

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter  
Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller alogliptinbensoat och metforminhydroklorid motsvarande 12,5 mg alogliptin och 850 mg metformin.

### Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller alogliptinbensoat och metforminhydroklorid motsvarande 12,5 mg alogliptin och 1 000 mg metformin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

### Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Ljusgul, avlång (ungefär 21,0 mm lång och 10,1 mm bred), bikonvex filmdragerad tablett märkt med "12.5/850" på ena sidan och med "322M" på andra sidan.

### Vipdomet 12,5 mg/1000 mg filmdragerade tabletter

Ljusgul, avlång (ungefär 22,3 mm lång och 10,7 mm bred), bikonvex, filmdragerad tablett märkt med "12.5/1,000" på ena sidan och med "322M" på andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Vipdomet är indicerat för behandling av vuxna patienter (18 år och äldre) med typ 2-diabetes:

- som tilläggsbehandling till kost och motion för att förbättra glykemisk kontroll hos vuxna patienter för vilka den högsta tolererade dosen av enbart metformin ger otillräcklig kontroll, eller de som redan behandlas med en kombination av alogliptin och metformin.
- i kombination med pioglitazon (dvs. behandling med trippelkombination) som tilläggsbehandling till kost och motion hos vuxna patienter för vilka den högsta tolererade dosen av metformin och pioglitazon ger otillräcklig kontroll.
- i kombination med insulin (dvs. behandling med trippelkombination) som tilläggsbehandling till kost och motion för att förbättra glykemisk kontroll hos patienter för vilka insulin vid en stabil dos och enbart metformin ger otillräcklig glykemisk kontroll.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

För de olika dosregimerna finns Vipdomet tillgängligt i styrkorna 12,5 mg/850 mg och 12,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter.

Vuxna ( $\geq 18$  år) med normal njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet [GFR]  $\geq 90$  ml/min)  
Dosen ska individanpassas med utgångspunkt i patientens befintliga behandlingsregim.

*För patienter som inte uppnår tillräcklig kontroll med enbart den högsta tolererade dosen metforminhydroklorid, är den rekommenderade dosen Vipdomet en tablett av 12,5 mg/850 mg eller 12,5 mg/1 000 mg två gånger dagligen, motsvarande en daglig dos av 25 mg alogliptin plus 1 700 mg eller 2 000 mg metforminhydroklorid, beroende på vilken dos metforminhydroklorid patienten redan tar.*

*För patienter som inte uppnår tillräcklig kontroll med en kombination av den högsta tolererade dosen metformin och pioglitazon, ska pioglitazondosen bibehållas, och Vipdomet ges samtidigt. Alogliptin ska ges i en dos av 12,5 mg två gånger dagligen (25 mg total daglig dos) och metforminhydroklorid med en liknande dos (antingen 850 mg eller 1 000 mg två gånger dagligen) som patienten redan tar.*

För patienter som byter från separata tabletter med alogliptin och metformin (som dubbelkombination eller som en del av en trippelkombination med insulin), ska både alogliptin och metformin doseras med den totala dagliga dosen som patienten redan tar. Den enskilda alogliptindosen ska halveras, eftersom den kommer att tas två gånger dagligen, medan metformindosen ska bibehållas.

Alogliptin ska användas med försiktighet när det används i kombination med metformin och tiazolidindion eftersom en ökad risk för hypoglykemi har observerats när alogliptin används i en trippelbehandling (se avsnitt 4.4). Vid hypoglykemi ska en lägre dos av tiazolidindion eller metformin övervägas.

*För patienter som inte uppnår tillräcklig kontroll med en dubbelkombination med insulin och den högsta tolererade dosen metformin, ska Vipdomet-dosen ge alogliptin med doseringen 12,5 mg två gånger dagligen (25 mg total daglig dos) och metformin med en liknande dos som patienten redan tar.*

En lägre dos av insulin ska övervägas för att minska risken för hypoglykemi

#### *Maximal daglig dos*

Den maximala rekommenderade dagliga dosen 25 mg alogliptin ska inte överskridas.

#### Särskilda populationer

##### *Äldre ( $\geq 65$ år)*

Dosjusteringar på grund av ålder är inte nödvändiga. Dock ska alogliptin doseras med viss försiktighet till äldre patienter på grund av risken för nedsatt njurfunktion i denna population.

##### *Nedsatt njurfunktion*

GFR bör bedömas innan behandling med metformininnehållande läkemedel inleds och minst en gång årligen därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t.ex. var tredje till var sjätte månad.

Den maximala dygnsdosen av metformin ska helst delas upp i 2–3 dagliga doser. Faktorer som kan öka risken för laktacidosis (se avsnitt 4.4) ska bedömas innan behandlingsstart med metformin hos patienter med GFR < 60 ml/min.

Om ingen lämplig styrka av Vipdomet finns tillgänglig ska enskilda monokomponenter användas i stället för den fasta doskombinationen.

GFR ml/min	Metformin	Alogliptin*
60–89	Den maximala dygnsdosen är 3 000 mg. Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.	Ingen dosjustering Den maximala dygnsdosen är 25 mg
45–59	Den maximala dygnsdosen är 2 000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	Den maximala dygnsdosen är 12,5 mg
30–44	Den maximala dygnsdosen är 1 000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	Den maximala dygnsdosen är 12,5 mg
< 30	Metformin är kontraindicerat.	Den maximala dygnsdosen är 6,25 mg

\* Dosjusteringen av Alogliptin baseras på en farmakokinetisk studie där njurfunktionen bedömdes med hjälp av kreatininclearance (CrCl), beräknad med Cockcroft–Gaults ekvation.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Vipdomet får inte användas av patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Vipdomet för barn och ungdomar i åldern < 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringsätt

Oral användning.

Vipdomet ska tas två gånger dagligen på grund av farmakokinetiken för metformin. Det ska dessutom tas i samband med en måltid för att minska de gastrointestinala biverkningar som förknippas med metformin. Tabletterna ska sväljas hela med vatten.

Om en dos glöms ska den tas så snart patienten kommer ihåg det. Patienten ska inte ta dubbel dos vid samma tillfälle. I sådana fall ska den glömda dosen hoppas över.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller anamnes på allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock och angioödem, mot någon dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4) hämmare (se avsnitt 4.4 och 4.8)
- Alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidos, diabetisk ketoacidosis)
- Förstadium till koma
- Svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min)
- Akuta tillstånd som kan leda till förändrad njurfunktion såsom:
  - dehydrering
  - svår infektion
  - chock
- Akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi (se avsnitt 4.4) såsom:
  - hjärt- eller andningssvikt

- nyligen genomgången hjärtinfarkt
- chock
- Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4)
- Akut alkoholförgiftning, alkoholism (se avsnitt 4.4 och 4.5).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Allmänt

Vipdomet ska inte ges till patienter med typ 1-diabetes. Vipdomet kan inte ersätta insulin hos patienter som kräver insulin.

##### Laktatacidos

Laktatacidos, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder ofta vid akut försämring av njurfunktionen, hjärt-lungsjukdom eller sepsis. Metformin ackumuleras vid akut försämring av njurfunktionen, vilket ökar risken för laktatacidos.

Vid dehydrering (kraftig diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag) ska Vipdomet behandlingen tillfälligt avbrytas och kontakt med sjukvården rekommenderas.

Läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel [NSAID]) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidos är högt alkoholintag, nedsatt leverfunktion, diabetes som inte är under kontroll, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som är förknippade med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktatacidos (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidos. Laktatacidos kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramper, asteni och hypotermi följt av koma. Vid misstänkta symtom ska patienten sluta ta metformin och omedelbart söka vård. Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet (< 7,35), förhöjd laktathalt i plasma (> 5 mmol/l), ett ökat anjongap och en ökad laktat-pyruvatkvot.

##### Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati som leder till ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidos. Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.5.

##### Njurfunktion

GFR ska bedömas innan behandling inleds och regelbundet därefter, se avsnitt 4.2. Metformin är kontraindicerat för patienter med GFR < 30 ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen, se avsnitt 4.3.

Det är vanligt med asymtomatisk, nedsatt njurfunktion hos äldre. Särskild försiktighet ska iaktas vid situationer där njurfunktionen kan försämrats, till exempel då behandling med antihypertensiva medel, diuretika eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) påbörjas.

##### Kirurgiska ingrepp

Eftersom Vipdomet innehåller metformin måste det sättas ut vid operation som sker under narkos, spinalbedövning eller epiduralbedövning. Behandlingen får inte återinsättas förrän minst 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral nutrition, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

### Nedsatt leverfunktion

Alogliptin har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh poäng > 9) och rekommenderas därför inte till denna patientgrupp (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

### Användning med andra diabetesläkemedel och hypoglykemi

Det är känt att insulin kan orsaka hypoglykemi. En lägre dos insulin kan därför övervägas för att minska risken för hypoglykemi när det används samtidigt som Vipdomet (se avsnitt 4.2).

På grund av ökad risk för hypoglykemi vid samtidig användning i kombination med pioglitazon kan en lägre dos av pioglitazon övervägas för att minska risken för hypoglykemi när detta läkemedel används samtidigt som Vipdomet (se avsnitt 4.2).

### Kombinationer som inte studerats

Vipdomet ska inte användas i kombination med sulfonureider, eftersom säkerheten och effekten av denna kombination inte har fastställts helt.

### Förändrad klinisk status hos patienter med tidigare kontrollerad typ 2-diabetes

Eftersom Vipdomet innehåller metformin ska alla patienter med typ 2-diabetes som tidigare hölls under kontroll med Vipdomet och som uppvisar avvikande laboratorievärden eller klinisk sjukdom (i synnerhet vaga och otydliga symtom) utan dröjsmål undersökas för tecken på ketoacidosis eller laktacidosis. Under utredningen ska serumelektrolyter och ketoner, blodglukos och om det är kliniskt motiverat, pH-, laktat-, pyruvat- och metforminnivåerna i blod mätas. Om någon form av acidosis uppträder ska Vipdomet-behandlingen omedelbart avbrytas och andra lämpliga korrigerande åtgärder sättas in.

### Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktiska reaktioner, angioödem och exfoliativa hudtillstånd, däribland Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme, har förekommit för DPP-4-hämmare och har spontanrapporterats för alogliptin efter marknadsgodkännandet. I kliniska studier med alogliptin rapporterades anafylaktiska reaktioner med låg incidens.

### Akut pankreatit

Användning av DPP-4-hämmare har förknippats med en risk för akut pankreatit. I en poolad analys av data från 13 studier var den totala frekvensen av pankreatit hos patienter som behandlades med 25 mg alogliptin, 12,5 mg alogliptin, aktiv kontroll eller placebo 2, 1, 1 respektive 0 fall per 1 000 patientår. I en studie av kardiovaskulärt utfall var frekvensen av pankreatitrapporter hos patienter som behandlades med alogliptin eller placebo 3 respektive 2 fall per 1 000 patientår. Akut pankreatit har spontanrapporterats som biverkan efter marknadsintroduktion av läkemedlet. Patienter ska upplysas om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit: ihållande, svår buksmärta som kan stråla ut i ryggen. Vid misstänkt pankreatit ska Vipdomet-behandlingen avbrytas; om akut pankreatit bekräftas ska Vipdomet inte sättas in igen. Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter som tidigare har haft pankreatit.

### Levereffekter

Efter marknadsintroduktion har det rapporterats om leverdysfunktion inklusive leversvikt. Ett orsakssamband har inte fastställts. Patienter bör observeras för möjliga leverförändringar. Leverfunktionstest bör tas omgående hos patienter med symtom på leverskada. Om en förändring upptäcks och ett alternativt orsakssamband inte är fastställt bör man överväga att avsluta behandlingen med alogliptin.

## Bullös pemfigoid

Bullös pemfigoid har rapporterats hos patienter som tar DPP-4-hämmare, inklusive alogliptin, efter läkemedlets godkännande för försäljning. Vid misstanke om bullös pemfigoid ska alogliptinbehandlingen avbrytas.

## Vitamin B<sub>12</sub>-brist

Metformin kan minska vitamin B<sub>12</sub>-nivåerna i serum. Risken för låga nivåer av vitamin B<sub>12</sub> ökar med ökad dos metformin, behandlingstid och/eller hos patienter med riskfaktorer som är kända för att orsaka vitamin B<sub>12</sub>-brist. Vid misstanke om vitamin B<sub>12</sub>-brist (t.ex. vid anemi eller neuropati) ska serumnivåerna av vitamin B<sub>12</sub> övervakas. Periodiska övervakning av vitamin B<sub>12</sub> kan vara nödvändig hos patienter med riskfaktorer för vitamin B<sub>12</sub>-brist. Metforminbehandling ska fortsätta så länge den tolereras och inte är kontraindicerad och lämplig korrigerande behandling för vitamin B<sub>12</sub>-brist ska ges i enlighet med gällande kliniska riktlinjer.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Samadministrering av 100 mg alogliptin en gång dagligen och 1 000 mg metforminhydroklorid två gånger dagligen till friska försökspersoner i 6 dagar hade inte någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för alogliptin eller metformin.

Specifika farmakokinetiska läkemedelsinteraktionsstudier har inte utförts med Vipdomet. Följande avsnitt beskriver de interaktioner som har observerats för de enskilda komponenterna i Vipdomet (alogliptin/metformin) så som de rapporterats i respektive produktresumé.

### Interaktioner med metformin

#### Samtidig användning rekommenderas inte

##### *Alkohol*

Alkoholintoxikation är förknippad med ökad risk för laktacidosis, särskilt vid fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion.

##### *Joderade kontrastmedel*

Vipdomet ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.4.

##### *Katjoniska läkemedel*

Katjoniska substanser som elimineras via njurtubuli (t.ex. cimetidin) kan interagera med metformin genom att konkurrera om ett gemensamt transportsystem via njurtubuli. En studie med sju friska frivilliga visade att cimetidin (400 mg två gånger dagligen) ökade den systemiska metforminexponeringen (area under kurvan, AUC) med 50 % och C<sub>max</sub> med 81 %. Noggrann uppföljning av glykemisk kontroll, dosjusteringar inom det rekommenderade dosintervallet och förändringar av diabetesbehandlingen ska därför övervägas när katjoniska läkemedel som utsöndras via njurtubuli samadministreras med Vipdomet.

##### Kombinationer som kräver försiktighetsåtgärder

Vissa läkemedel kan försämra njurfunktionen, vilket kan öka risken för laktacidosis, t.ex. NSAID-, inklusive selektiva cyklooxygenas II-hämmare (COX II-hämmare), angiotensinkonverterande enzym (ACE)-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, i synnerhet loopdiuretika. När sådana läkemedel sätts in eller används i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

#### *Läkemedel med inneboende hyperglykemisk aktivitet*

Glukokortikoider (systemisk och lokal administrering), beta-2-agonister och diuretika (se även avsnitt 4.4) har inneboende hyperglykemisk aktivitet. Patienten ska informeras och blodglukosmätning görs oftare än normalt, i synnerhet i början av behandlingen med sådana läkemedel. Vid behov ska Vipdomet-dosen justeras under behandlingen med det andra läkemedlet och när den avslutas.

#### *ACE-hämmare*

ACE-hämmare kan sänka blodglukosnivåerna. Vid behov ska Vipdomet-dosen justeras under behandlingen med det andra läkemedlet och när den avslutas.

#### Effekter av andra läkemedel på alogliptin

Alogliptin utsöndras främst i oförändrad form och metabolismen via cytokrom (CYP) P450-enzymsystemet är försumbar (se avsnitt 5.2). Interaktioner med CYP-hämmare förväntas därför inte och har inte påvisats.

Resultaten från kliniska interaktionsstudier visar också att det inte förekommer några kliniskt relevanta effekter av gemfibrozil (en CYP2C8/9-hämmare), flukonazol (en CYP2C9-hämmare), ketokonazol (en CYP3A4-hämmare), ciklosporin (en p-glykoproteinhämmare), voglibos (en alfa-glukosidashämmare), digoxin, metformin, cimetidin, pioglitazon eller atorvastatin på farmakokinetiken för alogliptin.

#### Effekter av alogliptin på andra läkemedel

*In vitro*-studier tyder på att alogliptin varken hämmar eller inducerar CYP 450-isoformer vid koncentrationer som uppnås med den rekommenderade dosen på 25 mg alogliptin (se avsnitt 5.2). Interaktioner med substrat till CYP 450-isoformer förväntas därför inte och har inte påvisats.

*In vitro*-studier har visat att alogliptin varken är ett substrat till eller hämmar de nyckeltransportproteiner som är förknippade med fördelning av den aktiva substansen i njuren: organiskt anjontransportprotein 1, organiskt anjontransportprotein 3 eller organisk katjontransportprotein 2 (OCT2). Kliniska data tyder inte heller på någon interaktion med p-glykoproteinhämmare eller -substrat.

I kliniska studier hade alogliptin inte någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för koffein, (R)-warfarin, pioglitazon, glyburid, tolbutamid, (S)-warfarin, dextrometorfan, atorvastatin, midazolam, ett p-piller (noretindron och etinylöstradiol), digoxin, fexofenadin, metformin eller cimetidin, vilket således visar att sannolikheten är liten för interaktioner med substrat till CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glykoprotein och OCT2.

Hos friska försökspersoner hade alogliptin inte någon effekt på protrombintiden eller International Normalised Ratio (INR) när det administrerades samtidigt med warfarin.

#### Kombination med alogliptin och andra diabetesläkemedel

Resultaten från studier med metformin, pioglitazon (tiazolidindion), voglibos (alfa-glukosidashämmare) och glyburid (sulfonureid) har inte påvisat några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga data från användning av Vipdomet hos gravida kvinnor. Studier med dräktiga råttor som fick en kombination med alogliptin och metformin visade reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3) vid ungefär 5–20 gånger (för metformin respektive alogliptin) exponeringen hos människa vid den rekommenderade dosen.



Vipdomet ska inte användas under graviditet.

#### Risk förknippad med alogliptin

Det finns inga data från användning av alogliptin hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

#### Risk förknippad med metformin

En begränsad mängd data från användning av metformin hos gravida kvinnor visar inte på ökad risk för medfödda missbildningar. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter vid kliniskt relevanta doser (se avsnitt 5.3).

#### Amning

Det har inte utförts några studier med diande djur där en kombination av de aktiva substanserna i Vipdomet har studerats. I studier med de enskilda aktiva substanserna utsöndrades både alogliptin och metformin i mjölk hos diande råttor. Det är okänt om alogliptin utsöndras i bröstmjölk hos människa. Små mängder metformin utsöndras i bröstmjölk hos människa. Risker för barnet som ammas kan inte uteslutas.

Beslut måste fattas om kvinnan ska avstå från amning eller från behandling med Vipdomet med hänsyn tagen till det nyfödda barnets nytta av amningen och kvinnans nytta av behandlingen.

#### Fertilitet

Effekten av Vipdomet på fertiliteten hos människor har inte studerats. I djurstudier med alogliptin eller metformin observerades inga negativa effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Vipdomet har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Dock bör patienter uppmärksammas på risken för hypoglykemi, särskilt vid användning i kombination med insulin eller pioglitazon.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Akut pankreatit är en allvarlig biverkning och beror på alogliptinkomponenten i Vipdomet (se avsnitt 4.4). Överkänslighetsreaktioner, bl.a. Stevens-Johnsons syndrom, anafylaktiska reaktioner och angioödem, är allvarliga och beror på alogliptinkomponenten i Vipdomet (se avsnitt 4.4). Laktacidosis är en allvarlig biverkning som kan förekomma i mycket sällsynta fall ( $< 1/10\ 000$ ), och beror på alogliptinkomponenten i Vipdomet (se avsnitt 4.4). Andra reaktioner, såsom infektion i övre luftvägarna, nasofaryngit, huvudvärk, gastroenterit, buksmärta, diarré, kräkningar, gastrit, gastroesofagal reflux, klåda, utslag och hypoglykemi kan förekomma i vanliga fall ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ) (se avsnitt 4.4) och beror på Vipdomet.

Vid kliniska studier över effekt och säkerhet med Vipdomet undersöktes samadministrering av alogliptin och metformin som separata tabletter. Men resultat från bioekvivalensstudier har visat att Vipdomet filmdragerade tabletter är bioekvivalenta med motsvarande doser av alogliptin och metformin som administreras som separata tabletter.

Informationen är baserad på totalt 7 150 patienter med typ 2-diabetes, däribland 4 201 patienter som behandlades med alogliptin och metformin, vilka deltog i 7 dubbelblinda, kliniska fas 3-studier med placebokontroll eller aktiv kontroll. Dessa studier utvärderade effekter av samadministrering av alogliptin och metformin på glykemisk kontroll och säkerhet, som inledande kombinationsbehandling,

som dubbelbehandling hos patienter som inledningsvis behandlades med enbart metformin samt som tilläggsbehandling till en tiazolidindion eller insulin.

### Tabell över biverkningar

Biverkningar anges i tabellen nedan i enlighet med systemet för organklassificering och efter frekvens. Frekvenser definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1: Biverkningar**

Systemorganklass Biverkning	Biverkningsfrekvens		
	Alogliptin	Metformin	Vipdomet
<b>Infektioner och infestationer</b>			
infektion i övre luftvägarna	vanliga		vanliga
nasofaryngit	vanliga		vanliga
<b>Immunsystemsjukdomar</b>			
överkänslighet*	ingen känd frekvens		
<b>Metabolism och nutrition</b>			
laktacidosis*		mycket sällsynta	
vitamin B <sub>12</sub> -minskning/brist*		vanliga	
hypoglykemi*	vanliga		vanliga
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			
huvudvärk	vanliga		vanliga
metallsmak i munnen		vanliga	
<b>Magtarmkanalen</b>			
gastroenterit			vanliga
buksmärta*	vanliga	mycket vanliga	vanliga
diarré*	vanliga	mycket vanliga	vanliga
kräkningar*		mycket vanliga	vanliga
gastrit			vanliga
gastroesofagal reflux	vanliga		vanliga
minskad aptit		mycket vanliga	
illamående		mycket vanliga	
akut pankreatit*	ingen känd frekvens		
<b>Lever och gallvägar</b>			
gulshot		Mycket sällsynta	
avvikande leverfunktionstester*		Mycket sällsynta	
leverdysfunktion inklusive leversvikt*	ingen känd frekvens		

Systemorganklass Biverkning	Biverkningsfrekvens		
	Alogliptin	Metformin	Vipdomet
<b>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</b>			
klåda	vanliga	mycket sällsynta	vanliga
utslag	vanliga		vanliga
erytem		mycket sällsynta	
exfoliativa hudtillstånd, däribland Stevens-Johnsons syndrom*	ingen känd frekvens		
erythema multiforme*	ingen känd frekvens		
angioödem*	ingen känd frekvens		
urtikaria	ingen känd frekvens	mycket sällsynta	
bullös pemfigoid*	ingen känd frekvens		
<b>Njur- och urinvägssjukdomar</b>			
interstitiell nefrit	ingen känd frekvens		
*se avsnitt 4.4 för ytterligare information			

#### Beskrivning av enskilda biverkningar

Laktacidosis: 0,03 fall/1 000 patientår (se avsnitt 4.4).

Gastrointestinala symtom förekommer oftast under behandlingens början och går i de flesta fall tillbaka av sig själva. Dessa kan förhindras genom att ta metformin som två dagliga doser under eller efter måltider.

Isolerade fall av hepatit eller avvikande leverfunktionstester som gått tillbaka efter avslutad metforminbehandling har rapporterats.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Det finns inga data avseende överdosering av Vipdomet tillgängliga.

#### Alogliptin

De högsta doserna av alogliptin som administrerades under kliniska studier var enskilda doser på 800 mg till friska försökspersoner och doser på 400 mg en gång dagligen under 14 dagar till patienter med typ 2-diabetes (vilket motsvarar 32 respektive 16 gånger den rekommenderade totala dagliga dosen på 25 mg alogliptin).

#### Metformin

Kraftig överdosering av metformin eller samtidigt föreliggande riskfaktorer kan leda till laktacidosis. Laktacidosis är en medicinskt akut situation som ska behandlas på sjukhus.

## Behandling

I händelse av en överdos ska lämpliga understödjande åtgärder sättas in i enlighet med patientens kliniska tillstånd.

Mycket små mängder alogliptin avlägsnas med hjälp av hemodialys (ungefär 7 % av substansen avlägsnades under en 3 timmar lång hemodialys). Hemodialys har därför liten klinisk nytta för att avlägsna alogliptin vid överdosering. Det är inte känt om alogliptin avlägsnas med peritonealdialys.

Den mest effektiva metoden för att avlägsna laktat och metformin är hemodialys.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, perorala blodglukossänkande medel, kombinationer.

ATC-kod: A10BD13

#### Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Vipdomet kombinerar två diabetesläkemedel med kompletterande och avgränsade verkningsmekanismer för förbättrad glykemisk kontroll hos patienter med typ 2-diabetes: alogliptin, en dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4)-hämmare och metformin, en medlem i biguanidklassen.

#### Alogliptin

Alogliptin är en kraftfull och mycket selektiv DPP-4-hämmare, mer än 10 000 ggr mer selektivt för DPP-4 än för andra besläktade enzymer, däribland DPP-8 och DPP-9. DPP-4 är det primära enzymet involverat i den snabba nedbrytning av inkretinhormoner, glukagonlik peptid-1 (GLP-1) och GIP (glukosberoende insulinotropisk polypeptid), vilka frisätts av tarmen och nivåerna ökar i samband med måltid. GLP-1 och GIP ökar insulinbiosyntesen och utsöndringen från bukspottkörtelns betaceller, medan GLP-1 också hämmar glukagonutsöndringen och glukosproduktionen i levern. Därför förbättrar alogliptin den glykemiska kontrollen genom en glukosberoende mekanism, där frisättningen av insulin ökar och glukogonnivåerna sänks när glukosnivåerna är höga.

#### Metformin

Metformin är en biguanid med antihyperglykemiska effekter som sänker både basala och postprandiella plasmaglukosvärden. Det stimulerar inte insulinutsöndringen och leder därför inte till hypoglykemi.

Metformin kan verka via tre mekanismer:

- genom att minska hepatisk glukosproduktion samt genom att hämma glukoneogenes och glykogenolys.
- i muskel, genom att i måttlig grad öka insulinkänsligheten, förbättra perifert glukosupptag och -användning.
- genom att fördröja glukosabsorption i tarmen.

Metformin stimulerar intracellulär glykogensyntes genom att verka på glykogensyntas. Det ökar också transportförmågan hos specifika typer av membranglukostransportörer (GLUT1 och GLUT4).

Hos människor har metformin gynnsamma effekter på lipidmetabolismen, oavsett dess glykemiska effekter. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade medellånga och långvariga kliniska studier. Metformin sänker total kolesterol, LDL-kolesterol och triglyceridnivåer.

## Klinisk effekt

Vid kliniska studier av effekten av Vipdomet undersöktes samadministrering av alogliptin och metformin som separata tabletter. Men resultat från bioekvivalensstudier har visat att Vipdomet filmdragerade tabletter är bioekvivalenta med motsvarande doser av alogliptin och metformin som administreras som separata tabletter.

Samadministrering av alogliptin och metformin har studerats som dubbelkombination hos patienter som inledningsvis behandlades med enbart metformin, samt som tilläggsbehandling till en tiazolidindion eller insulin.

Administrering av 25 mg alogliptin till patienter med typ 2-diabetes gav maximal hämning av DPP-4 inom 1 till 2 timmar och var större än 93 % efter både en enskild dos på 25 mg dos och efter 14 dagar med dosering en gång dagligen. Efter 14 dagars behandling var hämningen av DPP-4 fortfarande större än 81 % vid 24 timmar efter senaste dos. När genomsnitt av postprandiella (4 timmar) glukoskoncentrationer beräknades över frukost, lunch och middag ledde 14 dagars behandling med 25 mg alogliptin till en genomsnittlig placebokorrigerad minskning på 35,2 mg/dl (1,96 mmol/l) från baslinjen.

Både 25 mg alogliptin för sig och i kombination med 30 mg pioglitazon gav signifikanta minskningar av postprandiella glukos- och glukagonvärden samt signifikanta öknings av postprandiella nivåer av aktivt GLP-1 vid vecka 16 jämfört med placebo ( $p < 0,05$ ). Dessutom gav 25 mg alogliptin för sig och i kombination med 30 mg pioglitazon statistiskt signifikanta ( $p < 0,001$ ) minskningar av totala triglycerider vid vecka 16, mätt med postprandiella stegvisa  $AUC_{(0-8)}$ -förändring från baslinjen jämfört med placebo.

Totalt 7 151 patienter med typ 2-diabetes, däribland 4 202 patienter som behandlades med alogliptin och metformin, deltog i 7 dubbelblinda, kliniska fas 3-studier med placebokontroll eller aktiv kontroll som utfördes för att undersöka effekterna av alogliptin och metformin på glykemisk kontroll och säkerhet. I dessa studier inkluderades 696 patienter  $\geq 65$  år som behandlades med alogliptin och metformin.

Totalt sett förbättrades den glykemiska kontrollen med behandlingen med den rekommenderade totala dagliga dosen på 25 mg alogliptin i kombination med metformin. Detta fastställdes genom kliniskt relevanta och statistiskt signifikanta minskningar av glykosylerat hemoglobin (HbA1c) och fasteglukos i plasma jämfört med kontroll, från baslinjen till studiens slut. Minskningarna av HbA1c var liknande hos de olika undergrupperna (däribland njurfunktionsnedsättning, ålder, kön och kroppsmasseindex, medan skillnaderna mellan personer med olika etniskt ursprung (t.ex. vit eller icke kaukasier) var små. Kliniskt betydande minskningar av HbA1c jämfört med kontroll observerades också oavsett dosen av bakgrundsbehandlingen vid baslinjen. Högre HbA1c-värde vid baslinjen var förknippat med större minskningar av HbA1c. I allmänhet hade alogliptin inga effekter på kroppsvikt och blodfetter.

### Alogliptin som tilläggsbehandling till metformin

Tillägg av 25 mg alogliptin en gång dagligen till metforminhydroklorid (genomsnittlig dos = 1 847 mg) gav statistiskt signifikanta förbättringar av HbA1c och fasteglukos i plasma från baslinjen till vecka 26 jämfört med tillägg av placebo (tabell 2). Signifikant fler patienter som fick 25 mg alogliptin (44,4 %) uppnådde målvärdet för HbA1c ( $\leq 7,0$  %) jämfört med dem som fick placebo (18,3 %) vid vecka 26 ( $p = 0,001$ ).

Tillägg av 25 mg alogliptin en gång dagligen till metforminhydrokloridbehandling (medeldos = 1 835 mg) gav förbättringar av HbA1c från baslinjen till vecka 52 och vecka 104. Vid vecka 52 var HbA1c-sänkningen som uppnåddes med 25 mg alogliptin plus metformin (-0,76 %, tabell 6) jämförbar med den som uppnåddes med glipizid (medeldos = 5,2 mg) plus metforminhydrokloridbehandling (medeldos = 1 824 mg, -0,73 %). Vid vecka 104 var HbA1c-sänkningen som uppnåddes med 25 mg alogliptin plus metformin (-0,72 %, tabell 6) större än den som uppnåddes med glipizid plus metformin (-0,59 %). Medelförändringen i fasteglukos i plasma

från baslinjen till vecka 52 för 25 mg alogliptin och metformin var signifikant högre än för glipizid och metformin ( $p < 0,001$ ). Vid vecka 104 var den genomsnittliga förändringen från baslinjen för fasteglukos i plasma för 25 mg alogliptin och metformin  $-3,2$  mg/dl ( $-0,2$  mmol/l) jämfört med  $5,4$  mg/dl ( $0,3$  mmol/l) för glipizid och metformin. Fler patienter som fick 25 mg alogliptin och metformin ( $48,5$  %) uppnådde målvärdet för HbA1c  $\leq 7,0$  % jämfört med dem som fick glipizid och metformin ( $42,8$  %) ( $p = 0,004$ ).

Samadministrering av  $12,5$  mg alogliptin och  $1\ 000$  mg metforminhydroklorid två gånger dagligen gav statistiskt signifikanta förbättringar av HbA1c och fasteglukos i plasma från baslinjen till vecka 26 jämfört med antingen enbart  $12,5$  mg alogliptin två gånger dagligen eller enbart  $1\ 000$  mg metforminhydroklorid två gånger dagligen. Signifikant fler patienter som fick  $12,5$  mg alogliptin och  $1\ 000$  mg metforminhydroklorid två gånger dagligen ( $59,5$  %) uppnådde målvärdet för HbA1c ( $\leq 7,0$  %) jämfört med dem som fick enbart  $12,5$  mg alogliptin två gånger dagligen ( $20,2$  %,  $p < 0,001$ ) eller enbart  $1\ 000$  mg metforminhydroklorid två gånger dagligen ( $34,3$  %,  $p < 0,001$ ) vid vecka 26.

#### Alogliptin som tilläggsbehandling till metformin med en tiazolidindion

Tillägg av  $25$  mg alogliptin en gång dagligen till pioglitazon (genomsnittlig dos =  $35,0$  mg, med eller utan metformin eller en sulfonureid) gav statistiskt signifikanta förbättringar av HbA1c och fasteglukos i plasma från baslinjen till vecka 26 jämfört med tillägg av placebo (tabell 2). Kliniskt betydelsefulla minskningar av HbA1c jämfört med placebo observerades också med  $25$  mg alogliptin oavsett om patienterna samtidigt behandlades med metformin eller sulfonureid. Signifikant fler patienter som fick  $25$  mg alogliptin ( $49,2$  %) uppnådde målvärdet för HbA1c ( $\leq 7,0$  %) jämfört med dem som fick placebo ( $34,0$  %) vid vecka 26 ( $p = 0,004$ ).

Tillägg av  $25$  mg alogliptin en gång dagligen till  $30$  mg pioglitazon i kombination med metforminhydroklorid (medeldos =  $1\ 867,9$  mg) gav förbättringar av HbA1c från baslinjen till vecka 52, vilka var både likvärdiga och statistiskt överlägsna de med  $45$  mg pioglitazon i kombination med metforminhydroklorid (medeldos =  $1\ 847,6$  mg, tabell 3). De signifikanta minskningarna av HbA1c som observerades med  $25$  mg alogliptin plus  $30$  mg pioglitazon och metformin påvisades konsekvent under hela den  $52$  veckor långa behandlingsperioden jämfört med  $45$  mg pioglitazon och metformin ( $p < 0,001$  vid samtliga mätpunkter). Vidare var medelförändringen i FPG från baslinjen till vecka 52 för  $25$  mg alogliptin plus  $30$  mg pioglitazon och metformin signifikant högre än för  $45$  mg pioglitazon och metformin ( $p < 0,001$ ). Signifikant fler patienter som fick  $25$  mg alogliptin plus  $30$  mg pioglitazon och metformin ( $33,2$  %) uppnådde målvärdet för HbA1c ( $\leq 7,0$  %) jämfört med dem som fick  $45$  mg pioglitazon och metformin ( $21,3$  %) vid vecka 52 ( $p < 0,001$ ).

#### Alogliptin som tilläggsbehandling till metformin med insulin

Tillägg av  $25$  mg alogliptin en gång dagligen till insulin (genomsnittlig dos =  $56,5$  IE, med eller utan metformin) gav statistiskt signifikanta förbättringar av HbA1c och FPG från baslinjen till vecka 26 jämfört med tillägg av placebo (tabell 5). Kliniskt betydelsefulla minskningar av HbA1c jämfört med placebo observerades också med  $25$  mg alogliptin oavsett om patienterna samtidigt behandlades med metformin. Fler patienter som fick  $25$  mg alogliptin ( $7,8$  %) uppnådde målvärdet för HbA1c ( $\leq 7,0$  %) jämfört med dem som fick placebo ( $0,8$  %) vid vecka 26.

<b>Tabell 2: Förändring av HbA1c (%) med alogliptin 25 mg från baslinjen till vecka 26 i studier med placebokontroll (FAS, LOCF)</b>			
<b>Studie</b>	<b>Medelvärde för HbA1c vid baslinjen (%) (SD)</b>	<b>Medelförändring av HbA1c från baslinjen (%)<sup>†</sup> (SE)</b>	<b>Placebokorrigerad förändring av HbA1c från baslinjen (%)<sup>†</sup> (2-sidigt 95 % KI)</b>
<i>Studier med tilläggs-kombinationsbehandling och placebokontroll</i>			
Alogliptin 25 mg en gång dagligen med metformin (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
Alogliptin 25 mg en gång dagligen med en sulfonureid (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Alogliptin 25 mg en gång dagligen med en tiazolidindion ± metformin eller en sulfonureid (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
Alogliptin 25 mg en gång dagligen med insulin ± metformin (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = full analysis set LOCF = last observation carried forward <sup>†</sup> Minsta kvadrat-metoden justerad för tidigare antihyperglykemisk behandling samt utgångsvärde för HbA1c * p < 0,001 jämfört med placebo eller placebo + kombinationsbehandling			

<b>Tabell 3: Förändring av HbA1c (%) från baslinjen med alogliptin 25 mg i studier med aktiv kontroll (PPS, LOCF)</b>			
<b>Studie</b>	<b>Medelvärde vid baslinjen för HbA1c (%) (SD)</b>	<b>Medelförändring av HbA1c från baslinjen (%)<sup>†</sup> (SE)</b>	<b>Behandlings-korrigerad förändring av HbA1c från baslinjen (%)<sup>†</sup> (1-sidigt KI)</b>
<i>Studier med tilläggs-kombinationsbehandling</i>			
Alogliptin 25 mg en gång dagligen med metformin jämfört med en sulfonureid + metformin			
Förändring vid vecka 52 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-oändlighet, 0,059)
Förändring vid vecka 104 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-oändlighet, -0,006)
Alogliptin 25 mg en gång dagligen med en tiazolidindion och metformin jämfört med titrering med en tiazolidindion och metformin			
Förändring vid vecka 26 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-oändlighet, -0,35)
Förändring vid vecka 52 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-oändlighet, -0,28)
PPS = per protocol set LOCF= last observation carried forward *Non inferiority och superiority har visats statistiskt <sup>†</sup> Minsta kvadrat-metoden justerad för tidigare antihyperglykemisk behandling samt utgångsvärde för HbA1c			

#### Äldre (≥ 65 år)

Effekten och säkerheten av de rekommenderade doserna av alogliptin och metformin i en delgrupp av patienterna ≥ 65 år med typ 2-diabetes utvärderades och befanns överensstämma med profilen för patienter < 65 år.

#### Klinisk säkerhet

##### Kardiovaskulär säkerhet

I en poolad analys av data från 13 studier var den totala förekomsten av kardiovaskulärt dödsfall, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke jämförbar hos patienter som behandlades med 25 mg alogliptin, aktiv kontroll och placebo.

Dessutom genomfördes en prospektiv, randomiserad säkerhetsstudie av kardiovaskulärt utfall med 5 380 patienter med hög underliggande kardiovaskulär risk för att undersöka effekten av alogliptin jämfört med placebo (som tillägg till standardbehandling) på allvarliga kardiovaskulära händelser, inklusive tid till första förekomst av någon händelse inom gruppen kardiovaskulärt dödsfall, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke hos patienter med en nyligen inträffad (15–90 dagar) akut



koronarhändelse. Vid baslinjen var patienternas genomsnittliga ålder 61 år, diabetessjukdomens genomsnittliga varaktighet var 9,2 år och genomsnittligt HbA1c var 8,0 %.

Studien visade att alogliptin inte ökade risken för en allvarlig kardiovaskulär händelse jämfört med placebo [Hazard Ratio: 0,96; enkelsidigt 99 % konfidensintervall: 0–1,16]. I alogliptingruppen upplevde 11,3 % av patienterna en allvarlig kardiovaskulär händelse jämfört med 11,8 % av patienterna i placebogruppen.

<b>Tabell 4. Allvarliga kardiovaskulära händelser som rapporterats i en studie av kardiovaskulärt utfall</b>		
	<b>Antal patienter (%)</b>	
	<b>Alogliptin 25 mg</b>	<b>Placebo</b>
	N = 2 701	N = 2 679
<b>Primärt sammansatt resultatmått [första förekomst av kardiovaskulärt dödsfall, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke]</b>	<b>305 (11,3)</b>	<b>316 (11,8)</b>
Kardiovaskulärt dödsfall*	89 (3,3)	111 (4,1)
Cardiovascular Death*		
Icke-fatal hjärtinfarkt	187 (6,9)	173 (6,5)
Nonfatal Myocardial Infarction		
Icke-fatal stroke	29 (1,1)	32 (1,2)
Nonfatal Stroke		
*Totalt dog 153 patienter (5,7 %) i alogliptingruppen och 173 patienter (6,5 %) i placebogruppen (alla dödsorsaker).		

Totalt 703 patienter upplevde en händelse inom det sekundära sammansatta resultatmättet för allvarliga kardiovaskulära händelser (första förekomst av kardiovaskulärt dödsfall, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke och akut revaskularisering på grund av instabil angina). I alogliptingruppen upplevde 12,7 % (344 patienter) en händelse inom sekundära sammansatta resultatmättet för allvarliga kardiovaskulära händelser jämfört med 13,4 % (359 patienter) i placebogruppen [Hazard Ratio = 0,95; enkelsidigt 99 % konfidensintervall: 0–1,14].

#### Hypoglykemi

I en analys av poolad data från dessa 12 studier var den totala incidensen av hypoglykemiepisoder lägre hos patienter som behandlades med 25 mg alogliptin än hos patienter som behandlades med 12,5 mg alogliptin, aktiv kontroll eller placebo (3,6 %, 4,6 %, 12,9 % respektive 6,2 %). Majoriteten av dessa episoder var lindriga till måttliga. Den totala incidensen av allvarliga hypoglykemiepisoder var jämförbar för patienter som behandlades med 25 mg alogliptin eller 12,5 mg alogliptin och lägre än för patienter som behandlades med aktiv kontroll eller placebo (0,1 %, 0,1 %, 0,4 % respektive 0,4 %). I den prospektiva, randomiserade, kontrollerade studien av kardiovaskulärt utfall var hypoglykemiska episoder som rapporterades av prövaren ungefär desamma hos patienter som fick placebo (6,5 %) och hos patienter som fick alogliptin (6,7 %) som tillägg till standardbehandling.

I en klinisk prövning med alogliptin som monoterapi var incidensen av hypoglykemi ungefär densamma som den för placebo, och lägre än med placebo i en annan prövning som tilläggsbehandling till en sulfonureid.

Högre frekvens av hypoglykemi observerades vid trippelbehandling med tiazolidindion och metformin och i kombination med insulin, vilket även observerats med andra DPP-4-hämmare.

Patienter ( $\geq 65$  år) med typ 2-diabetes betraktas som känsligare för hypoglykemiepisoder jämfört med andra patienter  $< 65$  år. I en analys av poolad data från dessa 12 studier var den totala incidensen av hypoglykemiepisoder ungefär densamma hos patienter  $\geq 65$  år som behandlades med 25 mg alogliptin (3,8 %) och patienter  $< 65$  år (3,6 %).

### Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Vipdomet för alla grupper av den pediatrika populationen för typ 2-diabetes (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Resultaten från bioekvivalensstudier med friska försökspersoner har visat att Vipdomet filmdragerade tabletter är bioekvivalenta med motsvarande doser av alogliptin och metformin som administreras som separata tabletter.

Samadministrering av 100 mg alogliptin en gång dagligen och 1 000 mg metforminhydroklorid två gånger dagligen till friska försökspersoner i 6 dagar hade inte någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för alogliptin eller metformin.

Administrering av Vipdomet tillsammans med mat ledde inte till någon förändring i den totala alogliptin- eller metforminexpositionen (AUC). De genomsnittliga högsta plasmakoncentrationerna av alogliptin och metformin minskade emellertid med 13 % respektive 28 % när Vipdomet administrerades med mat. Tiden till den högsta plasmakoncentrationen ( $T_{\max}$ ) förändrades inte för alogliptin, men den var fördröjd med 1,5 timmar för metformin. Dessa förändringar är troligen inte kliniskt signifikanta (se nedan).

Vipdomet ska tas två gånger dagligen på grund av farmakokinetiken för metforminkomponenten. Det ska dessutom tas i samband med en måltid för att hålla nere de gastrointestinala biverkningar som förknippas med metformin (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiken för Vipdomet hos barn och ungdomar i åldern  $< 18$  år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 4.2).

Följande avsnitt beskriver de farmakokinetiska egenskaperna hos de enskilda komponenterna i Vipdomet (alogliptin/metformin) så som de rapporterats i respektive produktresumé.

### Alogliptin

Farmakokinetiken för alogliptin har visats vara ungefär densamma hos friska individer och patienter med typ 2-diabetes.

### Absorption

Den absoluta biotillgängligheten för alogliptin är ungefär 100 %.

Administrering med en fettrik måltid gav inte någon förändring av total- eller maxexpositionen för alogliptin. Alogliptin kan därför administreras med eller utan mat.

Efter administrering av enskilda perorala doser på upp till 800 mg till friska försökspersoner absorberades alogliptin snabbt. De högsta plasmakoncentrationerna uppnåddes 1 till 2 timmar (median  $T_{\max}$ ) efter dosering.

Efter upprepad dosering sågs inte någon kliniskt relevant ackumulering hos vare sig friska försökspersoner eller patienter med typ 2-diabetes.

Total- och maxexposition för alogliptin ökade proportionellt för en serie av enskilda doser från 6,25 mg till 100 mg alogliptin (vilket täcker det terapeutiska dosintervallet). Koefficienten för variation mellan individer för alogliptin-AUC var liten (17 %).

#### Distribution

Efter en enskild intravenös dos på 12,5 mg alogliptin till friska försökspersoner var distributionsvolymen under slutfasen 417 l, vilket tyder på att den aktiva substansen är väl fördelad i vävnaderna.

20–30 % alogliptin är bundet till plasmaproteiner.

#### Metabolism

Alogliptin metaboliseras inte i någon större omfattning och 60–70 % av dosen utsöndras som oförändrad aktiv substans i urin.

Två mindre metaboliter detekterades efter administrering av en oral dos av [<sup>14</sup>C]-alogliptin, N-demetylerat alogliptin, MI (< 1 % av ursprungsföreningen) och N-acetylerat alogliptin, MII (< 6 % av ursprungsföreningen). MI är en aktiv metabolit och är en mycket selektiv DPP-4-hämmare som liknar alogliptin. MII hämmar varken DPP-4 eller några andra DPP-relaterade enzymer. *In vitro*-data tyder på att CYP2D6 och CYP3A4 är involverade i den begränsade metabolismen av alogliptin.

*In vitro*-studier tyder på att alogliptin inte inducerar CYP1A2, CYP2B6 och CYP2C9 och inte hämmar CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 vid de koncentrationer som uppnås med den rekommenderade dosen på 25 mg alogliptin. *In vitro*-studier har visat att alogliptin är en mild inducerare av CYP3A4 men alogliptin har inte visats inducera CYP3A4 *in vivo*.

*In vitro*-studier har visat att alogliptin inte hämmar följande renala transportörer; OAT1, OAT3 och OCT2.

Alogliptin föreligger främst som (R)-enantiomeren (> 99 %) och genomgår liten eller ingen kiral omvandling *in vivo* till (S)-enantiomeren. (S)-enantiomeren kan inte detekteras vid terapeutiska doser.

#### Eliminering

Alogliptin eliminerades med en genomsnittlig halveringstid ( $T_{1/2}$ ) på ungefär 21 timmar.

Efter administrering av en oral dos [<sup>14</sup>C]-alogliptin eliminerades 76 % av den totala radioaktiviteten i urinen medan 13 % återfanns i feces.

Genomsnittlig clearance av alogliptin via njuren (170 ml/min) var högre än den genomsnittliga beräknade glomerulära filtrationshastigheten (ca 120 ml/min), vilket tyder på viss aktiv utsöndring via njuren.

#### Tidsberoende

Totalexpositionen ( $AUC_{(0-inf)}$ ) för alogliptin efter administrering av en enskild dos var ungefär densamma som expositionen under ett dosintervall ( $AUC_{(0-24)}$ ) efter 6 dagar med dosering en gång dagligen. Detta tyder på att kinetiken för alogliptin efter upprepad dosering inte är tidsberoende.

#### Särskilda populationer

##### Nedsatt njurfunktion

En enskild dos på 50 mg alogliptin administrerades till 4 patientgrupper med varierande grad av nedsatt njurfunktion (CrCl fastställt med Cockcroft-Gault-formeln): lindrigt (CrCl = > 50 till ≤ 80 ml/min), måttligt (CrCl = ≥ 30 till ≤ 50 ml/min), kraftigt (CrCl = < 30 ml/min) och terminal njursjukdom på hemodialys.

En ungefär 1,7-faldig ökning av AUC för alogliptin observerades hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion. Men eftersom fördelningen av AUC-värdena för alogliptin hos dessa patienter var inom

samma storleksordning som hos kontrollpersoner, behövs ingen dosjustering av alogliptin för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion, eller terminal njursjukdom på hemodialys, observerade en ökning av systemisk exposition för alogliptin på 2 respektive 4 gånger. (Patienter med terminal njursjukdom fick genomgå hemodialys omedelbart efter alogliptindosering. Baserat på genomsnittliga dialysatkoncentrationer, hade ungefär 7 % av den aktiva substansen avlägsnats efter 3 timmars dialys.) För att upprätthålla en systemisk exposition för alogliptin som liknar den som observeras hos patienter med normal njurfunktion ska lägre doser av alogliptin administreras till patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom som kräver dialys (se ovan och avsnitt 4.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Totalexpositionen för alogliptin var ungefär 10 % lägre och toppexpositionen ungefär 8 % lägre hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med kontrollpersoner. Dessa minskningar betraktades inte som kliniskt relevanta. Det är därför inte nödvändigt med dosjusteringar av alogliptin för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng 5 till 9). Alogliptin har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng > 9).

#### *Ålder, kön, etnicitet, kroppsvikt*

Ålder (65–81 år), kön, etnicitet (vit, svart, asiatisk) samt kroppsvikt hade inte någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för alogliptin. Dosjusteringar är inte nödvändiga (se avsnitt 4.2).

#### *Pediatrisk population*

Farmakokinetiken för alogliptin hos barn och ungdomar i åldern < 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 4.2 och ovan).

### Metformin

#### Absorption

Efter en oral dos metformin nås den maximala plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ ) efter ungefär 2,5 timmar ( $T_{max}$ ). Absolut biotillgänglighet för en 500 mg eller 850 mg metforminhydrokloridtablett är ungefär 50–60 % hos friska försökspersoner. Efter en oral dos var den ej absorberade fraktionen som återfanns i faeces 20–30 %.

Efter oral administrering är metforminabsorptionen mättningsbar och ofullständig. Det antas att metformins absorptionsfarmakokinetik är icke-linjär.

Vid rekommenderade metformindoser och -dosschema, nås metformins jämviktskoncentrationer i plasma inom 24 till 48 timmar och är i allmänhet mindre än 1 mikrogram/ml. I kontrollerade kliniska studier överskred metformins maximala plasmanivåer ( $C_{max}$ ) inte 4 mg/ml även vid de högsta doserna.

Metformins absorption fördröjs och minskar något av mat. Efter oral administrering av en tablett på 850 mg metforminhydroklorid var de högsta koncentrationerna i plasma 40 % lägre, AUC 25 % lägre och tiden till den högsta koncentrationen ( $T_{max}$ ) fördröjd med 35 minuter. Det är inte känt om dessa fynd är kliniskt relevanta.

#### Distribution

Proteinbindningsgraden är försumbar. Metformin tränger in i erythrocyter. Högsta koncentrationen i blod är lägre än i plasma och uppnås efter ungefär lika lång tid. De röda blodcellerna utgör sannolikt en sekundär fördelningsvolym. Den genomsnittliga fördelningsvolymen ( $V_d$ ) låg mellan 63 och 276 l.

#### Metabolism

Metformin utsöndras i oförändrad form i urinen. Man har inte funnit några metaboliter hos människa.

### Eliminering

Renal clearance av metformin är > 400 ml/min, vilket tyder på att metformin elimineras genom glomerulär filtration och tubuliutsöndring. Efter en oral dos är den synbara terminala halveringstiden ungefär 6,5 timmar.

När njurfunktionen är nedsatt minskar renal clearance proportionerligt till kreatininclearance och halveringstiden för eliminering är därför fördröjd, vilket leder till ökade metforminnivåer i plasma.

### Vipdomet

#### Särskilda populationer

##### *Nedsatt njurfunktion*

På grund av metforminkomponenten ska Vipdomet inte ges till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom som kräver dialys (se avsnitt 4.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Vipdomet ska inte användas av patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Samtidig behandling med alogliptin och metformin gav inte upphov till några nya toxiciteter och inga effekter observerades på någon av föreningarnas toxikokinetik.

Hos råttor förekom inga behandlingsrelaterade fostermissbildningar efter samtidig administrering vid exponeringsmarginaler som var ungefär 28 till 29 gånger för alogliptin och 2 till 2,5 gånger för metformin vid den maximala rekommenderade dosen för människa på 25 mg/dag respektive 2 000 mg/dag. Kombinationen visades ha teratogen potential hos ett litet antal foster (mikroftalmi, liten utbuktning på ögonen och gomspalt) vid högre doser metformin (exponeringsmarginaler ungefär 20 gånger och 5 till 6 gånger maximala rekommenderade dosen för människa för alogliptin respektive metformin).

Följande data har framkommit från studier där alogliptin eller metformin har använts separat.

### Alogliptin

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och toxikologi visade inte några särskilda risker för människa.

NOAEL (no-observed adverse effect level) vid studier avseende allmäntoxicitet hos råttor och hundar (26 respektive 39 veckor) visade expositionsmarginaler som var ungefär 147 respektive 227 gånger expositionen hos människor vid den rekommenderade totala dagliga dosen på 25 mg alogliptin.

Alogliptin var inte gentoxiskt i en standarduppsättning av gentoxicitetsstudier *in vitro* och *in vivo*.

Alogliptin var inte karcinogent i 2 år långa djurstudier med råttor och möss. Vid den lägsta dosen (27 gånger expositionen hos människa), sågs en liten till lindrig enkel övergående cellhyperplasi i urinblåsan hos hanråttor, utan fastställande av en tydlig NOEL (no observed effect level).

Det observerades inga biverkningar av alogliptin på fertilitet, reproduktionsförmåga eller tidig embryoutveckling hos råttor vid doser som gav en systemisk exposition mycket högre än expositionen hos människor vid rekommenderad dos. Även om fertiliteten inte påverkades, observerades en liten, statistisk ökning av antalet onormala spermier hos hanarna vid en exposition som var mycket högre än expositionen hos människor vid den rekommenderade dosen.

Alogliptin passerar placenta hos råttor.

Alogliptin var inte teratogent hos råttor eller kaniner vid en systemisk NOAEL-exponering som var mycket högre än expositionen hos människor vid den rekommenderade dosen. Högre doser av alogliptin var inte teratogent, men ledde till toxicitet hos modern och var förknippade med fördröjd och/eller avsaknad av benbildning och lägre kroppsvikt hos fostren.

I en studie som undersökte pre- och postnatal utveckling hos råttor hade expositionen som var mycket högre än expositionen hos människor vid den rekommenderade dosen inte någon skadlig effekt på embryots utveckling eller avkommans tillväxt och utveckling. Högre doser av alogliptin gav lägre kroppsvikt hos avkomman och vissa utvecklingseffekter, vilka betraktades som sekundära till låg kroppsvikt.

Studier med diande råttor visade att alogliptin överförs i mjölken.

Inga alogliptin-relaterade effekter observerades hos juvenila råttor efter upprepad dosering under 4 och 8 veckor.

### Metformin

Gängse prekliniska studier med metformin avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionstoxikologi visade inte några särskilda risker för människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Mannitol  
Mikrokristallin cellulosa  
Povidon K30  
Kros повідon typ A  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering

Hypromellos  
Talk  
Titandioxid (E 171)  
Gul järnoxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister polyklortrifluoetylen (PCTFE)/polyvinylklorid (PVC): tryckförpackning med baksida av aluminiumfolie. Förpackningsstorlekar med 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 eller multipelförpackningar med 196 (2 förpackningar på 98) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/843/001-026

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 19 september 2013

Datum för den senaste förnyelsen: 24 maj 2018

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**



## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Takeda Ireland Ltd.  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co Wicklow  
Irland

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG (MED BLUEBOX) (EXKLUSIVE MULTIPLEFÖRPACKNINGAR)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

alogliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 12,5 mg alogliptin (som bensoat) och 850 mg metforminhydroklorid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****INNERKARTONG (UTAN BLUEBOX) ENDAST MULTIFÖRPACKNINGAR (2 x 98 TABLETTER)****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

alogliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 12,5 mg alogliptin (som bensoat) och 850 mg metforminhydroklorid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

98 filmdragerade tabletter

Del av en multipelförpackning, får inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/843/025 2 x 98 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERETIKETT (MED BLUEBOX) ENDAST MULTIPELFÖRPACKNINGAR (2 x 98 TABLETTER)**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

alogliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 12,5 mg alogliptin (som bensoat) och 850 mg metforminhydroklorid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multipelförpackning: 196 (två förpackningar på 98) filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/843/025 196 (2 x 98) filmdragerade tabletter (multipelförpackning)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg tablett

alogliptin/metforminhydroklorid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Takeda

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG (MED BLUEBOX) (EXKLUSIVE MULTIPLEFÖRPACKNINGAR)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

alogliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 12,5 mg alogliptin (som bensoat) och 1 000 mg metforminhydroklorid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****INNERKARTONG (UTAN BLUEBOX) ENDAST MULTIFÖRPACKNINGAR (2 x 98 TABLETTER)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

alogliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 12,5 mg alogliptin (som bensoat) och 1 000 mg metforminhydroklorid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

98 filmdragerade tabletter

Del av en multipelförpackning, får inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/843/026 2 x 98 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERETIKETT (MED BLUEBOX) ENDAST MULTIPELFÖRPACKNINGAR (2 x 98 TABLETTER)**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

alogliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 12,5 mg alogliptin (som bensoat) och 1 000 mg metforminhydroklorid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multipelförpackning: 196 (två förpackningar på 98) filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/843/026 196 (2 x 98) filmdragerade tabletter (multipelförpackning)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg tabletter

alogliptin/metforminhydroklorid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Takeda

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter alogliptin/metforminhydroklorid**

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Vipdomet är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Vipdomet
3. Hur du tar Vipdomet
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Vipdomet ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Vipdomet är och vad det används för**

##### **Vad Vipdomet är**

Vipdomet innehåller två olika läkemedel i en tablett. De två substanserna är alogliptin och metformin.

- alogliptin tillhör en grupp läkemedel som kallas DPP-4-hämmare (dipeptidylpeptidas-4-hämmare). Alogliptin fungerar genom att öka halterna av insulin i kroppen efter en måltid och minska mängden socker i kroppen.
- metformin tillhör en grupp läkemedel som kallas biguanider som också hjälper till att sänka blodsockret genom att sänka mängden socker som tillverkas i levern och hjälper insulin att fungera bättre.

Båda dessa läkemedel tillhör en grupp som kallas perorala antidiabetika (läkemedel mot diabetes som tas via munnen).

##### **Vad Vipdomet används för**

Vipdomet används för att sänka blodsockerhalten hos vuxna med typ 2-diabetes. Typ 2-diabetes kallas också för icke-insulinberoende diabetes

Vipdomet används när blodsockret inte kan kontrolleras tillräckligt med kost, motion och andra diabetesläkemedel, till exempel enbart metformin, enbart insulin, eller metformin och pioglitazon tillsammans.

Om du redan tar både alogliptin och metformin som separata tabletter, kan Vipdomet ersätta dem i en tablett.

Det är viktigt att du fortsätter att följa kost- och motionsråden som du fått av din sköterska eller läkare.

## 2. Vad du behöver veta innan du tar Vipdomet

### Ta inte Vipdomet

- om du är allergisk mot alogliptin, metformin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du haft en allvarlig allergisk reaktion mot något liknande läkemedel som du tar för att kontrollera ditt blodsocker. Symtom vid allvarlig allergisk reaktion kan vara, utslag, röda upphöjda fläckar på huden (nässelfeber), svullnad av ansikte, läppar, tunga och hals som kan orsaka svårigheter att andas och svälja. Ytterligare symtom kan vara allmän klåda och värmekänsla som påverkar särskilt hårbotten, mun, hals, handflator och fotsulor (Stevens-Johnsons syndrom).
- om du har kraftigt nedsatt njurfunktion.
- om du har okontrollerad diabetes med exempelvis svår hyperglykemi (högt blodsocker), illamående, kräkningar, diarré, snabb viktnedgång, laktatacidos (se "Risk för laktatacidos" nedan) eller ketoacidosis. Ketoacidosis är ett tillstånd där ämnen som kallas ketonroppar ansamlas i blodet, vilket kan leda till diabetisk prekoma. Symtomen är bland annat magont, snabb och djup andning, sömnlighet eller att din andedräkt får en annorlunda, fruktig lukt.
- om du har en svår infektion eller är kraftigt uttorkad (har förlorat mycket vatten från kroppen).
- om du nyligen har haft en hjärtinfarkt eller har svåra cirkulationsproblem, däribland chock.
- har allvarliga andningssvårigheter.
- om du har någon leversjukdom.
- om du dricker stora mängder alkohol (antingen varje dag eller stora mängder då och då).

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Vipdomet.

- om du har typ 1-diabetes (din kropp producerar inte insulin).
- om du tar Vipdomet med insulin eller tiazolidindion. Din läkare kan vilja sänka dosen insulin eller tiazolidindion när du tar det tillsammans med Vipdomet för att undvika att blodsockret blir för lågt (hypoglykemi).
- om du använder något annat diabetesläkemedel som är en så kallad sulfonureid ska du inte börja ta Vipdomet.
- om du har eller har haft en bukspottskörtelsjukdom.
- om du får symtom som tyder på leverskada under behandlingen med Vipdomet.

Kontakta läkare om du får blåsor på huden, eftersom det kan vara ett tecken på en sjukdom som kallas bullös pemfigoid. Läkaren kan uppmana dig att sluta ta alogliptin.

### Risk för laktatacidos

Vipdomet kan orsaka den mycket sällsynta, men mycket allvarliga, biverkningen laktatacidos, i synnerhet om dina njurar inte fungerar som de ska. Risken för att utveckla laktatacidos är också förhöjd vid okontrollerad diabetes, svåra infektioner, långvarig fasta eller alkoholintag, uttorkning (se mer information nedan), leverproblem och tillstånd där en del av kroppen har minskad syretillförsel (bland annat akut svår hjärtsjukdom). Om något av ovanstående gäller dig ska du tala med läkare för närmare anvisningar.

**Sluta ta Vipdomet under en kortare tid om du har ett tillstånd som kan vara förknippat med uttorkning**, så som kraftiga kräkningar, diarré, feber, exponering för värme eller om du dricker mindre vätska än normalt. Tala med läkare för närmare anvisningar.

**Sluta ta Vipdomet och kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus om du får något av symtomen på laktatacidos** eftersom tillståndet kan leda till koma.

Laktatacidos är ett akut medicinskt tillstånd som måste behandlas på sjukhus. Om laktatacidos misstänks, uppsök läkar- eller sjukhusvård.

Symtomen på laktatacidos är bland annat:

- kräkningar
- buksmärta (magont)
- muskelkramper

- en allmän känsla av att inte må bra och uttalad trötthet
- svårt att andas
- sänkt kroppstemperatur och puls.

Om du ska genomgå en större operation måste du sluta ta Vipdomet under operationen och en viss tid efter den. Läkaren avgör när du måste sluta ta Vipdomet och när du ska börja ta det igen.

Under behandling med Vipdomet kommer läkaren att kontrollera din njurfunktion minst en gång om året eller oftare om du är äldre och/eller om din njurfunktion försämras.

### **Barn och ungdomar**

Vipdomet rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 år eftersom det saknas data från dessa patienter.

### **Andra läkemedel och Vipdomet**

Om du behöver få en injektion i blodet med kontrastmedel som innehåller jod, till exempel i samband med röntgen eller datortomografi, måste du sluta ta Vipdomet före eller vid tidpunkten för injektionen. Läkaren avgör när du måste sluta ta Vipdomet och när du ska börja ta det igen.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Du kan behöva göra fler blodsocker- och njurfunktionstester, eller så kan läkaren behöva justera dosen av Vipdomet. Det är särskilt viktigt att du nämner följande:

- hydrokortison och prednisolon (kortikosteroider) som används för att behandla sjukdomar med inslag av inflammation, såsom astma och artrit
- cimetidin som används för att behandla magproblem
- bronkvidgande medel (beta-2-agonister) som används för att behandla astma
- läkemedel som ökar urinproduktionen (diuretika)
- läkemedel som används för att behandla smärta och inflammation (NSAID-läkemedel och COX 2-hämmare, så som ibuprofen och celecoxib)
- vissa läkemedel för behandling av högt blodtryck (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister)
- läkemedel som innehåller alkohol.

### **Vipdomet med alkohol**

Undvik högt alkoholintag medan du tar Vipdomet eftersom alkohol kan öka risken för laktatacidos (se avsnittet "Varningar och försiktighet").

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Använd inte Vipdomet om du är gravid.

Vipdomet rekommenderas inte under amning, eftersom metformin överförs till bröstmjölke.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Vipdomet har ingen känd påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om man tar Vipdomet tillsammans med andra läkemedel som kallas pioglitazon eller insulin kan detta orsaka för låga blodsockerhalter (hypoglykemi), som kan påverka din förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

## **3. Hur du tar Vipdomet**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Läkaren kommer att berätta exakt hur mycket Vipdomet du ska ta. Mängden Vipdomet kommer att variera beroende på ditt tillstånd och de doser du för närvarande tar av enbart metformin, metformin i kombination med pioglitazon, insulin och/eller separata tablettor med alogliptin och metformin.

Rekommenderad dos är en tablett två gånger dagligen. Om du har nedsatt njurfunktion kan läkaren eventuellt skriva ut en lägre dos, som kan behöva ges som separata tabletter alogliptin och metformin.

Svälj tabletterna hela med vatten. Ta detta läkemedel i samband med en måltid för att minska risken för orolig mage.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Vipdomet**

Om du fått i dig för stor mängd läkemedel, eller om t.ex. ett barn fått i sig av läkemedlet, ska du omedelbart kontakta eller uppsöka närmaste akutmottagning. Ta med denna information och några tabletter så att läkaren vet exakt vad du har tagit.

#### **Om du har glömt att ta Vipdomet**

Om du har glömt att ta en dos, ta den så snart du upptäcker att du glömt en dos. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

#### **Om du slutar att ta Vipdomet**

Sluta inte att ta Vipdomet utan att rådgöra med läkare. Blodsockervärdena kan stiga när du slutar att ta Vipdomet.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**SLUTA ta Vipdomet och kontakta läkare eller närmaste sjukhus omedelbart** om du får något av symtomen på följande **allvarliga biverkningar**:

**Mycket sällsynta** (drabbar upp till 1 på 10 000 användare)

- **Laktacidosis** (ansamling av mjölksyra i blodet) är en mycket allvarlig biverkning som kan leda till koma. Läs om symtomen i avsnittet ”Varningar och försiktighet”.

**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- **Allergisk reaktion.** Symtomen kan vara: utslag, nässelutslag, svälj- eller andningsproblem, svullnad i läppar, ansiktet, svalget eller tungan, svaghetskänsla.
- **Allvarlig allergisk:** hudskador eller fläckar på huden som kan övergå till sår som omges av bleka eller röda ringar, blåsor och/eller att huden flagnar, möjligen med symtom som klåda, feber, allmän sjukdomskänsla, leder som värker, problem med synen, värmekänsla, smärtsamma eller kliade ögon och munsår (Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme).
- **Kraftig och ihållande smärta** i magen som kanske strålar ut i ryggen även illamående och kräkningar, eftersom det kan vara ett tecken på inflammation i bukspottkörteln (pankreatit).

Du ska också **diskutera med läkare** om du drabbas av följande biverkningar:

**Mycket vanliga** (drabbar mer än 1 av 10 användare):

- ont i magen
- diarré
- aptitförlust
- illamående
- kräkningar.

**Vanliga** (kan drabba upp till 1 av 10 användare):

- **Symtom på lågt blodsocker** (hypoglykemi) kan förekomma när Vipdomet tas tillsammans med insulin eller en sulfonureid (t.ex. glipizid, tolbutamid, glibenklamid).



- **Symtom kan vara:** diarréer, svettningar, ångest, dimsyn, stickningar i läpparna, blekhet, humörförändringar eller förvirring. Blodsockret kan sjunka under normala värden, men kan fås att stiga igen genom att du äter lite socker. Det rekommenderas att du bär med dig några sockerbitar, karameller, kex eller sockerinnehållande fruktjuice.
- förkylningssymtom, såsom ont i halsen, nästäppa, trötthetskänsla, feber, frossbrytningar, torrhosta
- utslag
- hudklåda med eller utan nässelutslag
- huvudvärk
- matsmältningsproblem, halsbränna
- kräkningar och/eller diarré
- metallsmak
- minskade eller låga vitamin B<sub>12</sub>-nivåer i blodet (symtom kan vara extrem trötthet (fatigue), öm och röd tunga (glossit), stickningar (parestesi) eller blek eller guldfärgad hud). Din läkare kan ordinera vissa tester för att undersöka orsaken till dina symtom eftersom den kan bero på diabetes eller andra icke-relaterade hälsoproblem.

#### Mycket sällsynta:

- leverproblem (hepatit) eller avvikande leverfunktionsvärden
- erytem (hudrodnad).

#### Ingen känd frekvens:

- problem med levern såsom illamående, kräkningar, ont i magen, ovanlig eller oförklarlig trötthetskänsla, minskad aptit, mörkfärgad urin eller guldfärgad hud eller ögonvitor.
- inflammation i njurarnas bindväv (interstitiell nefrit)
- blåsor på huden (bullös pemfigoid).

#### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Vipdomet ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartong och blister efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### Innehållsdeklaration

- De **aktiva substanserna** är alogliptin och metforminhydroklorid.  
Varje 12,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter innehåller alogliptinbensoat motsvarande 12,5 mg alogliptin och 850 mg metforminhydroklorid.  
Varje 12,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter innehåller alogliptinbensoat motsvarande 12,5 mg alogliptin och 1 000 mg metforminhydroklorid.
- **Övriga innehållsämnen** är manitol, mikrokristallin cellulosa, povidon K30, kros-povidon typ A, magnesiumstearat, hypromellos, talk, titandioxid (E 171) och gul järnoxid (E 172).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

- Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är en ljusgul, avlång (ungefär 21,0 mm lång och 10,1 mm bred), bikonvex, filmdragerad tablett märkt med ”12.5/850” på ena sidan och med ”322M” på andra sidan.
- Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är en ljusgul, avlång (ungefär 22,3 mm lång och 10,7 mm bred), bikonvex, filmdragerad tablett märkt med ”12.5/1,000” på ena sidan och med ”322M” på andra sidan.

Vipdomet finns i blisterförpackningar om 10, 14, 20,28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 tabletter och multipelförpackningar med 2 förpackningar som vardera innehåller 98 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

### **Tillverkare**

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co. Wicklow  
Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.