersøkelser av blodsukker, spesielt ved oppstart av behandling med slike legemidler. Om nødvendig bør dosen av Vipdomet justeres under behandling med det andre legemidlet og ved seponering.

ACE-hemmere

ACE-hemmere kan redusere blodsukkernivået. Om nødvendig bør dosen av Vipdomet justeres under behandling med det andre legemidlet og ved seponering.

Effekter av andre legemidler på alogliptin

Alogliptin utskilles hovedsakelig uendret i urinen, og metabolismen av cytokrom (CYP) P450-enzymsystemet er ubetydelig (se pkt. 5.2). Interaksjoner med CYP-hemmere er derfor ikke forventet og er ikke blitt påvist.

Resultater fra kliniske interaksjonsstudier viser også at det ikke er noen klinisk relevante effekter av gemfibrozil (en CYP2C8/9-hemmer), flukonazol (en CYP2C9-hemmer), ketokonazol (en CYP3A4-hemmer), ciklosporin (en p-glykoproteinhemmer), voglibose (en alfa-glukosidasehemmer), digoksin, metformin, cimetidin, pioglitazon eller atorvastatin på alogliptins farmakokinetikk.

Alogliptins effekter på andre legemidler

In vitro-studier tyder på at alogliptin ikke hemmer eller induserer CYP 450-isoformer ved konsentrasjoner som oppnås med den anbefalte dosen på 25 mg alogliptin (se pkt. 5.2). Interaksjoner med substrater av CYP 450-isoformer er derfor ikke forventet og er ikke blitt påvist. I *in vitro*-studier ble alogliptin funnet å være verken et substrat eller en hemmer av sentrale transportører forbundet med utskillelse av virkestoffet i nyrene: organisk aniontransportør-1, organisk aniontransportør-3 eller kationtransportør-2 (OCT2). Videre tyder ikke kliniske data på interaksjon med p-glykoproteinhemmere eller -substrater.

I kliniske studier hadde alogliptin ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til koffein, (R)-warfarin, pioglitazon, glibenklamid, tolbutamid, (S)-warfarin, deksametorfan, atorvastatin, midazolam, et oralt prevensjonsmiddel (noretisteron og etinyløstradiol), digoksin, feksofenadin, metformin og cimetidin, og ga dermed *in vivo*-evidens for en lav tilbøyelighet til fremkallelse av interaksjoner med substrater av CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glykoprotein og OCT2.

Hos friske individer hadde alogliptin ingen effekt på protrombintid eller internasjonal normalisert ratio (INR) ved samtidig bruk av warfarin.

Kombinasjon av alogliptin med andre antidiabetika

Resultater fra studier med metformin, pioglitazon (tiazolidindion), voglibose (alfa-glukosidasehemmer) og glibenklamid (sulfonylurea) har ikke vist noen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av Vipdomet hos gravide kvinner. Studier på drektige rotter på kombinasjonsbehandling med alogliptin pluss metformin har vist en reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3) på ca. 5–20 ganger (for metformin og alogliptin henholdsvis) over human eksponering ved anbefalt dose.

Vipdomet bør ikke brukes under graviditet.

Risiko knyttet til alogliptin

Det er ingen data på bruk av alogliptin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Risiko knyttet til metformin

En begrenset datamengde fra bruk av metformin hos gravide kvinner indikerer ingen økt risiko for medfødte misdannelser. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte bivirkninger med hensyn til reproduksjonstoksisitet i klinisk relevante doser (se pkt. 5.3).

Amming

Det er ikke utført studier på diegivende dyr med de kombinerte virkestoffene i Vipdomet. I studier som er utført med de individuelle virkestoffene, ble både alogliptin og metformin skilt ut i morsmelken hos rotter. Det er ukjent om alogliptin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Metformin utskilles i morsmelk hos mennesker i små mengder. En risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Vipdomet skal avsluttes.

Fertilitet

Effekten av Vipdomet på fertilitet hos mennesker er ikke blitt undersøkt. Det ble ikke observert bivirkninger på fertilitet i dyrestudier utført med alogliptin eller med metformin (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Vipdomet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør imidlertid gjøres oppmerksomme på risikoen for hypoglykemi særlig brukt i kombinasjon med insulin eller pioglitazon.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Akutt pankreatitt er en alvorlig bivirkning og tilskrives vanligvis alogliptin-komponenten i Vipdomet (se pkt. 4.4). Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom, anafylaktiske reaksjoner og angioødem, er alvorlige og tilskrives alogliptin-komponenten i Vipdomet (se pkt. 4.4). Laktasidose er en alvorlig bivirkning, som kan forekomme i svært sjeldne tilfeller ($<1/10\,000$) og tilskrives metformin-komponenten i Vipdomet (se pkt. 4.4). Andre reaksjoner, som infeksjoner i de øvre luftveier, nasofaryngitt, hodepine, gastroenteritt, magesmerter, diaré, oppkast, gastritt, gastroesofageal reflukssykdom, kløe, utslett, hypoglykemi kan forekomme med vanlig hyppighet ($\geq 1/100$ til $<1/10$) (se pkt. 4.4) og tilskrives Vipdomet.

Kliniske studier som er utført for å underbygge effekten og sikkerheten av Vipdomet, omfattet samtidig bruk av alogliptin og metformin som separate tabletter. Imidlertid har resultatene av bioekvivalensstudier vist at filmdrasjerte Vipdomet-tabletter er bioekvivalente med tilsvarende doser av alogliptin og metformin gitt samtidig som separate tabletter.

Den foreliggende informasjonen er basert på til sammen 7150 pasienter med diabetes mellitus type 2, inkludert 4201 pasienter behandlet med alogliptin og metformin, som deltok i 7 fase-3 dobbeltblindede, placebo- eller aktivt kontrollerte kliniske studier. Disse studiene evaluerte effekten av samtidig administrert alogliptin og metformin på glykemisk kontroll og deres sikkerhet som første kombinasjonsbehandling, som dobbel behandling hos pasienter som i utgangspunktet ble behandlet med metformin alene og som tilleggsbehandling til et tiazolidindionpreparat eller insulin.

Bivirkningstabell

Bivirkningene er oppført etter organklasser og frekvens. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger

Organklasser Bivirkning	Bivirkningsfrekvens		
	Alogliptin	Metformin	Vipdomet
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
infeksjoner i øvre luftveier	vanlige		vanlige
nasofaryngitt	vanlige		vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet			
overfølsomhet*	ikke kjent		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
laktacidose*		svært sjeldne	
vitamin B ₁₂ -reduksjon/-mangel*		vanlige	
hypoglykemi*	vanlige		vanlige
Nevrologiske sykdommer			
hodepine	vanlige		vanlige
metallsmak		vanlige	
Gastrointestinale sykdommer			
gastroenteritt			vanlige
magesmerter*	vanlige	svært vanlige	vanlige
diaré*	vanlige	svært vanlige	vanlige
oppkast*		svært vanlige	vanlige
gastritt			vanlige
gastroøsofageal reflukssykdom	vanlige		vanlige
manglende matlyst		svært vanlige	
kvalme		svært vanlige	
akutt pankreatitt*	ikke kjent		
Sykdommer i lever og galleveier			
hepatitt		svært sjeldne	
leverfunksjonsabnormaliteter*		svært sjeldne	
nedsatt leverfunksjon, inkludert leversvikt*	ikke kjent		
Hud- og underhudssykdommer			
kløe	vanlige	svært sjeldne	vanlige
utslett	vanlige		vanlige
erytem		svært sjeldne	
eksfoliative hudsykdommer, inkludert Stevens-Johnsons syndrom*	ikke kjent		
erythema multiforme*	ikke kjent		

Organklasser Bivirkning	Bivirkningsfrekvens		
	Alogliptin	Metformin	Vipdomet
angioødem*	ikke kjent		
urtikaria	ikke kjent	svært sjeldne	
bulløs pemfigoid*	ikke kjent		
Sykdommer i nyre og urinveier			
interstitiell nefritt	ikke kjent		
*se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon			

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Laktacidose: 0,03 tilfeller/1000 pasientår (se pkt. 4.4).

Gastrointestinale symptomer forekommer hyppigst ved behandlingsstart og forsvinner spontant i de fleste tilfeller. Disse kan forebygges ved å ta metformin i 2 daglige doser under eller etter måltider.

Det er blitt rapportert om isolerte tilfeller av hepatitt eller leverfunksjonsabnormaliteter som løses ved seponering av metformin.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen data er tilgjengelige med hensyn til overdosering av Vipdomet.

Alogliptin

De høyeste dosene av alogliptin administrert i kliniske studier var enkeltdoser på 800 mg til friske personer, og doser på 400 mg én gang daglig i 14 dager til pasienter med diabetes mellitus type 2 (tilsvarende henholdsvis 32 ganger og 16 ganger mer enn den anbefalte totale daglige dosen på 25 mg alogliptin).

Metformin

En stor overdose av metformin eller samtidige risikoer kan føre til laktacidose. Laktacidose er en akuttmedisinsk situasjon og må behandles på sykehus.

Behandling

Ved overdose skal det treffes egnede støttende tiltak slik pasientens kliniske status tilsier.

Minimale mengder av alogliptin fjernes ved hemodialyse (ca. 7 % av stoffet ble fjernet i løpet av en 3-timers hemodialyse). Derfor er hemodialyse av liten klinisk nytte ved fjerning av alogliptin ved overdose. Det er ikke kjent om alogliptin fjernes ved peritoneal dialyse.

Den mest effektive metoden for å fjerne laktat og metformin, er hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemidler brukt i diabetesbehandling, kombinasjoner av perorale blodglukosesenkende legemidler.

ATC-kode: A10BD13.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Vipdomet kombinerer to antihyperglykemiske legemidler med komplementære og individuelle virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll hos pasienter med diabetes mellitus type 2: alogliptin, en hemmer av dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), og metformin, et medlem av biguanidklassen.

Alogliptin

Alogliptin er en potent og svært selektiv hemmer av DPP-4 >10 000 ganger mer selektiv for DPP-4 enn andre beslektede enzymer, inkludert DPP-8 og DPP-9. DPP-4 er hovedenzymet involvert i den raske nedbrytningen av inkretinhormoner, glukagonlignende peptid 1 (GLP-1) og GIP (glukoseavhengig insulinotropt polypeptid), som frigis av tarmen og nivået økes i forbindelse med måltid. GLP-1 og GIP øker biosyntesen av insulin og sekresjon fra bukspyttkjertelens beta-celler, mens GLP-1 også hemmer sekresjon av glukagon og hepatisk glukoseproduksjon. Alogliptin forbedrer derfor glykemisk kontroll via en glukoseavhengig mekanisme, hvorved utskillelse av insulin øker og glukagonnivåer holdes nede når glukosenivået er høye.

Metformin

Metformin er et biguanid med antihyperglykemisk effekt som reduserer både basal og postprandial plasmaglukose. Det stimulerer ikke insulinsekresjon og fremkaller derfor ikke hypoglykemi.

Metformin kan virke via 3 mekanismer:

- ved reduksjon av hepatisk glukoseproduksjon ved å hemme glukoneogenese og glykogenolyse.
- i muskler gjennom en beskjedne økning av insulinsensitiviteten, bedre perifert glukoseopptak og -utnyttelse.
- ved å forsinke intestinal absorpsjon av glukose.

Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved å virke på glykogensyntase. Det øker også transportkapasiteten for spesifikke typer membranglukosetransportører (GLUT-1 og GLUT-4).

Hos mennesker har metformin en gunstig effekt på lipidmetabolismen, uavhengig av virkningen på glykemi. Ved terapeutiske doser i kontrollerte, middels langsiktige eller langsiktige kliniske studier er det dokumentert at metformin reduserer total kolesterol, LDL-kolesterol og triglyserider.

Klinisk effekt

Kliniske studier som er utført for å underbygge effekten av Vipdomet, omfattet samtidig bruk av alogliptin og metformin som separate tabletter. Imidlertid har resultatene av bioekvivalensstudier vist at filmdrasjerte Vipdomet-tabletter er bioekvivalente med tilsvarende doser av alogliptin og metformin gitt samtidig som separate tabletter.

Samtidig administrering av alogliptin og metformin er blitt studert som dobbelterapi hos pasienter som innledningsvis ble behandlet kun med metformin og som tilleggsbehandling til et tiazolidindion eller insulin.

Administrering av 25 mg alogliptin til pasienter med diabetes mellitus type 2 ga toppverdier for hemming av DPP-4 innenfor 1 til 2 timer og overskred 93 % både etter en enkelt dose på 25 mg og etter 14 dager med dosering én gang daglig. Hemming av DPP-4 holdt seg over 81 % ved 24 timer etter 14 dagers dosering. Ved beregning av gjennomsnittsverdier for 4-timers postprandiale glukosekonsentrasjoner over frokost, lunsj og middag, resulterte 14 dagers behandling med 25 mg alogliptin i en gjennomsnittlig placebokorrigert reduksjon fra baseline på -35,2 mg/dl.

Både 25 mg alogliptin alene og i kombinasjon med 30 mg pioglitazon ga betydelig nedgang i postprandial glukose og postprandial glukagon samtidig som det var en betydelig økning i postprandial aktivt GLP-1-nivå i uke 16 sammenlignet med placebo ($p < 0,05$). I tillegg frembrakte 25 mg alogliptin alene og i kombinasjon med 30 mg pioglitazon statistisk signifikante ($p < 0,001$) reduksjoner i samlede triglyserider ved uke 16, målt som endring i postprandial inkrementell AUC₍₀₋₈₎ fra baseline sammenlignet med placebo.

Totalt 7151 pasienter med diabetes mellitus type 2, inkludert 4202 pasienter behandlet med alogliptin og metformin, deltok i 7 fase-3 dobbeltblindede, placebo- eller aktivt kontrollerte kliniske studier utført for å evaluere effekten av samtidig gitt alogliptin og metformin på glykemisk kontroll samt deres sikkerhet. I disse studiene var 696 alogliptin-/metforminbehandlede pasienter ≥ 65 år.

Generelt ble glykemisk kontroll forbedret med behandling med den anbefalte totale daglige dosen på 25 mg alogliptin i kombinasjon med metformin. Dette ble fastslått ved en klinisk relevant og statistisk signifikant reduksjon i glykosylert hemoglobin (HbA1c) og fastende plasmaglukose sammenlignet med kontrollgruppene fra baseline til endepunktet i studien. Reduksjonene i HbA1c var likeartet på tvers av ulike undergrupper, inkludert nedsatt nyrefunksjon, alder, kjønn og kroppsmasseindeks, mens forskjeller i raser (f.eks. hvite og ikke-hvite) var små og ikke klinisk relevante. Det ble også observert klinisk relevante reduksjoner i HbA1c sammenlignet med kontrollgruppene, uavhengig av bakgrunnsbehandling ved baseline. Høyere baseline-HbA1c var assosiert med en større reduksjon i HbA1c. Generelt var virkningene av alogliptin på kroppsvekt og lipider nøytrale.

Alogliptin som tilleggsbehandling til metformin

Et tillegg av 25 mg alogliptin én gang daglig til metforminhydrokloridbehandling (gjennomsnittlig dose = 1847 mg) resulterte i statistisk signifikante forbedringer fra baseline med hensyn til HbA1c og fastende plasmaglukose ved uke 26 sammenlignet med tillegg av placebo (tabell 2). Signifikant flere pasienter som fikk 25 mg alogliptin (44,4 %) oppnådde ønsket HbA1c-nivå på $\leq 7,0$ % sammenlignet med dem som fikk placebo (18,3 %) ved uke 26 ($p < 0,001$).

Tillegget av 25 mg alogliptin én gang daglig i metforminhydrokloridbehandling (gjennomsnittlig dose = 1835 mg) resulterte i forbedringer fra baseline med hensyn til HbA1c ved uke 52 og uke 104. Ved uke 52 var HbA1c-reduksjon med 25 mg alogliptin pluss metformin (-0,76 %, Tabell 3) lik den som ble frembrakt av glipizid (gjennomsnittlig dose = 5,2 mg) pluss metforminhydrokloridbehandling (gjennomsnittlig dose = 1824 mg, -0,73 %). Ved uke 104 var HbA1c-reduksjonen med 25 mg alogliptin pluss metformin (-0,72 %, Tabell 3) større enn den som ble frembrakt av glipizid pluss metformin (-0,59 %). Gjennomsnittlig endring fra baseline med hensyn til fastende plasmaglukose ved uke 52 for 25 mg alogliptin og metformin, var betydelig større enn for glipizid og metformin ($p < 0,001$). Ved uke 104 var gjennomsnittlig endring fra baseline i fastende plasmaglukose for 25 mg alogliptin og metformin -3,2 mg/dL sammenlignet med 5,4 mg/dL for glipizid og metformin. Flere pasienter som fikk 25 mg alogliptin og metformin (48,5 %) oppnådde ønsket HbA1c-nivå på $\leq 7,0$ % sammenlignet med dem som fikk glipizid og metformin (42,8 %) ($p = 0,004$).

Samtidig administrering av 12,5 mg alogliptin og 1000 mg metforminhydroklorid to ganger daglig resulterte i statistisk signifikante forbedringer fra baseline med hensyn til HbA1c og fastende plasmaglukose ved uke 26 sammenlignet med både 12,5 mg alogliptin to ganger daglig alene og 1000 mg metformin to ganger daglig alene. Signifikant flere pasienter som fikk 12,5 mg alogliptin og 1000 mg metforminhydroklorid to ganger daglig (59,5 %), oppnådde ønsket HbA1c-nivå på $\leq 7,0$ % sammenlignet med dem som fikk enten kun 12,5 mg alogliptin to ganger daglig (20,2 %, $p < 0,001$) eller kun 1000 mg metforminhydroklorid to ganger daglig (34,3 %, $p < 0,001$) ved uke 26.

Alogliptin som tilleggsbehandling til metformin med et tiazolidindion

Et tillegg av 25 mg alogliptin én gang daglig til pioglitazonbehandling (gjennomsnittlig dose = 35,0 mg, med eller uten metformin eller et sulfonylurea) resulterte i statistisk signifikante forbedringer fra baseline med hensyn til HbA1c og fastende plasmaglukose ved uke 26 sammenlignet med tillegg av placebo (tabell 2). Det ble også observert klinisk relevant reduksjon i HbA1c med 25 mg alogliptin sammenlignet med placebo, uavhengig av om pasientene samtidig fikk metformin- eller sulfonylurea-behandling. Signifikant flere pasienter som fikk 25 mg alogliptin (49,2 %) oppnådde ønsket HbA1c-nivå på $\leq 7,0$ % sammenlignet med dem som fikk placebo (34,0 %) ved uke 26 ($p = 0,004$).

Tillegg av 25 mg alogliptin én gang daglig til 30 mg pioglitazon i kombinasjon med metforminbehandling (gjennomsnittlig dose = 1867,9 mg) resulterte i forbedringer fra baseline med hensyn til HbA1c ved uke 52 som både var non-inferior og statistisk bedre sammenlignet med hva som ble frembrakt med 45 mg pioglitazon i kombinasjon med metforminhydrokloridbehandling (gjennomsnittlig dose = 1847,6 mg, tabell 3). De signifikante reduksjonene i HbA1c observert med 25 mg alogliptin pluss 30 mg pioglitazon og metformin, var konsekvente i hele behandlingsperioden på 52 uker, sammenlignet med 45 mg pioglitazon og metformin ($p < 0,001$ på alle tidspunkt). I tillegg var gjennomsnittlig endring fra baseline med hensyn til fastende plasmaglukose ved uke 52 for 25 mg alogliptin pluss 30 mg pioglitazon og metformin betydelig større enn for 45 mg pioglitazon og metformin ($p < 0,001$). Signifikant flere pasienter som fikk 25 mg alogliptin pluss 30 mg pioglitazon og metformin (33,2 %), oppnådde ønsket HbA1c-nivå på $\leq 7,0$ % sammenlignet med pasienter som fikk 45 mg pioglitazon og metformin (21,3 %) ved uke 52 ($p < 0,001$).

Alogliptin som tilleggsbehandling til metformin med insulin

Tillegg av 25 mg alogliptin én gang daglig til insulinbehandling (gjennomsnittlig dose = 56,5 IE, med eller uten metformin) resulterte i statistisk signifikante forbedringer fra baseline med hensyn til HbA1c og fastende plasmaglukose ved uke 26 sammenlignet med tillegg av placebo (tabell 2). Det ble også observert klinisk relevante reduksjoner i HbA1c med 25 mg alogliptin sammenlignet med placebo, uavhengig av om pasientene samtidig fikk metforminbehandling. Flere pasienter som fikk 25 mg alogliptin (7,8 %) oppnådde ønsket HbA1c-nivå på $\leq 7,0$ % sammenlignet med pasienter som fikk placebo (0,8 %) ved uke 26.

Tabell 2: Endring i HbA1c (%) fra baseline med alogliptin 25 mg ved uke 26 i placebokontrollert studie (FAS, LOCF)			
Studie	Gjennomsnittlig baseline-HbA1c (%) (SD)	Gjennomsnittlig endring fra baseline mht. HbA1c (%)[†] (SE)	Placebokorrigert endring fra baseline mht. HbA1c (%)[†] (2-sidig 95 % KI)
<i>Placebokontrollerte studier av tilleggskombinasjonsbehandling</i>			
Alogliptin 25 mg én gang daglig med metformin (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
Alogliptin 25 mg én gang daglig med et sulfonylurea (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Alogliptin 25 mg én gang daglig med et tiazolidindion ± metformin eller et sulfonylurea (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
Alogliptin 25 mg én gang daglig med insulin ± metformin (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = fullt analysesett LOCF = siste observasjon videreført [†] Minste kvadraters metode justert for tidligere antihyperglykemisk behandlingsstatus og baselineverdier *p<0,001 sammenlignet med placebo eller placebo + kombinasjonsbehandling			

Tabell 3: Endring i HbA1c (%) fra baseline med alogliptin 25 mg i aktivt kontrollert studie (PPS, LOCF)			
Studie	Gjennomsnittlig baseline-HbA1c (%) (SD)	Gjennomsnittlig endring fra baseline mht. HbA1c (%)[†] (SE)	Behandlingskorrigert endring fra baseline mht. HbA1c (%)[†] (1-sidig KI)
<i>Studier av tilleggskombinasjonsbehandling</i>			
Alogliptin 25 mg én gang daglig med metformin vs. et sulfonylurea + metformin			
Endring ved uke 52 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-uendelig, 0,059)
Endring ved uke 104 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-uendelig, -0,006)
Alogliptin 25 mg én gang daglig med tiazolidindion + metformin vs. et titrert tiazolidindion + metformin			
Endring ved uke 26 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-uendelig, -0,35)
Endring ved uke 52 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42 (-uendelig, -0,28)
PPS = per protokollsett LOCF = siste observasjon videreført * Non-inferioritet og superioritet statistisk demonstrert [†] Minste kvadraters metode justert for tidligere antihyperglykemisk behandlingsstatus og baselineverdier			

Eldre pasienter (≥65 år)

Effekt og sikkerhet av de anbefalte dosene av alogliptin og metformin i en undergruppe av pasienter med diabetes mellitus type 2 og alder ≥65 år ble gjennomgått og funnet å være i samsvar med profilen hos pasienter <65 år.

Klinisk sikkerhet

Kardiovaskulær sikkerhet

I en samleanalyse av data fra 13 studier var den samlede forekomsten av kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig slag sammenlignbar hos pasienter som ble behandlet med 25 mg alogliptin, aktiv kontroll eller placebo.

I tillegg ble en prospektiv randomisert sikkerhetsstudie for kardiovaskulære utfall utført med 5380 pasienter med høy underliggende kardiovaskulær risiko for å undersøke effekten av alogliptin sammenlignet med placebo (som tillegg til standard behandling) på store uønskede kardiovaskulære hendelser (MACE) inklusiv tid til den første forekomst av enhver hendelse i sammensatt kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt og ikke-fatalt hjerneslag hos pasienter med en nylig (15

til 90 dager) akutt koronar hendelse. Ved baseline hadde pasientene en gjennomsnittsalder på 61 år, gjennomsnittlig varighet av diabetes på 9,2 år, og gjennomsnittlig HbA1c på 8,0%.

Studien viste at alogliptin ikke økte risikoen for å få MACE sammenlignet med placebo [Hazard Ratio: 0,96; 1-sidig 99 % konfidensintervall: 0 til 1,16]. I alogliptin-gruppen, opplevde 11,3 % av pasientene en MACE sammenlignet med 11,8 % av pasientene i placebogruppen.

Tabll 4. MACE Rapportert i studie om kardiovaskulære utfall		
	Antall pasienter (%)	
	Alogliptin 25 mg	Placebo
	N=2,701	N=2,679
Primært sammensatt endepunkt [Første hendelse av kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt og ikke-fatal slag]	305 (11,3)	316 (11,8)
Kardiovaskulær død *	89 (3,3)	111 (4,1)
Ikke-fatal hjerteinfarkt	187 (6,9)	173 (6,5)
Ikke-fatal slag	29 (1,1)	32 (1,2)
*Totalt var det 153 pasienter (5,7 %) i alogliptin-gruppen og 173 pasienter (6,5 %) i placebogruppen som døde (dødelighet uansett årsak)		

Det var 703 pasienter som opplevde en hendelse innenfor det sekundære MACE sammensatte endepunktet (første tilfelle av kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt, ikke-fatal slag og presserende revaskularisering grunnet ustabil angina). I alogliptin-gruppen opplevde 12,7 % (344 pasienter) en hendelse innenfor den sekundære MACE sammensatte endepunktet, sammenlignet med 13,4 % (359 personer) i placebogruppen [Hazard Ratio = 0,95; 1-sidig 99 % konfidensintervall: 0 til 1,14].

Hypoglykemi

I en samleanalyse av data fra 12 studier var den totale forekomsten av alle episoder av hypoglykemi lavere hos pasienter behandlet med 25 mg alogliptin enn hos pasienter behandlet med 12,5 mg alogliptin, aktiv kontroll eller placebo (henholdsvis 3,6 %, 4,6 %, 12,9 % og 6,2 %). De fleste av disse episodene var milde til moderate i intensitet. Den totale forekomsten av episoder med alvorlig hypoglykemi var sammenlignbar hos pasienter behandlet med 25 mg alogliptin eller 12,5 mg alogliptin, og lavere enn forekomsten hos pasienter med aktivt kontrollert behandling eller placebo (henholdsvis 0,1 %, 0,1 %, 0,4 % og 0,4 %). I den prospektive randomiserte kontrollerte kardiovaskulære utfallstudien, rapporterte utprøver at hendelser med hypoglykemi var lik hos pasienter som fikk placebo (6,5 %) og pasienter som fikk alogliptin (6,7 %) i tillegg til standardbehandlingen.

I en klinisk studie med alogliptin som monoterapi var forekomsten av hypoglykemi tilsvarende som for placebo, og lavere enn for placebo i en annen studie som tillegg til et sulfonylureapreparat.

Høyere forekomst av hypoglykemi ble observert med trippelbehandling med tiazolidindion og metformin og i kombinasjon med insulin, slik som for andre DPP-4-hemmere.

Pasienter (≥65 år) med diabetes mellitus type 2 er ansett som mer utsatt for episoder av hypoglykemi enn pasienter <65 år. I en samleanalyse av data fra 12 studier var den totale forekomsten av episoder av hypoglykemi tilsvarende hos pasienter ≥65 år behandlet med 25 mg alogliptin (3,8 %), som hos pasienter <65 år (3,6 %).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Vipdomet i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av diabetes mellitus type 2 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Resultatene av bioekvivalensstudier hos friske personer viste at filmdrasjerte Vipdomet-tabletter er bioekvivalente med tilsvarende doser av alogliptin og metformin gitt samtidig som separate tabletter.

Samtidig administrering av 100 mg alogliptin én gang daglig og 1000 mg metforminhydroklorid to ganger daglig i 6 dager hos friske personer, hadde ingen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken for alogliptin eller metformin.

Administrering av Vipdomet med mat ga ingen endring i total eksponering (AUC) for alogliptin eller metformin. Imidlertid ble gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av alogliptin og metformin redusert med henholdsvis 13 % og 28 % når Vipdomet ble gitt sammen med mat. Det skjedde ingen endring i tiden til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) for alogliptin, men det var en forsinket T_{max} for metformin på 1,5 timer. Disse endringene er sannsynligvis ikke klinisk signifikante (se nedenfor).

Vipdomet bør tas to ganger daglig på grunn av metforminkomponentens farmakokinetikk. Det bør også tas til måltider for å redusere gastrointestinale bivirkninger forbundet med metformin (se pkt. 4.2).

Farmakokinetikken for Vipdomet hos barn og ungdom <18 år er ikke fastslått. Ingen data er tilgjengelige (se pkt. 4.2).

Følgende punkter beskriver farmakokinetiske egenskaper for de enkelte komponentene i Vipdomet (alogliptin/metformin), slik det er rapportert i de respektive preparatomtalene.

Alogliptin

Alogliptins farmakokinetikk har vist seg å være lik hos friske personer og hos pasienter med diabetes mellitus type 2.

Absorpsjon

Den absolutte biotilgjengeligheten for alogliptin er 100 %.

Administrering sammen med et fettriikt måltid ga ikke endringer i total og maksimal eksponering for alogliptin. Alogliptin kan derfor administreres med eller uten mat.

Etter administrering av enkle, orale doser på opptil 800 mg hos friske personer, ble alogliptin raskt absorbert med maksimal plasmakonsentrasjon 1 til 2 timer (median T_{max}) etter dosering.

Ingen klinisk relevant akkumulering etter gjentatt dosering ble observert hos verken friske personer eller pasienter med diabetes mellitus type 2.

Total og maksimal eksponering for alogliptin økte proporsjonalt over enkeltdoser på 6,25 mg opptil 100 mg alogliptin (noe som dekker det terapeutiske doseområdet). Den interindividuelle variasjonskoeffisienten for alogliptins AUC var liten (17 %).

Distribusjon

Etter en intravenøs enkeltdose med 12,5 mg alogliptin til friske personer, var distribusjonsvolumet ved den terminale fasen 417 l, noe som indikerer at virkestoffet fordeles godt i vevet.

Alogliptin er 20–30 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Alogliptin gjennomgår ikke omfattende metabolisme. 60-70 % av virkestoffet ble gjenfunnet i urin som uendret alogliptin.

To mindre viktige metabolitter ble oppdaget etter administrering av en oral dose [^{14}C]-alogliptin, N-demetylert alogliptin, M-I (<1 % av hovedforbindelsen), og N-acetylert alogliptin, M-II (<6 % av hovedforbindelsen). M-I er en aktiv metabolitt og en svært selektiv hemmer av DPP-4, og den ligner alogliptin. M-II viser ikke inhibitorisk aktivitet mot DPP-4 eller andre DPP-beslektede enzymer. *In vitro*-data indikerer at CYP2D6 og CYP3A4 bidrar til alogliptins begrensede metabolisme.

In vitro-studier indikerer at alogliptin ikke induserer CYP1A2, CYP2B6 og CYP2C9 og hemmer ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 ved konsentrasjoner som oppnås med den anbefalte dosen på 25 mg alogliptin. *In vitro*-studier har vist at alogliptin induserer svakt CYP3A4, men alogliptin har ikke vist å indusere CYP3A4 i studier *in vivo*.

I *in vitro*-studier var alogliptin ikke en hemmer av følgende renale transportører: OAT1, OAT3 og OCT2.

Alogliptin forefinnes hovedsakelig som R-enantiomeren (>99 %) og gjennomgår liten eller ingen kiral omdannelse *in vivo* til S-enantiomeren. S-enantiomeren er ikke detekterbar ved terapeutiske doser.

Eliminasjon

Alogliptin ble eliminert med en gjennomsnittlig terminal halveringstid ($T_{1/2}$) på ca. 21 timer.

Etter administrering av en oral dose av [^{14}C]-alogliptin ble 76 % av total radioaktivitet skilt ut i urinen og 13 % ble gjenfunnet i avføring.

Gjennomsnittlig nyreclearance av alogliptin (170 ml/min) var større enn gjennomsnittlig beregnet glomerulær filtrasjonshastighet (ca. 120 ml/min), noe som kan tyde på noe aktiv renal utskillelse.

Tidsavhengighet

Total eksponering ($\text{AUC}_{0-\infty}$) for alogliptin etter administrering av en enkelt dose var lik eksponering under ett doseintervall ($\text{AUC}_{(0-24)}$) etter 6 dagers dosering én gang daglig. Dette indikerer at det ikke foreligger tidsavhengighet i alogliptins kinetikk etter gjentatt dosering.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

En enkeltdose av 50 mg alogliptin ble gitt til 4 grupper av pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon (CrCl ved bruk av Cockcroft-Gault-formelen): svak (CrCl = >50 til ≤80 ml/min), moderat (CrCl = ≥30 til ≤50 ml/min), alvorlig (CrCl = <30 ml/min) og terminal nyresykdom på hemodialyse.

Det ble observert en tilnærmet 1,7 gangers økning i AUC for alogliptin hos pasienter med svakt nedsatt nyrefunksjon. Men ettersom fordelingen av AUC-verdier for alogliptin hos disse pasientene var innenfor samme område som for kontrollpersonene, er ikke dosejustering av alogliptin nødvendig for pasienter med svakt nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom på hemodialyse, ble det observert en økning i systemisk eksponering for alogliptin på henholdsvis ca. 2 og 4 ganger. (Pasienter med terminal nyresykdom gjennomgikk hemodialyse umiddelbart etter alogliptindosering. Basert på gjennomsnittlige dialysatkonsentrasjoner ble ca. 7 % av virkestoffet fjernet i løpet av en 3-timers hemodialyse). For å opprettholde systemisk eksponering for alogliptin som er lik det som ble observert hos pasienter med normal nyrefunksjon, bør det derfor benyttes lavere doser av alogliptin hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom som krever dialyse (se ovenfor og pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Total eksponering for alogliptin var ca. 10 % lavere, og toppeksponeering var ca. 8 % lavere hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med kontrollpersonene. Omfanget av disse reduksjonene ble ikke ansett for å være klinisk relevant. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av alogliptin for pasienter med svakt til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score mellom 5 og 9). Alogliptin er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score >9).

Alder, kjønn, rase, kroppsvekt

Alder (65–81 år), kjønn, rase (hvit, svart og asiatisk) og kroppsvekt har ikke noen klinisk relevant effekt på alogliptins farmakokinetikk. Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken for alogliptin hos barn og ungdom <18 år er ikke fastslått. Ingen data er tilgjengelige (se pkt. 4.2 og over).

Metformin

Absorpsjon

Etter en oral dose av metformin oppnås maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) etter ca. 2,5 timer (t_{max}). Absolutt biotilgjengelighet av én 500 mg eller 850 mg metforminhydrokloridtablett er ca. 50–60 % hos friske personer. Etter en oral dose var den ikke-absorberte fraksjonen som ble gjenfunnet i avføring, på 20–30 %.

Etter oral administrering er absorpsjonen av metformin mettet og ufullstendig. Det antas at farmakokinetikken ved absorpsjon av metformin er ikke-lineær.

Ved anbefalte doser og doseringsplaner for metformin oppnås steady state plasmakonsentrasjon av metformin innen 24 til 48 timer og er generelt mindre enn 1 mikrogram/ml. I kontrollerte kliniske studier oversteg ikke maksimalt plasmanivå (C_{max}) av metformin 4 mikrogram/ml, selv ikke ved maksimale doser.

Matinntak forlenger og reduserer i noen grad omfanget av absorpsjon av metformin. Etter oral administrering av én 850 mg metforminhydrokloridtablett, var maksimal plasmakonsentrasjon 40 % lavere, AUC ble redusert med 25 %, og tid til maksimal plasmakonsentrasjon (t_{max}) ble forlenget med 35 minutter. Den kliniske relevansen ved disse funnene er ukjent.

Distribusjon

Plasmaproteinbinding er ubetydelig. Metformin fordeler seg i erytrocytter. Maksimale blodverdier er lavere enn maksimale plasmaverdier og opptrer omtrent samtidig. De røde blodcellene representerer sannsynligvis en sekundær compartment-distribusjon. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum (V_d) varierte mellom 63 og 276 l.

Biotransformasjon

Metformin utskilles uendret i urinen. Det er ikke blitt identifisert metabolitter hos mennesker.

Eliminasjon

Nyreclearance av metformin er >400 ml/min, noe som indikerer at metformin elimineres ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Etter en oral dose er den tilsynelatende terminale eliminasjonshalveringstiden ca. 6,5 timer.

Ved nedsatt nyrefunksjon er nyreclearance redusert i forhold til kreatininclearance, og dermed forlenges halveringstiden, noe som fører til økt nivå av metformin i plasma.

Vipdomet

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

På grunn av metforminkomponenten skal ikke Vipdomet brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom som krever dialyse (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Vipdomet skal ikke brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Samtidig behandling med alogliptin og metformin frembrakte ikke nye toksisiteter, og det ble ikke observert noen effekter på toksikokinetikk for noen av forbindelsene.

Det oppstod ingen behandlingsrelaterte føtale misdannelser hos rotter etter samtidig administrering ved eksponeringsmarginer på ca. 28 til 29 ganger over nivået av alogliptin og 2 til 2,5 ganger over nivået av metformin ved maksimal anbefalt human dose på henholdsvis 25 mg/dag og 2000 mg/dag. Kombinasjonen avslørte teratogent potensial hos et lite antall fostre (mikroftalmi, svak proptose og ganespalte) ved høyere doser av metformin (eksponeringsmarginer på ca. 20 ganger og 5 til 6 ganger over maksimal anbefalt human dose for henholdsvis alogliptin og metformin).

Følgende data er funn fra studier gjennomført med alogliptin eller metformin individuelt.

Alogliptin

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksikologi.

NOAEL ("no-observed-adverse-effect level") i toksisitetstester ved gjentatt dosering til rotter og hunder med opptil henholdsvis 26 og 39 ukers varighet, frembrakte eksponeringsmarginer som var henholdsvis ca. 147 og 227 ganger høyere enn eksponering hos mennesker ved anbefalt total daglig dose på 25 mg alogliptin.

Alogliptin var ikke gentoksisk i et standard spekter av *in vitro*- og *in vivo*-gentoksisitetsstudier.

Alogliptin var ikke karsinogent i 2-årige karsinogenitetsstudier utført på rotter og mus. Minimal til mild ukomplisert overgangsepitelhyperplasi ble sett i urinblæren hos hannrotter, ved laveste brukte dose (27 ganger høyere enn human eksponering) uten etablering av en klar NOEL (no observed effect level).

Det ble ikke observert bivirkninger av alogliptin på fertilitet, reproduksjonsevne eller tidlig embryonal utvikling hos rotter opp til en systemisk eksponering langt over human eksponering ved anbefalt dose.

Selv om fertiliteten ikke ble påvirket, ble det observert en svak statistisk økning i antall unormale sædceller hos hanner ved en eksponering langt over human eksponering ved anbefalt dose.

Alogliptin krysser placentabarrieren hos rotter.

Alogliptin var ikke teratogent hos rotter eller kaniner ved en systemisk eksponering ved NOAEL langt over human eksponering ved anbefalt dose. Høyere doser av alogliptin var ikke teratogent, men ga maternal toksisitet og ble forbundet med forsinket og/eller manglende ossifikasjon og redusert føtal kroppsvekt.

I en pre- og postnatal utviklingsstudie på rotter skadet ikke eksponeringer langt over human eksponering ved anbefalt dose, utviklingen av embryoet og påvirket heller ikke avkommets vekst og utvikling. Høyere doser av alogliptin reduserte avkommets kroppsvekt og fremkalte noen utviklingseffekter som anses som sekundære til lav kroppsvekt.

Studier på diegivende rotter indikerer at alogliptin utskilles i morsmelk.

Det ble ikke observert alogliptin-relaterte effekter hos unge rotter etter administrering med gjentatt dosering i 4 og 8 uker.

Metformin

Prekliniske data for metformin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Mannitol
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon K30
Krysspovidon type A
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose
Talkum
Titandioksid (E171)
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blistere av polyklortrifluoretylen (PCTFE)/polyvinylklorid (PVC) med gjennomtrykkbart deksel av aluminiumsfolie. Pakningsstørrelser på 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 tabletter eller flerpakninger med 196 (2 pakninger à 98) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/13/843/001-026

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. september 2013
Dato for siste fornyelse: 24. mai 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

**ESKE (MED BLUE-BOX)
(EKSKL. FLERPAKNING)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

alogliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 12,5 mg alogliptin (som benzoat) og 850 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

**INNERESKE (UTEN BLUE-BOX)
KUN FLERPAKNING (2X98 TABLETTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

alogliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 12,5 mg alogliptin (som benzoat) og 850 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

98 filmdrasjerte tabletter

Del av en flerpakning, skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE (MED BLUE-BOX)
KUN FLERPAKNING (2X98 TABLETTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

alogliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 12,5 mg alogliptin (som benzoat) og 850 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Flerpakning: 196 (2 pakninger à 98) filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/843/025 196 (2x98) filmdrasjerte tabletter (flerpakning)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vipdomet 12,5 mg/850 mg tabletter
alogliptin/metforminhydroklorid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Takeda

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

**ESKE (MED BLUE-BOX)
(EKSKL. FLERPAKNING)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

alogliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 12,5 mg alogliptin (som benzoat) og 1000 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

**INNERESKE (UTEN BLUE-BOX)
KUN FLERPAKNING (2X98 TABLETTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

alogliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 12,5 mg alogliptin (som benzoat) og 1000 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

98 filmdrasjerte tabletter

Del av en flerpakning, skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

**YTTERESKE (MED BLUE-BOX)
KUN FLERPAKNING (2X98 TABLETTER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter

alogliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 12,5 mg alogliptin (som benzoat) og 1000 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Flerpakning: 196 (2 pakninger à 98) filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/843/026 196 (2x98) filmdrasjerte tabletter (flerpakning)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg tabletter

alogliptin/metforminhydroklorid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter Vipdomet 12,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter alogliptin/metforminhydroklorid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Vipdomet er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Vipdomet
3. Hvordan du bruker Vipdomet
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vipdomet
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Vipdomet er, og hva det brukes mot

Hva Vipdomet er

Vipdomet inneholder to ulike legemidler som kalles alogliptin og metformin i én tablett:

- alogliptin tilhører en gruppe medisiner som kalles DPP-4-hemmere (dipeptidylpeptidase-4-hemmere). Alogliptin virker ved å øke nivået av insulin i kroppen etter et måltid samt redusere mengden av sukker i kroppen.
- metformin tilhører en gruppe legemidler som kalles biguanider, som også bidrar til å senke blodsukkeret ved å redusere mengden sukker som produseres i leveren og bidrar til at insulin virker mer effektivt.

Begge disse gruppene av medisiner er "orale antidiabetika".

Hva Vipdomet brukes mot

Vipdomet brukes til å senke blodsukkernivået hos voksne med diabetes type 2. Diabetes type 2 kalles også ikke-insulinavhengig diabetes mellitus eller NIDDM.

Vipdomet tas når blodsukkeret ikke kontrolleres tilstrekkelig med diett, trening og andre orale antidiabetika som metformin alene, insulin alene eller når metformin og pioglitazon tas sammen.

Hvis du allerede tar både alogliptin og metformin som enkeltabletter, kan Vipdomet erstatte disse i én tablett.

Det er viktig at du fortsetter å følge råd om kosthold og trening som sykepleier eller lege har gitt deg.

2. Hva du må vite før du bruker Vipdomet

Bruk ikke Vipdomet

- dersom du er allergisk overfor alogliptin, metformin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har hatt en alvorlig allergisk reaksjon med noen andre lignende legemidler som du tar for å kontrollere blodsukkeret ditt. Symptomer på alvorlig allergisk reaksjon kan inkludere utslett, røde blemmer på huden din (elveblest), hevelse i ansiktet, lepper, tunge og svelg som kan gjøre det vanskelig å puste eller svelge. Ytterligere symptomer kan inkludere generell kløe og varmefølelse som særlig påvirker hodebunnen, munn, svelg, håndflaten eller fotsålen (Stevens-Johnsons syndrom).
- dersom du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon.
- dersom du har ukontrollert diabetes med for eksempel alvorlig hyperglykemi (høyt blodsukker), kvalme, oppkast, diaré, raskt vekttap, laktacidose (se "Risiko for laktacidose" nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand der substanser som kalles ketonlegemer, samles opp i blodet, og dette kan føre til diabetisk pre-koma. Symptomer omfatter magesmerter, rask og dyp pusting, søvnighet eller at pusten får en uvanlig og fruktaktig lukt.
- dersom du har en alvorlig infeksjon eller er svært dehydrert (har mistet mye kroppsvæske).
- dersom du nylig har hatt hjerteinfarkt eller har alvorlig sirkulasjonsvikt, inkludert sjokk.
- dersom du har alvorlige pusteproblemer.
- dersom du har en leversykdom.
- dersom du har et høyt alkoholforbruk (enten hver dag eller i store mengder fra tid til annen).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Vipdomet:

- dersom du har diabetes type 1 (kroppen din produserer ikke insulin).
- dersom du tar Vipdomet med insulin eller et tiazolidindion. Legen din ønsker muligens å redusere dosen av insulin eller tiazolidindion når du tar det sammen med Vipdomet for å unngå for lavt blodsukker (hypoglykemi).
- dersom du tar et annet legemiddel mot diabetes som inneholder "sulfonylurea", må du ikke ta Vipdomet.
- dersom du har eller har hatt sykdom i bukspyttkjertelen.
- dersom du får symptomer som tyder på leverskade i løpet av behandling med Vipdomet.

Kontakt legen din hvis du opplever å få blemmer på huden, da det kan være et tegn på en lidelse som heter bulløs pemfigoid. Det kan hende legen ber deg om å slutte å ta alogliptin.

Risiko for laktacidose

Vipdomet kan forårsake en svært sjelden, men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose, spesielt dersom nyrene dine ikke fungerer skikkelig. Risikoen for utvikling av laktacidose er også forhøyet ved ukontrollert diabetes, alvorlige infeksjoner, langvarig faste eller alkoholinntak, dehydrering (se ytterligere informasjon nedenfor), leverproblemer og enhver medisinsk tilstand der en del av kroppen har nedsatt oksygentilførsel (som akutt alvorlig hjertesykdom).

Snakk med legen din for ytterligere informasjon dersom noe av det ovennevnte gjelder deg.

Avbryt behandlingen med Vipdomet i en kort periode dersom du har en tilstand som kan være forbundet med dehydrering (har mistet mye kroppsvæske), som kraftig oppkast, diaré, feber, eksponering for varme eller dersom du drikker mindre væske enn normalt. Snakk med legen din for ytterligere informasjon.

Avbryt behandlingen med Vipdomet og kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av symptomene på laktacidose, da denne tilstanden kan føre til koma. Laktacidose krever øyeblikkelig medisinsk behandling og må behandles på sykehus. Hvis du mistenker at du har laktacidose, oppsøk lege eller sykehus.

Symptomer på laktacidose omfatter:

- oppkast
- magesmerter (buk smerter)

- muskelkramper
- en generell følelse av uvelhet med kraftig tretthet
- pustevansker
- redusert kroppstemperatur og puls

Snakk med legen din så fort som mulig for flere instruksjoner dersom

- du vet at du lider av en genetisk nedarvet sykdom som påvirker mitokondriene (komponentene i celler som produserer energi), for eksempel MELAS-syndrom (mitokondriell encefalopati med laktacidose og slagliknende episoder) eller maternelt (fra mor) nedarvet diabetes og døvhhet (MIDD)
- du har noen av disse symptomene etter oppstart av metformin: anfall, reduserte kognitive evner, vanskeligheter med kroppsbevegelser, symptomer som tyder på nerveskade (f.eks. smerter eller nummenhet), migrene og døvhhet

Dersom du må gjennom en omfattende operasjon, må du avbryte behandlingen med Vipdomet under og i en tid etter inngrepet. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Vipdomet og når den kan gjenopptas.

Under behandlingen med Vipdomet vil legen din sjekke nyrefunksjonen din minst én gang per år, eller oftere dersom du er eldre og/eller dersom du har forverret nyrefunksjon.

Barn og ungdom

Vipdomet anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data for disse pasientene.

Andre legemidler og Vipdomet

Dersom du må ha en injeksjon i blodet med et kontrastmiddel som inneholder jod, for eksempel i sammenheng med en røntgenundersøkelse eller skanning, må du avbryte behandlingen med Vipdomet før eller på tidspunktet for injeksjonen. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Vipdomet og når den kan gjenopptas.

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det kan hende at det må tas hyppigere blodprøver og nyrefunksjonsprøver, eller det kan hende at legen din må justere dosen av Vipdomet. Det er spesielt viktig å nevne følgende:

- hydrokortison og prednisolon (kortikosteroider) som brukes til å behandle sykdommer som omfatter betennelser, f.eks. astma og artritt.
- cimetidin som brukes til å behandle mageproblemer.
- bronkodilatorer (beta-2-agonister) brukes for å behandle astma.
- legemidler som øker urinproduksjonen (diuretika).
- legemidler for behandling av smerter og betennelse (NSAIDs og COX-2-hemmere, som ibuprofen og celekoksib).
- visse legemidler for behandling av høyt blodtrykk (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister).
- legemidler som inneholder alkohol.

Inntak av Vipdomet sammen med alkohol

Unngå høyt alkoholinntak mens du bruker Vipdomet, siden det kan øke risikoen for laktacidose (se avsnittet "Advarsler og forsiktighetsregler").

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Ikke bruk Vipdomet hvis du er gravid.

Vipdomet anbefales ikke under amming fordi metformin går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke kjent at Vipdomet påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Å ta Vipdomet i kombinasjon med legemidlene piaglitazon eller insulin kan forårsake for lavt blodsukkernivå (hypoglykemi), som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Vipdomet

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen vil fortelle deg nøyaktig hvor mye Vipdomet du trenger å ta. Mengden Vipdomet vil variere avhengig av tilstanden din og dosene du for tiden tar av metformin alene, metformin i kombinasjon med pioglitazon, insulin og/eller individuelle tabletter med alogliptin og metformin.

Den anbefalte dosen er én tablett to ganger om dagen. Dersom du har redusert nyrefunksjon, kan legen din forskrive en lavere dose som kan bli gitt som separate tabletter med alogliptin og metformin.

Svelg tablettene hele med vann. Du bør ta denne medisinen med mat for å redusere sannsynligheten for fordøyelsesproblemer.

Dersom du tar for mye av Vipdomet

Dersom du har tatt flere tabletter enn du skulle, eller dersom noen andre eller et barn har tatt medisinen din, må du kontakte eller oppsøke legevakt umiddelbart. Ta med deg dette pakningsvedlegget eller noen tabletter, slik at legen vet nøyaktig hvilken medisin det er tale om.

Dersom du har glemt å ta Vipdomet

Hvis du glemmer å ta en dose, tar du den så snart du husker det. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Vipdomet

Ikke slutt å ta Vipdomet uten å rådføre deg med legen din først. Blodsukkernivået kan øke når du slutter å ta Vipdomet.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

SLUTT å ta Vipdomet og kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du merker noen symptomer på følgende **alvorlige bivirkningene**:

Svært sjeldne (kan berøre opptil 1 av 10 000 personer):

- **Laktacidose** (oppbygning av melkesyre i blodet) er en svært alvorlig bivirkning som kan føre til koma. For symptomer, se avsnittet “Advarsler og forsiktighetsregler”.

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data):

- **En allergisk reaksjon.** Symptomene kan omfatte: utslett, elveblest, problemer med å puste eller svelge, hevelse i lepper, ansikt, svelg eller tunge og følelse av å besvime.
- **En alvorlig allergisk reaksjon:** sår eller flekker i huden, som kan utvikle seg til et sår med bleke eller røde ringer rundt, blemmedannelse og/eller hudavskalling, muligens med symptomer som kløe, feber, sykdomsfølelse, vonde ledd, synsproblemer, brennende følelse, smertefulle eller kløende øyne eller munnsår (Stevens-Johnson syndrom og erythema multiforme).
- **Alvorlige og vedvarende smerter** rundt mageområdet, som kan stråle ut i ryggen, samt kvalme og oppkast, ettersom dette kan være tegn på betent bukspyttkjertel (pankreatitt).

Du bør også **ta det opp med legen** dersom du opplever følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan berøre opptil 1 av 10 personer):

- Magesmerter
- Diaré
- Manglende matlyst
- Kvalme
- Oppkast

Vanlige (kan berøre opptil 1 av 10 personer):

- **Symptomer på lavt blodsukker** (hypoglykemi) kan oppstå når Vipdomet tas i kombinasjon med insulin eller sulfonylurea (f.eks. glipizid, tolbutamid, glibenklamid). **Symptomer kan inkludere** skjelving, svetting, angst, tåkesyn, prikking på leppene, blekhet, endret stemningsleie eller forvirring. Blodsukkeret ditt kan falle under normalt nivå, men kan økes igjen ved å ta sukker. Det anbefales at du har med deg sukkerbiter, søtsaker, kjeks eller sukkerholdig fruktsaft.
- Forkjølelsessymptomer som sår hals, tett nese, tretthetsfølelse, feber, frysninger, tørrhoste
- Utslett
- Kløende hud med eller uten elveblest
- Hodepine
- Fordøyelsesvansker, halsbrann
- Brekninger og/eller diaré
- Metallsmak
- Redusert eller lavt nivå av vitamin B₁₂ i blodet (symptomer kan inkludere ekstrem tretthet (fatigue), sår og rød tunge (glositt), stikkende følelse i huden (parestesi), eller blek eller gul hud). Det kan være at legen vil du skal ta noen tester for å finne årsaken til symptomene dine, da noen av disse også kan være forårsaket av diabetes eller skyldes andre urelaterte helseproblemer.

Svært sjeldne:

- Leverproblemer (hepatitt eller unormale verdier på leverfunksjonsprøver)
- Erytem (rød hud)

Ikke kjent:

- Leverproblemer som kvalme eller oppkast, magesmerter, uvanlig og uventet tretthet, tap av appetitt, mørk urin eller gulning av hud eller øyne.
- Betennelse i bindevevet i nyrene (interstitiell nefritt).
- Blemmedannelse på huden (bulløs pemfigoid).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Vipdomet

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisteren. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

Sammensetning av Vipdomet

- **Virkestoffene** er alogliptin og metforminhydroklorid.
Hver 12,5 mg/850 mg filmdrasjerte tablett inneholder alogliptinbenzoat tilsvarende 12,5 mg alogliptin og 850 mg metforminhydroklorid.
Hver 12,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tablett inneholder alogliptinbenzoat tilsvarende 12,5 mg alogliptin og 1000 mg metforminhydroklorid.
- **Andre innholdsstoffer** er mannitol, mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon K30, krysspovidon type A, magnesiumstearat, hypromellose, talkum, titandioksid (E171) og gult jernoksid (E172).

Hvordan Vipdomet ser ut og innholdet i pakningen

- Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er lysegule, avlange (ca. 21,0 mm lange og 10,1 mm brede), bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med "12.5/850" preget på den ene siden og "322M" preget på den andre siden.
- Vipdomet 12,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er blekgule, avlange (ca. 22,3 mm lange og 10,7 mm brede), bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med "12.5/1000" preget på den ene siden og "322M" preget på den andre siden.

Vipdomet fås i blisterpakninger med 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 tabletter og i flerpakninger som inneholder 2 pakninger à 98 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Ireland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMA@takeda.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.