

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vipdomet 12,5 mg/850 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Für die verschiedenen Dosierungsschemata ist Vipdomet in den Stärken 12,5 mg/850 mg und 12,5 mg/1000 mg Filmtabletten erhältlich.

Erwachsene (≥ 18 Jahre)

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

Für Patienten, deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist, beträgt die empfohlene Dosis eine Tablette mit 12,5 mg/850 mg oder 12,5 mg/1000 mg zweimal täglich, entsprechend 25 mg Alogliptin plus 1700 mg oder 2000 mg Metforminhydrochlorid täglich, abhängig von der bereits eingenommenen Metforminhydrochlorid-Dosis.

Patienten, deren Blutzucker trotz einer Zweifachtherapie mit Pioglitazon und maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist: Die Dosis an Pioglitazon soll beibehalten und Vipdomet begleitend zur bereits genommenen Dosis gegeben werden; Alogliptin soll mit 12,5 mg zweimal täglich (Tagesgesamtdosis von 25 mg) und Metforminhydrochlorid mit einer ähnlichen Dosis (entweder 850 mg oder 1000 mg zweimal täglich) zusätzlich gegeben werden.

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

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

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

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer leichten Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min) ist keine Anpassung der Vipdomet-Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Da Vipdomet Metformin enthält, soll das Arzneimittel nicht bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder dialysepflichtiger Nierenerkrankung im Endstadium angewendet werden (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder eine Krankheitsgeschichte mit schwerer Überempfindlichkeitsreaktion, einschließlich anaphylaktischer Reaktion, anaphylaktischem Schock und Angioödem, auf einen Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Hemmer (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)
- Diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma
- Mittelschwere und schwere Einschränkung der Nierenfunktion und Nierenversagen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min; siehe Abschnitt 4.4)
- Akute Erkrankungen, die potenziell mit einer Veränderung der Nierenfunktion einhergehen, wie:
 - Dehydrierung
 - schwere Infektion
 - Schock
- Akute oder chronische Krankheiten, die zu einer Gewebehypoxie führen können (siehe Abschnitt 4.4), wie:
 - kardiale oder respiratorische Insuffizienz
 - kürzlich aufgetretener Herzinfarkt
 - Schock
- Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.4)
- Akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines

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

Laktatazidose

Die Laktatazidose ist eine sehr seltene, aber ernste metabolische Komplikation (hohe Mortalität ohne schnelle Behandlung), die aufgrund einer Kumulation von Metformin auftreten kann. Fälle von Laktatazidose unter Metformin-Therapie wurden primär bei diabetischen Patienten mit signifikanter Niereninsuffizienz berichtet. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und soll reduziert werden, indem auch sonstige Risikofaktoren für ihr Auftreten, wie schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, längeres Fasten, übermäßige Alkoholfuhr, Einschränkungen der Leberfunktion und jegliche mit Hypoxie einhergehende Zustände, überprüft werden.

Diagnose

Die Diagnose Laktatazidose muss im Falle von nicht-spezifischen Symptomen, wie Muskelkrämpfen und/oder Bauchschmerzen und/oder schwerer Asthenie in Betracht gezogen werden. Weiter kennzeichnend für eine Laktatazidose sind azidotische Dyspnoe und Hypothermie mit nachfolgendem Koma. Diagnosesichernde Laborbefunde sind verringerter Blut-pH-Wert, Plasmalaktat-Konzentrationen über 5 mmol/l sowie eine Zunahme der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten. Bei Verdacht auf eine metabolische Azidose soll Vipdomet abgesetzt und der Patient umgehend stationär behandelt werden (siehe Abschnitt 4.9).

Nierenfunktion

Die Ausscheidung von Alogliptin und Metformin erfolgt im Wesentlichen über die Nieren. Das Risiko für eine Metformin-assoziierte Laktatazidose hängt vom Grad der Einschränkung der Nierenfunktion ab, weswegen vor Beginn der Behandlung und regelmäßig danach die Serum-Kreatinin-Konzentrationen (und entsprechend die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate oder die geschätzte Kreatinin-Clearance) bestimmt werden sollen:

- mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion
- mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten, deren Serum-Kreatininspiegel an der Obergrenze des Normalbereiches liegt, und bei älteren Patienten.

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

Vipdomet wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder Nierenversagen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Chirurgische Eingriffe

Da Vipdomet Metformin enthält, soll die Behandlung 48 Stunden vor einem elektiven Eingriff mit einer Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie abgesetzt werden. Die Behandlung soll im Allgemeinen erst 48 Stunden danach sowie nur nach einer Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden.

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen kann zu einer Niereninsuffizienz führen, die bei Patienten unter Metformin mit einer Laktatazidose verbunden war. Daher soll die Behandlung mit Vipdomet vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung unterbrochen und erst 48 Stunden danach sowie nur nach erneuter Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung mit anderen antihyperglykämischen Arzneimitteln und Hypoglykämie

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

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

Nicht untersuchte Kombinationen

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

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

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von DPP-4-Hemmern wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis in Zusammenhang gebracht. In einer gepoolten Analyse der Daten aus 13 Studien betragen die Gesamtraten der Pankreatitisbefunde bei Patienten, die mit 25 mg Alogliptin, 12,5 mg Alogliptin, dem Vergleichspräparat bzw. mit Placebo behandelt wurden, 2, 1, 1 bzw. 0 Fälle pro 1.000 Patientenjahre. In einer kardiovaskulären Outcome-Studie wurden unter Alogliptin oder Placebo 3 bzw. 2 Fälle von Pankreatitis pro 1.000 Patientenjahre berichtet. Nach der Markteinführung gab es spontan berichtete Nebenwirkungen einer akuten Pankreatitis. Patienten sollen über das charakteristische Symptom einer akuten Pankreatitis informiert werden: anhaltende, starke Bauchschmerzen, die in den Rücken ausstrahlen können. Wenn Verdacht auf eine Pankreatitis besteht, soll Vipdomet abgesetzt werden; falls eine akute Pankreatitis bestätigt wird, soll mit der Anwendung von Vipdomet nicht erneut begonnen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis-Krankheitsgeschichte ist Vorsicht geboten.

Auswirkungen auf die Leber

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von 100 mg Alogliptin einmal täglich und 1000 mg Metforminhydrochlorid zweimal täglich über einen Zeitraum von 6 Tagen bei gesunden Probanden hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Alogliptin oder Metformin.

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

Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Alogliptin

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

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

Auswirkungen von Alogliptin auf andere Arzneimittel

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

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

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

Kombination von Alogliptin mit anderen Antidiabetika

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

Wechselwirkungen mit Metformin

Nicht empfohlene Kombinationen

Alkohol

Aufgrund der Metformin-Komponente besteht ein erhöhtes Risiko für eine Laktatazidose bei akuter Alkoholintoxikation (insbesondere im Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Einschränkung der Leberfunktion) (siehe Abschnitt 4.4). Alkoholgenuss und alkoholhaltige Arzneimittel sind zu vermeiden.

Kationische Arzneimittel

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

Jodhaltige Kontrastmittel

Die intravasculäre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln kann zu Niereninsuffizienz führen, wodurch es zur Kumulation von Metformin und dem Risiko einer Laktatazidose kommen kann. Daher soll die Behandlung mit Vipdomet vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung unterbrochen und erst 48 Stunden danach sowie nur nach erneuter Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinationen, die Vorsichtsmaßnahmen erfordern

Arzneimittel mit intrinsischer hyperglykämischer Wirkung

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

ACE-Hemmer

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Vipdomet soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Mit Alogliptin verbundene Risiken

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

Mit Metformin verbundene Risiken

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Monotherapie behandelt wurden, und als Zusatztherapie zu einem Thiazolidindion oder Insulin beurteilt.

Das Sicherheitsprofil von gleichzeitig gegebenem Alogliptin und Metformin stimmte mit dem Profil der einzelnen Komponenten überein, das aus klinischen Studien zu Alogliptin und aus den verfügbaren umfassenden Daten zu Metformin ersichtlich war. daher erläutert der folgende Abschnitt die Nebenwirkungen der einzelnen Komponenten von Vipdomet (Alogliptin/Metformin) gemäß den jeweiligen Berichten in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)..

Alogliptin

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

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

Die häufigste Nebenwirkung bei Patienten, die mit 25 mg Alogliptin behandelt wurden, waren Kopfschmerzen.

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

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgegliedert. Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Alogliptin

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

Tabelle 1: In gepoolten, kontrollierten klinischen Phase-3-Pivot-Studien beobachtete Nebenwirkungen	
Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkungen
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	
Infektion der oberen Atemwege	Häufig
Nasopharyngitis	Häufig
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Kopfschmerzen	Häufig
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Bauchschmerzen	Häufig
Gastroösophageale Refluxerkrankung	Häufig
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Pruritus	Häufig
Ausschlag	Häufig

Alogliptin/Metformin

Die Nebenwirkungen, welche in den pivotalen gepoolten, kontrollierten klinischen Phase-3-Studien zu Alogliptin als zusätzliche Kombinationstherapie zu Metformin unter Einbeziehung von 7.151 Patienten beobachtet wurden, sind nachfolgend aufgeführt (Tabelle 2).

Tabelle 2: In gepoolten, kontrollierten klinischen Phase-3-Pivot-Studien beobachtete Nebenwirkungen	
Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkungen
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	
Infektion der oberen Atemwege	Häufig
Nasopharyngitis	Häufig
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Kopfschmerzen	Häufig
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Gastroenteritis	Häufig
Bauchschmerzen	Häufig
Diarrhö	Häufig
Erbrechen	Häufig
Gastritis	Häufig
Gastroösophageale Refluxerkrankung	Häufig
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Pruritus	Häufig
Ausschlag	Häufig

Alogliptin

Erfahrungen nach der Markteinführung

Tabelle 3 zeigt weitere Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung spontan berichtet wurden.

Tabelle 3: Spontan berichtete Nebenwirkungen von Alogliptin nach der Markteinführung	
Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkungen
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i> Überempfindlichkeit	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> Akute Pankreatitis	Nicht bekannt
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i> Funktionsstörung der Leber, einschließlich Leberversagen	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i> Exfoliative Hautleiden, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom Angioödem Urtikaria	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt

Metformin

Daten aus klinischen Studien und nach Markteinführung

Tabelle 4 zeigt weitere Nebenwirkungen, die als Ergebnisse aus klinischen Studien und nach der Markteinführung berichtet wurden.

Tabelle 4: Häufigkeit der Nebenwirkungen von Metformin gemäß Daten aus klinischen Studien und nach der Markteinführung	
Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkungen
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> Laktatazidose Vitamin-B12-Mangel	Sehr selten Sehr selten
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i> Metallischer Geschmack	Häufig
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> Bauchschmerzen Diarrhö Appetitverlust Übelkeit Erbrechen	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i> Hepatitis Anormale Leberfunktionswerte	Sehr selten Sehr selten
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i> Erythem Pruritus Urtikaria	Sehr selten Sehr selten Sehr selten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Laktatazidose: 0,03 Fälle/1000 Patientennjahre (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Langzeitbehandlung mit Metformin wurde mit einer Verringerung der Resorption von Vitamin B12 in Zusammenhang gebracht und scheint in der Regel ohne klinische Bedeutung zu sein. Allerdings kann sie sehr selten zu einem klinisch signifikanten Vitamin B12-Mangel führen (z. B. megaloblastische Anämie).

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Hinsichtlich Überdosierung von Vipdomet liegen keine Daten vor.

Alogliptin

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

Metformin

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

Behandlung

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika; Kombinationen mit oralen Antidiabetika.

ATC-Code: A10BD13.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

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

Alogliptin

Alogliptin ist ein leistungsfähiger und hoch selektiver Hemmer von DPP-4 und ist über 10.000-mal selektiver für DPP-4 als für andere verwandte Enzyme, darunter DPP-8 und DPP-9. DPP-4 ist das wichtigste Enzym, das am schnellen Abbau von Inkretinhormonen, Glucagon-like-Peptide 1 (GLP-1) und GIP (Glukose-abhängigem insulinotropem Polypeptid) beteiligt ist, welche vom Darmtrakt ausgeschieden werden und deren Konzentrationen in Abhängigkeit von der Mahlzeit erhöht werden. GLP-1 und GIP erhöhen die Insulin-Biosynthese und die Sekretion aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse, während GLP-1 auch die Glukagon-Sekretion und die hepatische Glukoseproduktion hemmt. Alogliptin verbessert daher anhand eines Glukose-abhängigen Mechanismus die Regulierung des Blutzuckers, wobei die Insulinfreisetzung verstärkt und die Glucagonspiegel unterdrückt werden, wenn die Blutzuckerspiegel hoch sind.

Metformin

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

Die Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf 3 Mechanismen:

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

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

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

Klinische Wirksamkeit

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

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

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

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

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

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

Alogliptin als Zusatztherapie zu Metformin

Die zusätzliche Gabe von 25 mg Alogliptin einmal täglich zur Metforminhydrochlorid-Therapie (mittlere Dosis = 1.847 mg) führte in Woche 26 im Vergleich zur zusätzlichen Gabe eines Placebos zu statistisch signifikanten Verbesserungen der HbA1c- und Nüchternplasmaglukose-Werte gegenüber den Ausgangswerten (Tabelle 5). Signifikant ($p < 0,001$) mehr Patienten (44,4 %), die 25 mg Alogliptin erhielten, erreichten in Woche 26 HbA1c-Zielwerte von $\leq 7,0$ % im Vergleich zu den Placeboempfängern (18,3 %).

Die zusätzliche Verabreichung von 25 mg Alogliptin einmal täglich zu einer Metforminhydrochlorid-Therapie (mittlere Dosis = 1.835 mg) führte zu Verbesserungen der HbA1c-Werte im Vergleich zum Ausgangswert in Woche 52 und Woche 104. In Woche 52 entsprach die HbA1c-Senkung von 25 mg Alogliptin plus Metformin (-0,76 %, Tabelle 6) der von Glipizid (mittlere Dosis = 5,2 mg) plus Metformin-Hydrochlorid-Therapie (mittlere Dosis = 1.824 mg, -0,73%). In Woche 104 war die HbA1c-Senkung unter 25 mg Alogliptin plus Metformin (-0,72%, Tabelle 6) ausgeprägter als unter Glipizid plus Metformin (-0,59%). Die mittlere Veränderung des Nüchternplasmaglukose-Werts gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 für 25 mg Alogliptin und Metformin war signifikant größer als die für Glipizid und Metformin ($p < 0,001$). In Woche 104 betrug die mittlere Veränderung vom Ausgangswert der Nüchtern-Plasma-Glucosewerte unter 25 mg Alogliptin und Metformin - 3,2 mg/dl gegenüber 5,4 mg/dl unter Glipizid und Metformin. Mehr Patienten, die 25 mg Alogliptin und Metformin (48,5 %) erhielten, erreichten den HbA1c-Zielwert von $\leq 7,0$ % im Vergleich zu Patienten, die Glipizid und Metformin (42,8 %) erhielten ($p=0,004$).

Die gleichzeitige Gabe von 12,5 mg Alogliptin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid zweimal täglich führte in Woche 26 zu statistisch signifikanten Verbesserungen des HbA1c- und Nüchternplasmaglukose-Werts gegenüber dem Ausgangswert, entweder verglichen mit 12,5 mg Alogliptin zweimal täglich als Monotherapie oder mit 1000 mg Metforminhydrochlorid zweimal täglich als Monotherapie. Signifikant mehr Patienten (59,5 %), die 12,5 mg Alogliptin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid zweimal täglich erhielten, erreichten in Woche 26 HbA1c-Zielwerte < 7,0 % im Vergleich zu jenen Patienten, die entweder 12,5 mg Alogliptin zweimal täglich als Monotherapie (20,2 %, $p < 0,001$) oder 1.000 mg Metforminhydrochlorid zweimal täglich als Monotherapie (34,3 %, $p < 0,001$) erhielten.

Alogliptin als Zusatztherapie zu Metformin mit einem Thiazolidindion

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

Die zusätzliche Gabe von 25 mg Alogliptin einmal täglich zur Therapie mit 30 mg Pioglitazon in Kombination mit Metforminhydrochlorid (mittlere Dosis = 1.867,9 mg) führte in Woche 52 zu Verbesserungen des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert, die im Vergleich zu den Verbesserungen, die durch eine Therapie mit 45 mg Pioglitazon in Kombination mit Metforminhydrochlorid erreicht wurden, sowohl nicht unterlegen als auch statistisch überlegen waren (mittlere Dosis = 1.847,6 mg, Tabelle 6). Die bei 25 mg Alogliptin plus 30 mg Pioglitazon und Metformin beobachteten signifikanten Senkungen des HbA1c-Werts waren im Vergleich zu 45 mg Pioglitazon und Metformin über den gesamten 52-wöchigen Behandlungszeitraum konsistent (zu allen Zeitpunkten $p < 0,001$). Darüber hinaus war die mittlere Veränderung des FPG-Werts gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 für 25 mg Alogliptin plus 30 mg Pioglitazon und Metformin signifikant größer als die für 45 mg Pioglitazon und Metformin ($p < 0,001$). Signifikant mehr Patienten, die 25 mg Alogliptin plus 30 mg Pioglitazon und Metformin erhielten (33,2 %), erreichten in Woche 52 im Vergleich zu den Patienten, die 45 mg Pioglitazon und Metformin erhielten (21,3 %), HbA1c-Zielwerte von $\leq 7,0$ % ($p < 0,001$).

Alogliptin als Zusatztherapie zu Metformin mit Insulin

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

Tabelle 5: HbA1c-Änderung (in %) im Vergleich zum Ausgangswert mit Alogliptin 25 mg in Woche 26 anhand einer placebokontrollierten Studie (FAS, LOCF)			
Studie	Mittlerer HbA1c-Ausgangswert (in %) (SD)	Mittlere Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (in %)† (SE)	Placebokorrigierte Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (in %)† (2-seitiges 95%iges KI)
<i>Placebokontrollierte Studien mit zusätzlicher Kombinationstherapie</i>			
Alogliptin 25 mg einmal täglich mit Metformin (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67; -0,30)
Alogliptin 25 mg einmal täglich mit einem Sulfonylharnstoff (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73; -0,33)
Alogliptin 25 mg einmal täglich mit einem Thiazolidindion ± Metformin oder einem Sulfonylharnstoff (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
Alogliptin 25 mg einmal täglich mit Insulin ± Metformin (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)
FAS = vollständiges Analyseset LOCF = Last <i>observation carried forward</i> † Die Mittelwerte wurden gemäß Status der blutzuckersenkenden Therapie und an die Ausgangswerte angepasst. * p < 0,001 im Vergleich mit Placebo oder einer Placebo- und Kombinationstherapie			

Tabelle 6: HbA1c-Änderung (in %) im Vergleich zum Ausgangswert mit Alogliptin 25 mg durch aktiv kontrollierte Studie (PPS, LOCF)			
Studie	Mittlerer HbA1c-Ausgangswert (in %) (SD)	Mittlere Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (in %)† (SE)	Behandlungskorrigierte Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (in %)† (1-seitiges KI)
<i>Studien mit zusätzlicher Kombinationstherapie</i>			
Alogliptin 25 mg einmal täglich mit Metformin im Vergleich zu einem Sulfonylharnstoff + Metformin Änderung in Woche 52 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-∞; 0,059)
Änderung in Woche 104 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0.13* (-∞; -0.006)
Alogliptin 25 mg einmal täglich mit einem Thiazolidindion + Metformin im Vergleich zu einem titrierenden Thiazolidindion + Metformin Änderung in Woche 26 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-∞; -0,35)
Änderung in Woche 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-∞; -0,28)
PPS = pro Protokollsatz LOCF = <i>Last observation carried forward</i> * Nichtunterlegenheit und Überlegenheit statistisch gezeigt † Die Mittelwerte wurden gemäß Status der blutzuckersenkenden Therapie und an die Ausgangswerte angepasst			

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Klinische Sicherheit

Kardiovaskuläre Sicherheit

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

Darüber hinaus wurde eine prospektive randomisierte kardiovaskuläre Outcome-Studie zur Sicherheit mit 5.380 Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko durchgeführt, um die Wirkung von Alogliptin

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

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

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

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

Hypoglykämie

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

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

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

Patienten (≥ 65 Jahre) mit Typ-2-Diabetes mellitus gelten als anfälliger für Hypoglykämie-Episoden als Patienten < 65 Jahre. In einer gepoolten Analyse der Daten aus 12 Studien war die Gesamtinzidenz

aller Hypoglykämie-Episoden bei den mit 25 mg Alogliptin behandelten Patienten ≥ 65 Jahre (3,8 %) ähnlich der Gesamtinzidenz bei Patienten < 65 Jahre (3,6 %).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die gleichzeitige Gabe von 100 mg Alogliptin einmal täglich und 1000 mg Metforminhydrochlorid zweimal täglich bei gesunden Probanden über einen Zeitraum von 6 Tagen hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Alogliptin oder Metformin.

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

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

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

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

Alogliptin

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

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Alogliptin beträgt circa 100 %.

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

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

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

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

Verteilung

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

Alogliptin ist zu 20–30 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

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

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

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

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

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

Elimination

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

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

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

Zeitliche Abhängigkeit

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Körpergewicht

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

Kinder und Jugendliche

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

Metformin

Resorption

Nach einer oralen Dosis von Metformin wird die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) in circa 2,5 Stunden erreicht (T_{max}). Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500 mg- oder 850 mg-Metforminhydrochlorid-Tablette beträgt bei gesunden Probanden etwa 50–60 %. Nach oraler Gabe betrug die mit dem Stuhl ausgeschiedene, nicht resorbierte Fraktion 20 – 30 %.

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

Bei den empfohlenen Metformin-Dosen und -Dosierungsintervallen werden die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Metformin innerhalb von 24 bis 48 Stunden erreicht und betragen im Allgemeinen weniger als 1 Mikrogramm/ml. In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die

maximalen Plasmakonzentrationen (C_{\max}) von Metformin selbst bei maximaler Dosierung nicht 4 Mikrogramm/ml.

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Vipdomet

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Bei Ratten traten nach gleichzeitiger Gabe von Alogliptin und Metformin keine behandlungsbedingten fötalen Anomalien auf, mit Expositionsspannen des circa 28- bis 29-Fachen der empfohlenen Maximaldosis von 25 mg/Tag für den Menschen für Alogliptin und des 2- bis 2,5-Fachen der empfohlenen Maximaldosis von 2.000 mg/Tag für den Menschen für Metformin. Die Kombination zeigte bei einer geringen Anzahl von Föten teratogenes Potenzial (Mikrophthalmie, verringertes Vorwölben der Augen und Gaumenspalte) bei höher dosiertem Metformin (circa 20-fache bzw. 5- bis

6-fachen Expositionsspannen der empfohlenen Maximaldosis für den Menschen für Alogliptin bzw. Metformin).

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

Alogliptin

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

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

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

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

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

Bei Ratten findet ein Plazentaübertritt von Alogliptin statt.

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

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

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

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

Metformin

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol
Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Crospovidon
Magnesiumstearat

Filmüberzug

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharma A/S
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/843/001-012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat entsprechend 12,5 mg Alogliptin und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Für die verschiedenen Dosierungsschemata ist Vipdomet in den Stärken 12,5 mg/850 mg und 12,5 mg/1000 mg Filmtabletten erhältlich.

Erwachsene (≥ 18 Jahre)

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

Für Patienten, deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist, beträgt die empfohlene Dosis eine Tablette mit 12,5 mg/850 mg oder 12,5 mg/1000 mg zweimal täglich, entsprechend 25 mg Alogliptin plus 1700 mg oder 2000 mg Metforminhydrochlorid täglich, abhängig von der bereits eingenommenen Metforminhydrochlorid-Dosis.

Patienten, deren Blutzucker trotz einer Zweifachtherapie mit Pioglitazon und maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist: Die Dosis an Pioglitazon soll beibehalten und Vipdomet begleitend zur bereits genommenen Dosis gegeben werden; Alogliptin soll mit 12,5 mg zweimal täglich (Tagesgesamtdosis von 25 mg) und Metforminhydrochlorid mit einer ähnlichen Dosis (entweder 850 mg oder 1000 mg zweimal täglich) zusätzlich gegeben werden.

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

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

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

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer leichten Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min) ist keine Anpassung der Vipdomet-Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Da Vipdomet Metformin enthält, soll das Arzneimittel nicht bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder dialysepflichtiger Nierenerkrankung im Endstadium angewendet werden (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder eine Krankheitsgeschichte mit schwerer Überempfindlichkeitsreaktion, einschließlich anaphylaktischer Reaktion, anaphylaktischem Schock und Angioödem, auf einen Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Hemmer (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)
- Diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma
- Mittelschwere und schwere Einschränkung der Nierenfunktion und Nierenversagen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min; siehe Abschnitt 4.4)
- Akute Erkrankungen, die potenziell mit einer Veränderung der Nierenfunktion einhergehen, wie:
 - Dehydrierung
 - schwere Infektion
 - Schock
- Akute oder chronische Krankheiten, die zu einer Gewebehypoxie führen können (siehe Abschnitt 4.4), wie:
 - kardiale oder respiratorische Insuffizienz
 - kürzlich aufgetretener Herzinfarkt
 - Schock
- Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.4)
- Akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines

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

Laktatazidose

Die Laktatazidose ist eine sehr seltene, aber ernste metabolische Komplikation (hohe Mortalität ohne schnelle Behandlung), die aufgrund einer Kumulation von Metformin auftreten kann. Fälle von Laktatazidose unter Metformin-Therapie wurden primär bei diabetischen Patienten mit signifikanter Niereninsuffizienz berichtet. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und soll reduziert werden, indem auch sonstige Risikofaktoren für ihr Auftreten, wie schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, längeres Fasten, übermäßige Alkoholfuhr, Einschränkungen der Leberfunktion und jegliche mit Hypoxie einhergehende Zustände, überprüft werden.

Diagnose

Die Diagnose Laktatazidose muss im Falle von nicht-spezifischen Symptomen, wie Muskelkrämpfen und/oder Bauchschmerzen und/oder schwerer Asthenie in Betracht gezogen werden. Weiter kennzeichnend für eine Laktatazidose sind azidotische Dyspnoe und Hypothermie mit nachfolgendem Koma. Diagnosesichernde Laborbefunde sind verringerter Blut-pH-Wert, Plasmalaktat-Konzentrationen über 5 mmol/l sowie eine Zunahme der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten. Bei Verdacht auf eine metabolische Azidose soll Vipdomet abgesetzt und der Patient umgehend stationär behandelt werden (siehe Abschnitt 4.9).

Nierenfunktion

Die Ausscheidung von Alogliptin und Metformin erfolgt im Wesentlichen über die Nieren. Das Risiko für eine Metformin-assoziierte Laktatazidose hängt vom Grad der Einschränkung der Nierenfunktion ab, weswegen vor Beginn der Behandlung und regelmäßig danach die Serum-Kreatinin-Konzentrationen (und entsprechend die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate oder die geschätzte Kreatinin-Clearance) bestimmt werden sollen:

- mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion
- mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten, deren Serum-Kreatininspiegel an der Obergrenze des Normalbereiches liegt, und bei älteren Patienten.

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

Vipdomet wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder Nierenversagen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Chirurgische Eingriffe

Da Vipdomet Metformin enthält, soll die Behandlung 48 Stunden vor einem elektiven Eingriff mit einer Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie abgesetzt werden. Die Behandlung soll im Allgemeinen erst 48 Stunden danach sowie nur nach einer Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden.

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen kann zu einer Niereninsuffizienz führen, die bei Patienten unter Metformin mit einer Laktatazidose verbunden war. Daher soll die Behandlung mit Vipdomet vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung unterbrochen und erst 48 Stunden danach sowie nur nach erneuter Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung mit anderen antihyperglykämischen Arzneimitteln und Hypoglykämie

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

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

Nicht untersuchte Kombinationen

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

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

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von DPP-4-Hemmern wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis in Zusammenhang gebracht. In einer gepoolten Analyse der Daten aus 13 Studien betragen die Gesamtraten der Pankreatitisbefunde bei Patienten, die mit 25 mg Alogliptin, 12,5 mg Alogliptin, dem Vergleichspräparat bzw. mit Placebo behandelt wurden, 2, 1, 1 bzw. 0 Fälle pro 1.000 Patientenjahre. In einer kardiovaskulären Outcome-Studie wurden unter Alogliptin oder Placebo 3 bzw. 2 Fälle von Pankreatitis pro 1.000 Patientenjahre berichtet. Nach der Markteinführung gab es spontan berichtete Nebenwirkungen einer akuten Pankreatitis. Patienten sollen über das charakteristische Symptom einer akuten Pankreatitis informiert werden: anhaltende, starke Bauchschmerzen, die in den Rücken ausstrahlen können. Wenn Verdacht auf eine Pankreatitis besteht, soll Vipdomet abgesetzt werden; falls eine akute Pankreatitis bestätigt wird, soll mit der Anwendung von Vipdomet nicht erneut begonnen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis-Krankheitsgeschichte ist Vorsicht geboten.

Auswirkungen auf die Leber

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von 100 mg Alogliptin einmal täglich und 1000 mg Metforminhydrochlorid zweimal täglich über einen Zeitraum von 6 Tagen bei gesunden Probanden hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Alogliptin oder Metformin.

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

Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Alogliptin

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

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

Auswirkungen von Alogliptin auf andere Arzneimittel

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

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

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

Kombination von Alogliptin mit anderen Antidiabetika

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

Wechselwirkungen mit Metformin

Nicht empfohlene Kombinationen

Alkohol

Aufgrund der Metformin-Komponente besteht ein erhöhtes Risiko für eine Laktatazidose bei akuter Alkoholintoxikation (insbesondere im Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Einschränkung der Leberfunktion) (siehe Abschnitt 4.4). Alkoholgenuss und alkoholhaltige Arzneimittel sind zu vermeiden.

Kationische Arzneimittel

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

Jodhaltige Kontrastmittel

Die intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln kann zu Niereninsuffizienz führen, wodurch es zur Kumulation von Metformin und dem Risiko einer Laktatazidose kommen kann. Daher soll die Behandlung mit Vipdomet vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung unterbrochen und erst 48 Stunden danach sowie nur nach erneuter Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinationen, die Vorsichtsmaßnahmen erfordern

Arzneimittel mit intrinsischer hyperglykämischer Wirkung

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

ACE-Hemmer

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Vipdomet soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Mit Alogliptin verbundene Risiken

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

Mit Metformin verbundene Risiken

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Monotherapie behandelt wurden, und als Zusatztherapie zu einem Thiazolidindion oder Insulin beurteilt.

Das Sicherheitsprofil von gleichzeitig gegebenem Alogliptin und Metformin stimmte mit dem Profil der einzelnen Komponenten überein, das aus klinischen Studien zu Alogliptin und aus den verfügbaren umfassenden Daten zu Metformin ersichtlich war. daher erläutert der folgende Abschnitt die Nebenwirkungen der einzelnen Komponenten von Vipdomet (Alogliptin/Metformin) gemäß den jeweiligen Berichten in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)..

Alogliptin

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

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

Die häufigste Nebenwirkung bei Patienten, die mit 25 mg Alogliptin behandelt wurden, waren Kopfschmerzen.

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

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgegliedert. Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Alogliptin

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

Tabelle 1: In gepoolten, kontrollierten klinischen Phase-3-Pivot-Studien beobachtete Nebenwirkungen	
Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkungen
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	
Infektion der oberen Atemwege	Häufig
Nasopharyngitis	Häufig
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Kopfschmerzen	Häufig
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Bauchschmerzen	Häufig
Gastroösophageale Refluxerkrankung	Häufig
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Pruritus	Häufig
Ausschlag	Häufig

Alogliptin/Metformin

Die Nebenwirkungen, welche in den pivotalen gepoolten, kontrollierten klinischen Phase-3-Studien zu Alogliptin als zusätzliche Kombinationstherapie zu Metformin unter Einbeziehung von 7.151 Patienten beobachtet wurden, sind nachfolgend aufgeführt (Tabelle 2).

Tabelle 2: In gepoolten, kontrollierten klinischen Phase-3-Pivot-Studien beobachtete Nebenwirkungen	
Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkungen
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	
Infektion der oberen Atemwege	Häufig
Nasopharyngitis	Häufig
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Kopfschmerzen	Häufig
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Gastroenteritis	Häufig
Bauchschmerzen	Häufig
Diarrhö	Häufig
Erbrechen	Häufig
Gastritis	Häufig
Gastroösophageale Refluxerkrankung	Häufig
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Pruritus	Häufig
Ausschlag	Häufig

Alogliptin

Erfahrungen nach der Markteinführung

Tabelle 3 zeigt weitere Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung spontan berichtet wurden.

Tabelle 3: Spontan berichtete Nebenwirkungen von Alogliptin nach der Markteinführung	
Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkungen
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i> Überempfindlichkeit	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> Akute Pankreatitis	Nicht bekannt
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i> Funktionsstörung der Leber, einschließlich Leberversagen	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i> Exfoliative Hautleiden, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom Angioödem Urtikaria	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt

Metformin

Daten aus klinischen Studien und nach Markteinführung

Tabelle 4 zeigt weitere Nebenwirkungen, die als Ergebnisse aus klinischen Studien und nach der Markteinführung berichtet wurden.

Tabelle 4: Häufigkeit der Nebenwirkungen von Metformin gemäß Daten aus klinischen Studien und nach der Markteinführung	
Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkungen
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> Laktatazidose Vitamin-B12-Mangel	Sehr selten Sehr selten
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i> Metallischer Geschmack	Häufig
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> Bauchschmerzen Diarrhö Appetitverlust Übelkeit Erbrechen	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i> Hepatitis Anormale Leberfunktionswerte	Sehr selten Sehr selten
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i> Erythem Pruritus Urtikaria	Sehr selten Sehr selten Sehr selten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Laktatazidose: 0,03 Fälle/1000 Patientenzahre (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Langzeitbehandlung mit Metformin wurde mit einer Verringerung der Resorption von Vitamin B12 in Zusammenhang gebracht und scheint in der Regel ohne klinische Bedeutung zu sein. Allerdings kann sie sehr selten zu einem klinisch signifikanten Vitamin B12-Mangel führen (z. B. megaloblastische Anämie).

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Hinsichtlich Überdosierung von Vipdomet liegen keine Daten vor.

Alogliptin

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

Metformin

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

Behandlung

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika; Kombinationen mit oralen Antidiabetika.

ATC-Code: A10BD13.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

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

Alogliptin

Alogliptin ist ein leistungsfähiger und hoch selektiver Hemmer von DPP-4 und ist über 10.000-mal selektiver für DPP-4 als für andere verwandte Enzyme, darunter DPP-8 und DPP-9. DPP-4 ist das wichtigste Enzym, das am schnellen Abbau von Inkretinhormonen, Glucagon-like-Peptide 1 (GLP-1) und GIP (Glukose-abhängigem insulinotropem Polypeptid) beteiligt ist, welche vom Darmtrakt ausgeschieden werden und deren Konzentrationen in Abhängigkeit von der Mahlzeit erhöht werden. GLP-1 und GIP erhöhen die Insulin-Biosynthese und die Sekretion aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse, während GLP-1 auch die Glukagon-Sekretion und die hepatische Glukoseproduktion hemmt. Alogliptin verbessert daher anhand eines Glukose-abhängigen Mechanismus die Regulierung des Blutzuckers, wobei die Insulinfreisetzung verstärkt und die Glucagonspiegel unterdrückt werden, wenn die Blutzuckerspiegel hoch sind.

Metformin

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

Die Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf 3 Mechanismen:

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

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

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

Klinische Wirksamkeit

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

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

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

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

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

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

Alogliptin als Zusatztherapie zu Metformin

Die zusätzliche Gabe von 25 mg Alogliptin einmal täglich zur Metforminhydrochlorid-Therapie (mittlere Dosis = 1.847 mg) führte in Woche 26 im Vergleich zur zusätzlichen Gabe eines Placebos zu statistisch signifikanten Verbesserungen der HbA1c- und Nüchternplasmaglukose-Werte gegenüber den Ausgangswerten (Tabelle 5). Signifikant ($p < 0,001$) mehr Patienten (44,4 %), die 25 mg Alogliptin erhielten, erreichten in Woche 26 HbA1c-Zielwerte von $\leq 7,0$ % im Vergleich zu den Placeboempfängern (18,3 %).

Die zusätzliche Verabreichung von 25 mg Alogliptin einmal täglich zu einer Metforminhydrochlorid-Therapie (mittlere Dosis = 1.835 mg) führte zu nachhaltigen Verbesserungen der HbA1c-Werte im Vergleich zum Ausgangswert in Woche 52 und Woche 104. In Woche 52 entsprach die HbA1c-Senkung von 25 mg Alogliptin plus Metformin (-0,76 %, Tabelle 6) der von Glipizid (mittlere Dosis = 5,2 mg) plus Metformin-Hydrochlorid-Therapie (mittlere Dosis = 1.824 mg, -0,73 %). In Woche 104 war die HbA1c-Senkung unter 25 mg Alogliptin plus Metformin (-0,72 %, Tabelle 6) ausgeprägter als unter Glipizid plus Metformin (-0,59 %). Die mittlere Veränderung des Nüchternplasmaglukose-Werts gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 für 25 mg Alogliptin und Metformin war signifikant größer als die für Glipizid und Metformin ($p < 0,001$). In Woche 104 betrug die mittlere Veränderung vom Ausgangswert der Nüchtern-Plasma-Glucosewerte unter 25 mg Alogliptin und Metformin -3,2 mg/dl gegenüber 5,4 mg/dl unter Glipizid und Metformin. Mehr Patienten, die 25 mg Alogliptin und Metformin (48,5 %) erhielten, erreichten den HbA1c-Zielwert von $\leq 7,0$ % im Vergleich zu Patienten, die Glipizid und Metformin (42,8 %) erhielten ($p = 0,004$).

Die gleichzeitige Gabe von 12,5 mg Alogliptin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid zweimal täglich führte in Woche 26 zu statistisch signifikanten Verbesserungen des HbA1c- und Nüchternplasmaglukose-Werts gegenüber dem Ausgangswert, entweder verglichen mit 12,5 mg Alogliptin zweimal täglich als Monotherapie oder mit 1000 mg Metforminhydrochlorid zweimal täglich als Monotherapie. Signifikant mehr Patienten (59,5 %), die 12,5 mg Alogliptin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid zweimal täglich erhielten, erreichten in Woche 26 HbA1c-Zielwerte < 7,0 % im Vergleich zu jenen Patienten, die entweder 12,5 mg Alogliptin zweimal täglich als Monotherapie (20,2 %, $p < 0,001$) oder 1.000 mg Metforminhydrochlorid zweimal täglich als Monotherapie (34,3 %, $p < 0,001$) erhielten.

Alogliptin als Zusatztherapie zu Metformin mit einem Thiazolidindion

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

Die zusätzliche Gabe von 25 mg Alogliptin einmal täglich zur Therapie mit 30 mg Pioglitazon in Kombination mit Metforminhydrochlorid (mittlere Dosis = 1.867,9 mg) führte in Woche 52 zu Verbesserungen des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert, die im Vergleich zu den Verbesserungen, die durch eine Therapie mit 45 mg Pioglitazon in Kombination mit Metforminhydrochlorid erreicht wurden, sowohl nicht unterlegen als auch statistisch überlegen waren (mittlere Dosis = 1.847,6 mg, Tabelle 6). Die bei 25 mg Alogliptin plus 30 mg Pioglitazon und Metformin beobachteten signifikanten Senkungen des HbA1c-Werts waren im Vergleich zu 45 mg Pioglitazon und Metformin über den gesamten 52-wöchigen Behandlungszeitraum konsistent (zu allen Zeitpunkten $p < 0,001$). Darüber hinaus war die mittlere Veränderung des FPG-Werts gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 für 25 mg Alogliptin plus 30 mg Pioglitazon und Metformin signifikant größer als die für 45 mg Pioglitazon und Metformin ($p < 0,001$). Signifikant mehr Patienten, die 25 mg Alogliptin plus 30 mg Pioglitazon und Metformin erhielten (33,2 %), erreichten in Woche 52 im Vergleich zu den Patienten, die 45 mg Pioglitazon und Metformin erhielten (21,3 %), HbA1c-Zielwerte von $\leq 7,0$ % ($p < 0,001$).

Alogliptin als Zusatztherapie zu Metformin mit Insulin

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

Tabelle 5: HbA1c-Änderung (in %) im Vergleich zum Ausgangswert mit Alogliptin 25 mg in Woche 26 anhand einer placebokontrollierten Studie (FAS, LOCF)			
Studie	Mittlerer HbA1c-Ausgangswert (in %) (SD)	Mittlere Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (in %)† (SE)	Placebokorrigierte Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (in %)† (2-seitiges 95%iges KI)
<i>Placebokontrollierte Studien mit zusätzlicher Kombinationstherapie</i>			
Alogliptin 25 mg einmal täglich mit Metformin (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67; -0,30)
Alogliptin 25 mg einmal täglich mit einem Sulfonylharnstoff (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73; -0,33)
Alogliptin 25 mg einmal täglich mit einem Thiazolidindion ± Metformin oder einem Sulfonylharnstoff (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
Alogliptin 25 mg einmal täglich mit Insulin ± Metformin (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)
FAS = vollständiges Analyseset LOCF = Last <i>observation carried forward</i> † Die Mittelwerte wurden gemäß Status der blutzuckersenkenden Therapie und an die Ausgangswerte angepasst. * p < 0,001 im Vergleich mit Placebo oder einer Placebo- und Kombinationstherapie			

Tabelle 6: HbA1c-Änderung (in %) im Vergleich zum Ausgangswert mit Alogliptin 25 mg durch aktiv kontrollierte Studie (PPS, LOCF)			
Studie	Mittlerer HbA1c-Ausgangswert (in %) (SD)	Mittlere Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (in %)† (SE)	Behandlungskorrigierte Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (in %)† (1-seitiges KI)
<i>Studien mit zusätzlicher Kombinationstherapie</i>			
Alogliptin 25 mg einmal täglich mit Metformin im Vergleich zu einem Sulfonylharnstoff + Metformin Änderung in Woche 52 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-∞; 0,059)
Änderung in Woche 104 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0.13* (-∞; -0.006)
Alogliptin 25 mg einmal täglich mit einem Thiazolidindion + Metformin im Vergleich zu einem titrierenden Thiazolidindion + Metformin Änderung in Woche 26 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-∞; -0,35)
Änderung in Woche 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-∞; -0,28)
PPS = pro Protokollsatz LOCF = <i>Last observation carried forward</i> * Nichtunterlegenheit und Überlegenheit statistisch gezeigt † Die Mittelwerte wurden gemäß Status der blutzuckersenkenden Therapie und an die Ausgangswerte angepasst			

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Klinische Sicherheit

Kardiovaskuläre Sicherheit

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

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

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

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

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

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

Hypoglykämie

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

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

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

Patienten (≥ 65 Jahre) mit Typ-2-Diabetes mellitus gelten als anfälliger für Hypoglykämie-Episoden als Patienten < 65 Jahre. In einer gepoolten Analyse der Daten aus 12 Studien war die Gesamtinzidenz

aller Hypoglykämie-Episoden bei den mit 25 mg Alogliptin behandelten Patienten ≥ 65 Jahre (3,8 %) ähnlich der Gesamtinzidenz bei Patienten < 65 Jahre (3,6 %).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die gleichzeitige Gabe von 100 mg Alogliptin einmal täglich und 1000 mg Metforminhydrochlorid zweimal täglich bei gesunden Probanden über einen Zeitraum von 6 Tagen hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Alogliptin oder Metformin.

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

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

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

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

Alogliptin

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

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Alogliptin beträgt circa 100 %.

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

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

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

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

Verteilung

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

Alogliptin ist zu 20–30 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

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

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

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

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

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

Elimination

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

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

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

Zeitliche Abhängigkeit

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Körpergewicht

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

Kinder und Jugendliche

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

Metformin

Resorption

Nach einer oralen Dosis von Metformin wird die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) in circa 2,5 Stunden erreicht (T_{max}). Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500 mg- oder 850 mg-Metforminhydrochlorid-Tablette beträgt bei gesunden Probanden etwa 50–60 %. Nach oraler Gabe betrug die mit dem Stuhl ausgeschiedene, nicht resorbierte Fraktion 20 – 30 %.

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

Bei den empfohlenen Metformin-Dosen und -Dosierungsintervallen werden die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Metformin innerhalb von 24 bis 48 Stunden erreicht und betragen im Allgemeinen weniger als 1 Mikrogramm/ml. In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die

maximalen Plasmakonzentrationen (C_{\max}) von Metformin selbst bei maximaler Dosierung nicht 4 Mikrogramm/ml.

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Vipdomet

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Bei Ratten traten nach gleichzeitiger Gabe von Alogliptin und Metformin keine behandlungsbedingten fötalen Anomalien auf, mit Expositionsspannen des circa 28- bis 29-Fachen der empfohlenen Maximaldosis von 25 mg/Tag für den Menschen für Alogliptin und des 2- bis 2,5-Fachen der empfohlenen Maximaldosis von 2.000 mg/Tag für den Menschen für Metformin. Die Kombination zeigte bei einer geringen Anzahl von Föten teratogenes Potenzial (Mikrophthalmie, verringertes Vorwölben der Augen und Gaumenspalte) bei höher dosiertem Metformin (circa 20-fache bzw. 5- bis

6-fachen Expositionsspannen der empfohlenen Maximaldosis für den Menschen für Alogliptin bzw. Metformin).

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

Alogliptin

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

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

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

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

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

Bei Ratten findet ein Plazentaübertritt von Alogliptin statt.

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

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

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

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

Metformin

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol
Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Crospovidon
Magnesiumstearat

Filmüberzug

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharma A/S
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/843/013-024

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur [http://www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu) verfügbar.

ANHANG II

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

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

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

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

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

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vipdomet 12,5 mg/850 mg Filmtabletten

Alogliptin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

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

Takeda Pharma A/S
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vipdomet 12,5 mg/850 mg Tabletten

Alogliptin/Metforminhydrochlorid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg Filmtabletten

Alogliptin/Metforminhydrochlorid

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

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

Takeda Pharma A/S
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg Tabletten

Alogliptin/Metforminhydrochlorid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Vipdomet und wofür wird es angewendet?

Was ist Vipdomet?

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

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

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

Wofür wird Vipdomet angewendet?

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

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

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

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

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

Vipdomet darf NICHT eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Alogliptin, Metformin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine schwere allergische Reaktion auf andere ähnliche Arzneimittel hatten, die Sie zur Kontrolle Ihres Blutzuckers nehmen. Symptome einer schweren allergischen Reaktion können sein: Ausschlag, erhabene rote Flecken auf der Haut (Nesselsucht), Anschwellen von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen, das zu Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken führen kann.
- wenn Sie kürzlich einen Herzanfall hatten oder schwere Kreislaufprobleme (einschließlich Schock) haben.
- wenn Sie starke Atembeschwerden haben.
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben.
- wenn Sie eine mittelschwere oder schwere Nierenerkrankung haben.
- wenn Sie übermäßig viel Alkohol trinken (entweder jeden Tag oder gelegentlich in großen Mengen).
- wenn Sie eine diabetische Ketoazidose haben (eine ernste Komplikation von schlecht eingestelltem Diabetes). Zu den Symptomen gehören übermäßiger Durst, häufiges Wasserlassen, Appetitverlust, Übelkeit oder Erbrechen und rascher Gewichtsverlust.
- wenn Sie eine schwere Infektion oder einen starken Flüssigkeitsmangel haben (Ihr Körper hat viel Wasser verloren).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

- wenn Sie Typ-1-Diabetes haben (Ihr Körper produziert kein Insulin).
- wenn Sie Vipdomet mit Insulin oder einem Thiazolidindion nehmen. Ihr Arzt verringert eventuell Ihre Insulin- oder Thiazolidindion-Dosis, wenn Sie dieses zusammen mit Vipdomet nehmen, um einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie) zu vermeiden.
- wenn Sie ein anderes Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes einnehmen, das einen „Sulfonylharnstoff“ enthält. In diesem Fall dürfen Sie nicht mit der Einnahme von Vipdomet beginnen.
- wenn Sie sich einer Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie unterziehen müssen. Eventuell werden Sie angehalten die Einnahme dieses Arzneimittels für einige Zeit vor und nach dem Eingriff unterbrechen.
- wenn Sie allergische Reaktionen auf andere Arzneimittel hatten, die Sie zur Kontrolle Ihres Blutzuckers nehmen. Symptome können sein: allgemeiner Juckreiz und Hitzegefühl, insbesondere an Kopfhaut, Mund, Rachen, Handflächen und Fußsohlen (Stevens-Johnson-Syndrom).
- Wenn Sie eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse haben oder gehabt haben.

Während der Behandlung mit Vipdomet wird Ihr Arzt Ihre Nierenfunktion mindestens einmal jährlich überprüfen oder auch öfters, falls Sie älter sind, eine grenzwertige Nierenfunktion haben oder das Risiko für eine Verschlechterung Ihrer Nierenfunktion besteht.

Kinder und Jugendliche

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

Einnahme von Vipdomet zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere dann, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Hydrocortison und Prednisolon (Kortikosteroide), die zur Behandlung von Krankheiten mit Entzündungen wie Asthma und Arthritis angewendet werden
- Cimetidin, das zur Behandlung von Magenbeschwerden angewendet wird
- Bronchodilatoren (Beta-2-Agonisten), die zur Behandlung von Asthma angewendet werden
- Ramipril, Lisinopril und Enalapril (ACE-Hemmer), die zur Behandlung von Bluthochdruck angewendet werden
- Wassertabletten (Diuretika), die die Harnbildung erhöhen
- jodhaltige Kontrastmittel, die bei Röntgenaufnahmen verwendet werden
- Arzneimittel, die Alkohol enthalten

Einnahme von Vipdomet zusammen mit Alkohol

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht zusammen mit übermäßigen Mengen an Alkohol ein, da sich hierdurch das Risiko für die Entwicklung einer Laktatazidose erhöht, einer schweren Komplikation, die im Krankenhaus behandelt werden muss (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

3. Wie ist Vipdomet einzunehmen?

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

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

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette zweimal täglich.

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

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

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

Wenn Sie die Einnahme von Vipdomet vergessen haben

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

Wenn Sie die Einnahme von Vipdomet abbrechen

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

BEENDEN Sie die Einnahme von Vipdomet, und wenden Sie sich umgehend an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

Sehr selten (kann weniger als 1 Behandelten von 10.000 betreffen):

- **Laktatazidose** (eine Ansammlung von Milchsäure im Blut). Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall, der im Krankenhaus behandelt werden muss. Sie kann besonders Patienten betreffen, deren Nieren nicht richtig funktionieren. Symptome sind einige oder alle der folgenden: Frieren oder Unwohlsein, starke Übelkeit mit oder ohne Erbrechen, unerklärlicher Gewichtsverlust oder beschleunigte Atmung.

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

- **Eine allergische Reaktion.** Symptome können sein: Ausschlag, Nesselsucht, Schluck- oder Atembeschwerden, Anschwellen von Lippen, Gesicht, Rachen oder Zunge und Schwächegefühl.
Eine schwere allergische Reaktion. Symptome können sein: allgemeiner Juckreiz und Hitzegefühl – insbesondere an Kopfhaut, Mund, Rachen, Handflächen oder Fußsohlen (Stevens-Johnson-Syndrom).
- **Starke und hartnäckige Schmerzen** im Oberbauch, die auch in den Rücken ausstrahlen können sowie Übelkeit und Erbrechen. Diese könnten ein Anzeichen für eine entzündete Bauchspeicheldrüse sein (Pankreatitis).

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

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

- Magenschmerzen
- Durchfall
- Appetitverlust
- Übelkeit
- Erbrechen.

Häufig (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen):

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

Sehr selten:

- Verringerter Vitamin-B12-Spiegel oder Anämie; Symptome sind u. a. Müdigkeit, Lethargie, Schwächegefühl, Kurzatmigkeit
- Leberleiden (Hepatitis).

Nicht bekannt:

- Probleme mit der Leber, wie z. B. Übelkeit oder Erbrechen, Magenschmerzen, ungewöhnliche oder unerklärliche Müdigkeit, Appetitlosigkeit, dunkler Urin oder Gelbfärbung der Haut oder des Weißen der Augen.

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Vipdomet aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Vipdomet enthält

- Die **Wirkstoffe** sind Alogliptin und Metforminhydrochlorid.

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

Jede 12,5 mg/1000 mg Filmtablette enthält Alogliptinbenzoat, entsprechend 12,5 mg Alogliptin, und 1000 mg Metforminhydrochlorid.

- Die **sonstigen Bestandteile** sind Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Povidon, Crospovidon, Magnesiumstearat, Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E171) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).

Wie Vipdomet aussieht und Inhalt der Packung

- Vipdomet 12,5 mg/850 mg Filmtabletten (Tabletten) sind hellgelbe, längliche (circa 21,0 mm lange und 10,1 mm breite), bikonvexe Filmtabletten, mit Prägung „12.5/850“ auf einer Seite und Prägung „322M“ auf der anderen Seite.
- Vipdomet 12,5 mg/1000 mg Filmtabletten (Tabletten) sind blassgelbe, längliche (circa 22,3 mm lange und 10,7 mm breite), bikonvexe Filmtabletten, mit Prägung „12.5/1000“ auf einer Seite und Prägung „322M“ auf der anderen Seite.

Vipdomet ist in Blisterpackungen mit 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196 oder 200 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Takeda Pharma A/S
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Dänemark

Hersteller

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irland

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

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Lietuva
Takeda UAB
Tel: +370 521 09 070
lt-info@takeda.com

България
Такеда България
Тел.: +359 2 958 27 36; +359 2 958 15 29

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Česká republika
Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722

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

Danmark
Takeda Pharma A/S
Tlf./Tel: +45 46 77 11 11

Nederland
Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777
nl.medical.info@takeda.com

Deutschland
Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα
TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Tel: +30 210 6729570
gr.info@takeda.com

España
Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

France
Takeda France S.A.S
Tél: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska
Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o
Tel: +385 1 377 88 96

Ireland
Takeda Products Ireland Limited
Tel: +353 (0) 1 6420021

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

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

Κύπρος
Takeda Pharma A/S
Τηλ: +45 46 77 11 11

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Norge
Takeda Nycomed AS
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich
Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50

Polska
Takeda Polska Sp. z o.o
tel. +48 22 608 13 00

Portugal
Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: +351 21 120 1457

România
Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija
Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Tel: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika
Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland
Oy Leiras Takeda Pharmaceuticals Ab
Tel. +358 20 746 5000

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom
Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 1628 537 900

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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