SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat alogliptinebenzoaat, overeenkomend met 12,5 mg alogliptine en 850 mg metforminehydrochloride.

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat alogliptinebenzoaat, overeenkomend met 12,5 mg alogliptine en 1.000 mg metforminehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Vipdomet 12,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Lichtgele, langwerpige (ongeveer 21,0 mm lang en 10,1 mm breed), biconvexe, filmomhulde tabletten, met aan één kant de aanduiding “12.5/850” en aan de andere kant “322M” in reliëfopdruk.

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten
Vaalgele, langwerpige (ongeveer 22,3 mm lang en 10,7 mm breed), biconvexe, filmomhulde tabletten, met aan één kant de aanduiding “12.5/1000” en aan de andere kant “322M” in reliëfopdruk.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vipdomet is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2 die 18 jaar en ouder zijn:

- als aanvulling op een dieet en lichaamsbeweging, om de glykemische regulatie te verbeteren bij volwassen patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn met de maximale verdraagbare dosis van metformine alleen of patiënten die al behandeld worden met een combinatie van alogliptine en metformine.

- in combinatie met pioglitazon (d.w.z. triple combinatietherapie) als aanvulling op een dieet en lichaamsbeweging bij volwassen patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn met hun maximale verdraagbare dosering van metformine en pioglitazon.

- in combinatie met insuline (d.w.z. triple combinatietherapie) als aanvulling op een dieet en lichaamsbeweging, om de glykemische regulatie bij patiënten te verbeteren wanneer onvoldoende glykemische regulatie bereikt wordt met alleen een stabiele dosis insuline en metformine.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor de verschillende doseringsschema's is Vipdomet beschikbaar in sterktes van 12,5 mg/850 mg en 12,5 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten.

Volwassenen (≥ 18 jaar) met een normale nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) ≥ 90 ml/min)

De dosis moet individueel worden vastgesteld, op basis van het huidige behandelschema van de patiënt.

Voor patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn met alleen een maximale verdraagbare dosis metforminehydrochloride is de aanbevolen dosis één tablet 12,5 mg/850 mg of 12,5 mg/1.000 mg tweemaal daags, overeenkomend met 25 mg alogliptine plus 1.700 mg of 2.000 mg metforminehydrochloride dagelijks, afhankelijk van de dosis metforminehydrochloride die al werd ingenomen.

Voor patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn met een tweevoudige therapie met een maximale verdraagbare dosis metformine en pioglitazon dient de dosis pioglitazon gelijk te worden gehouden en dient Vipdomet gelijktijdig te worden toegediend, waarbij van alogliptine tweemaal daags 12,5 mg wordt ingenomen (totale dagelijkse dosis 25 mg) en van metforminehydrochloride ongeveer dezelfde dosis (tweemaal daags ofwel 850 mg ofwel 1.000 mg) die al werd ingenomen.

Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden wanneer alogliptine wordt gebruikt in combinatie met metformine en een thiazolidinedion omdat een verhoogd risico op hypoglykemie is waargenomen bij deze triple therapie (zie rubriek 4.4). Een lagere dosis van het thiazolidinedion of metformine kan overwogen worden in geval van hypoglykemie.

Voor patiënten die overschakelen van afzonderlijke tabletten alogliptine en metformine (als tweevoudige therapie of als onderdeel van een triple therapie met insuline) dienen de doseringen van zowel alogliptine als metformine hetzelfde te zijn als de totale dagelijkse doses die al werden ingenomen; de afzonderlijke dosis alogliptine dient te worden gehalveerd omdat deze tweemaal per dag wordt ingenomen, terwijl de dosering van metformine onveranderd dient te blijven.

Voor patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn met een tweevoudige combinatietherapie met insuline en de maximale verdraagbare dosis metformine dient de dosis Vipdomet zodanig te zijn dat van alogliptine tweemaal daags 12,5 mg wordt ingenomen (totale dagelijkse dosis 25 mg) en van metformine ongeveer dezelfde dosis die al werd ingenomen.

Een lagere dosis insuline kan overwogen worden om het risico op hypoglykemie te verlagen.

Maximale dagelijkse dosis
De maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 25 mg alogliptine dient niet overschreden te worden.

Specifieke populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)
Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd. Echter, alogliptine dient voorzichtig gedoseerd te worden bij patiënten met een hoge leeftijd wegens de mogelijk verlaagde nierfunctie bij deze bevolkingsgroep.

Nierfunctiestoornis
Voor aanvang van de behandeling met metformine-bevattende geneesmiddelen dient een GFR te worden bepaald, en ten minste jaarlijks daarna. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van nierfunctiestoornissen en bij ouderen dient de nierfunctie vaker te worden bepaald, bijv. iedere 3-6 maanden.
De maximale dagdosis voor metformine dient bij voorkeur te worden verdeeld over 2-3 dagdoses. Factoren die het risico op lactaatacidose kunnen verhogen (zie rubriek 4.4) dienen te worden beoordeeld voordat aanvang met metformine overwogen wordt bij patiënten met GFR < 60 ml/min.
Als er geen geschikte sterkte van Vipdomet beschikbaar is, dienen de individuele bestanddelen gebruikt te worden in plaats van de vaste dosiscombinatie.

GFR ml/min	Metformine	Alogliptine*
60-89	Maximale dagdosis is 3.000 mg Dosisreductie kan worden overwogen in relatie tot afnemende nierfunctie.	Geen dosisaanpassing Maximale dagelijkse dosis bedraagt 25 mg.
45-59	Maximale dagdosis is 2.000 mg De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.	Maximale dagelijkse dosis bedraagt 12,5 mg.
30-44	Maximale dagdosis is 1.000 mg. De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.	Maximale dagelijkse dosis bedraagt 12,5 mg.
< 30	Metformine is gecontraïndiceerd	Maximale dagelijkse dosis bedraagt 6,25 mg.

* Een dosisaanpassing van alogliptine gebeurt op basis van een farmacokinetische studie waarbij de nierfunctie wordt gecontroleerd aan de hand van de creatinineklaring (CrCl) geschat volgens de Cockcroft-Gault-formule.

Leverfunctiestoornis
Vipdomet mag niet worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Vipdomet bij kinderen en jongeren < 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Vipdomet dient tweemaal daags te worden ingenomen, vanwege de farmacokinetiek van de metformine-component. Het dient ook met een maaltijd te worden ingenomen om de gastro-intestinale bijwerkingen van metformine te verminderen. De tabletten moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt.

Indien een dosis vergeten wordt, moet die worden ingenomen zodra de patiënt eraan denkt. Er mag niet op één tijdstip een dubbele dosis worden ingenomen. In dat geval dient de gemiste dosis te worden overgeslagen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of een voorgeschiedenis van een ernstige overgevoeligheidsreactie, waaronder een anafylactische reactie, anafylactische shock en angio-oedeem, op om het even welke dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)-remmer (zie rubriek 4.4 en 4.8).
- Alle vormen van acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose)
- Diabetisch precoma
- Ernstig nierfalen (GFR < 30 ml/min)
- Acute aandoeningen die de nierfunctie zouden kunnen aantasten, zoals:
  - dehydratatie
  - ernstige infectie
  - shock
- Acute of chronische ziekte die weefselhypoxie kan veroorzaken (zie rubriek 4.4), zoals:
  - hartfalen of respiratoir falen
  - recent myocardinfarct
  - shock
- Leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4)
- Acute alcoholintoxicatie, alcoholisme (zie rubriek 4.4 en 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Vipdomet mag niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes mellitus type 1. Vipdomet is geen vervangmiddel voor insuline bij patiënten die insuline nodig hebben.

Lactaatacidose

Lactaatacidose, een zeer zeldzame, maar ernstige metabole complicatie, treedt het vaakst op bij acute verslechtering van de nierfunctie of cardiopulmonale ziekte of sepsis. Accumulatie van metformine treedt op bij acute verslechtering van de nierfunctie en verhoogt het risico op lactaatacidose.

In het geval van dehydratie (ernstige diarree of braken, koorts of verminderde vochtinname) dient Vipdomet tijdelijk gestaakt te worden en wordt de patiënt aanbevolen contact op te nemen met een zorgverlener.

Geneesmiddelen die de nierfunctie acuut kunnen verstoren (zoals antihypertensiva, diuretica en niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs)) dienen met voorzichtigheid gestart te worden bij patiënten die met metformine behandeld worden. Andere risicofactoren voor lactaatacidose zijn overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en aandoeningen die geassocieerd worden met hypoxie, evenals gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die tot lactaatacidose kunnen leiden (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Patiënten en/of verzorgers dienen geïnformeerd te worden over het risico op lactaatacidose. Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn, spierkrampen, astenie en hypothermie gevolgd door coma. Bij mogelijke symptomen dient de patiënt te stoppen met het innemen van Vipdomet en direct medische hulp te zoeken. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn een verlaagde bloed pH (< 7,35), een verhoogde plasmalactaatspiegel (> 5 mmol/l) en een verhoogde ‘anion gap’ en lactaat/pyruvaatverhouding.

Patiënten met een bekende of vermoede mitochondriale ziekte

Bij patiënten van wie bekend is dat ze een mitochondriale ziekte hebben, zoals het MELAS-syndroom (mitochondriale encefalopathie met lactaatacidose en beroerteachtige episodes) en van moederszijde geërfde diabetes en doofheid (*maternal inherited diabetes and deafness*, MIDD), wordt metformine niet aanbevolen vanwege het risico op exacerbatie van lactaatacidose en neurologische complicaties die kunnen leiden tot verergering van de ziekte.

Bij tekenen en symptomen die het MELAS-syndroom of MIDD doen vermoeden na inname van metformine, moet de behandeling met metformine onmiddellijk worden gestaakt en moet onmiddellijk een diagnostische evaluatie plaatsvinden.

Toediening van joodhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van joodhoudende contrastmiddelen kan leiden tot contrastgeïnduceerde nefropathie, met accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactaatacidose als gevolg. Vipdomet dient gestaakt te worden voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek en niet te worden hervat tot ten minste 48 uur daarna, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en stabiel is bevonden (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Nierfunctie

De GFR dient te worden bepaald voor aanvang van de behandeling en regelmatig daarna, zie rubriek 4.2. Metformine is gecontraïndiceerd bij patiënten met GFR < 30 ml/min en dient tijdelijk gestaakt te worden bij omstandigheden die de nierfunctie veranderen, zie rubriek 4.3.

Een verminderde nierfunctie komt bij oudere patiënten vaak voor en is asymptomatisch. Extra voorzichtigheid is geboden in situaties waarin een nierfunctiestoornis kan ontstaan, bijvoorbeeld bij het instellen van antihypertensieve of diuretische therapie of bij het starten van een behandeling met een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID).

Chirurgie

Omdat Vipdomet metformine bevat, moet de behandeling worden gestaakt wanneer een chirurgische ingreep onder algehele, spinale of epidurale anesthesie plaatsvindt. De behandeling mag niet eerder dan 48 uur na chirurgie of hervatting van orale voeding hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden.

Leverfunctiestoornissen

Alogliptine werd niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh score > 9) en wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten (zie rubriek 4.2, 4.3 en 5.2).

Gebruik met andere anti-hyperglykemische middelen en bij hypoglykemie

Het is bekend dat insuline hypoglykemie kan veroorzaken. Daarom kan een lagere dosis insuline worden overwogen om het risico op hypoglykemie te verlagen wanneer dit geneesmiddel in combinatie met Vipdomet wordt gebruikt (zie rubriek 4.2).

Door het verhoogde risico op hypoglykemie in combinatie met pioglitazon, kan een lagere dosis aan pioglitazon worden overwogen om het risico op hypoglykemie te reduceren wanneer dit geneesmiddel samen met Vipdomet wordt gebruikt (zie rubriek 4.2).

Niet onderzochte combinaties

Vipdomet mag niet in combinatie met een sulfonylureumderivaat worden gebruikt, omdat de veiligheid en werkzaamheid van deze combinatie niet volledig zijn vastgesteld.

Wijziging van de klinische status van patiënten bij wie diabetes mellitus type 2 voordien onder controle was

Omdat Vipdomet metformine bevat, dient elke patiënt met diabetes mellitus type 2 die voordien goed onder controle was met Vipdomet, die afwijkende laboratoriumuitslagen of een klinische ziekte krijgt (in het bijzonder vage en onvoldoende gedefinieerde ziekten) direct te worden

beoordeeld op verschijnselen van ketoacidose of lactaatacidose. De bepaling van elektrolyten en ketonen in het serum, bloedglucose en, indien geïndiceerd, pH en lactaat-, pyruvaat- en metforminegehaltes van het bloed, dienen onderdeel uit te maken van deze evaluatie. Indien acidose in een van deze twee vormen optreedt, moet Vipdomet onmiddellijk worden stopgezet en moeten andere, gepaste corrigerende maatregelen worden ingesteld.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties, met inbegrip van anafylactische reacties, angio-oedeem en exfoliatieve huidaandoeningen waaronder het Stevens-Johnsonsyndroom en erythema multiforme, werden waargenomen bij DPP-4-remmers en werden spontaan gemeld voor alogliptine in de postmarketingfase. In klinisch onderzoek met alogliptine werden anafylactische reacties met een lage incidentie gemeld.

Acute pancreatitis

Het gebruik van DPP-4-remmers is in verband gebracht met een risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis. In een gepoolde analyse van de gegevens van 13 onderzoeken bedroeg het totale aantal meldingen van pancreatitis bij patiënten die werden behandeld met 25 mg alogliptine, 12,5 mg alogliptine, actieve controle of placebo respectievelijk 2, 1, 1 of 0 voorvallen per 1.000 patiëntjaren. In het cardiovasculaire uitkomstonderzoek bedroeg het aantal meldingen van pancreatitis bij patiënten die met alogliptine of placebo werden behandeld respectievelijk 3 of 2 voorvallen per 1.000 patiëntjaren. Er zijn spontane meldingen geweest van acute pancreatitis als bijwerking in de postmarketingfase. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het kenmerkende symptoom van acute pancreatitis: aanhoudende, ernstige abdominale pijn, die kan uitstralen naar de rug. Als pancreatitis wordt vermoed, dient Vipdomet te worden gestopt; als acute pancreatitis wordt bevestigd, mag Vipdomet niet opnieuw worden gestart. Voorzichtigheid moet in acht genomen worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis.

Effecten op de lever

Na het op de markt brengen werden er meldingen ontvangen van leverfunctiestoornissen, waaronder leverfalen. Een causaal verband is niet vastgesteld. Patiënten dienen nauwlettend opgevolgd te worden voor mogelijke afwijkingen aan de lever. Leverfunctietesten dienen onmiddellijk te worden uitgevoerd bij patiënten met symptomen die op leverschade kunnen wijzen. Indien een abnormaliteit wordt vastgesteld en een alternatieve etiologie niet kan worden vastgesteld, overweeg dan stopzetting van de behandeling met alogliptine.

Bulleus pemfigoïd

Na het op de markt brengen werd er melding gemaakt van bulleus pemfigoïd bij patiënten die DPP-4-remmers met alogliptine nemen. Als er vermoedens zijn van bulleus pemfigoïd, moet het gebruik van alogliptine worden stopgezet.

Vitamine B_{12}-deficiëntie

Metformine kan het serumgehalte van vitamine B_{12} verlagen. Het risico op een laag vitamine B_{12}-gehalte neemt toe naarmate de metforminedosis stijgt of de behandeling langer duurt en/of bij patiënten met risicofactoren waarvan bekend is dat ze vitamine B_{12}-deficiëntie veroorzaken. Indien vitamine B_{12}-deficiëntie wordt vermoed (zoals bij anemie of neuropathie), moet het vitamine B_{12}-serumgehalte worden gecontroleerd. Regelmatige controles van vitamine B_{12} kunnen nodig zijn bij patiënten met risicofactoren voor vitamine B_{12}-deficiëntie. De behandeling met metformine moet worden voortgezet zolang het wordt verdragen en niet gecontra-indiceerd is, en waar nodig moet de behandeling voor vitamine B_{12}-deficiëntie worden aangepast in overeenstemming met de actuele klinische richtlijnen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van 100 mg alogliptine eenmaal daags en 1.000 mg metforminehydrochloride tweemaal daags aan gezonde proefpersonen gedurende 6 dagen had geen klinisch relevante effecten op de farmacokinetiek van alogliptine of metformine.

Specifiek farmacokinetisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties is niet uitgevoerd met Vipdomet. In de volgende rubriek wordt een overzicht gegeven van de interacties die met de afzonderlijke componenten van Vipdomet (alogliptine/metformine) zijn waargenomen, zoals vermeld in de betreffende Samenvatting van de productkenmerken van elk van deze producten.

Interacties met metformine

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Alcohol
Alcoholintoxicatie is geassocieerd met een verhoogd risico op lactaatacidose, met name in het geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie.

Joodhoudende contrastmiddelen
Vipdomet moet voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek stopgezet worden en mag pas ten minste 48 uur erna hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Kationische geneesmiddelen
Kationische stoffen die via tubulaire uitscheiding via de nieren worden geëlimineerd (bijv. cimitedine), kunnen een wisselwerking hebben met metformine door competitie via gemeenschappelijke renale tubulaire transportsystemen. Een onderzoek dat werd uitgevoerd bij zeven normale, gezonde vrijwilligers toonde aan dat cimitedine (tweemaal daags 400 mg) de systemische blootstelling aan metformine (AUC, *area under the curve*) met 50% verhoogde en de C_{max} met 81%. Daarom dienen een nauwgezette monitoring van de glykemische regulatie, dosisaanpassing binnen de aanbevolen doseringen en wijzigingen van de diabetesbehandeling te worden overwogen bij gelijktijdige toediening van kationische geneesmiddelen die door tubulaire uitscheiding via de nieren worden geëlimineerd.

Combinaties die voorzorgsmaatregelen voor gebruik vereisen

Sommige geneesmiddelen kunnen de nierfunctie negatief beïnvloeden, wat het risico op lactaatacidose kan verhogen, bijv. NSAIDs, inclusief selectieve cyclo-oxygenase (COX) II-remmers, remmers van het angiotensine-converterend enzym (ACE-remmers), angiotensine-II-receptorantagonisten en diuretica, met name lisdiuretica. Wanneer dergelijke middelen gestart worden in combinatie met metformine, is zorgvuldige monitoring van de nierfunctie noodzakelijk.

Geneesmiddelen met intrinsieke hyperglykemische werking
Glucocorticoïden (toegediend via systemische en lokale weg), bèta-2-agonisten en diuretica (zie ook rubriek 4.4) hebben een intrinsieke hyperglykemische werking. De patiënt dient hierover te worden geïnformeerd en de bloedglucosespiegel dient vaker gecontroleerd te worden, vooral in het begin van de behandeling met zulke geneesmiddelen. Indien nodig dient de dosis Vipdomet te worden aangepast tijdens de behandeling met het andere geneesmiddel en bij het beëindigen daarvan.

ACE-remmers
ACE-remmers kunnen de bloedglucosespiegels verlagen. Indien nodig dient de dosis Vipdomet te worden aangepast tijdens de behandeling met het andere geneesmiddel en bij beëindiging daarvan.

Effecten van andere geneesmiddelen op alogliptine

Alogliptine wordt voor het grootste deel ongewijzigd in de urine uitgescheiden en de metabolisatie door het cytochroom (CYP) P450-enzymsysteem is verwaarloosbaar (zie rubriek 5.2). Interacties met CYP-remmers worden daarom niet verwacht en werden niet aangetoond.

Resultaten van klinische interactiestudies tonen ook aan dat er geen klinisch relevante effecten zijn van gemfibrozil (een CYP2C8/9-remmer), fluconazol (een CYP2C9-remmer), ketoconazol (een CYP3A4-remmer), ciclosporine (een P-glycoproteïneremmer), voglibose (een alfa-glucosidaseremmer), digoxine, metformine, cimetidine, pioglitazon of atorvastatine op de farmacokinetiek van alogliptine.

Effecten van alogliptine op andere geneesmiddelen

In-vitro-onderzoek wijst erop dat alogliptine de CYP450-isovormen niet remt en ook niet induceert bij concentraties die worden bereikt met de aanbevolen dosis van 25 mg alogliptine (zie rubriek 5.2). Interacties met substraten van CYP450-isovormen worden daarom niet verwacht en zijn niet aangetoond. Uit *in-vitro*-onderzoek is gebleken dat alogliptine geen substraat en geen remmer is van belangrijke transporters die geassocieerd zijn met dispositie van de werkzame stof in de nieren: organisch-anionentransporter 1, organisch-anionentransporter 3 of organisch-kationentransporter 2 (OCT2). Verder wijzen klinische gegevens niet op interactie met remmers of substraten van P-glycoproteïne.

In klinisch onderzoek had alogliptine geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van cafeïne, (R)-warfarine, pioglitazon, glyburide, tolbutamide, (S)-warfarine, dextromethorfan, atorvastatine, midazolam, een oraal contraceptivum (norethindron en ethinyloestradiol), digoxine, fexofenadine, metformine of cimetidine, waarmee *in vivo* bewijs werd geleverd van een lage neiging om interacties met substraten van CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, P-glycoproteïne en OCT2 te veroorzaken.

Bij gezonde proefpersonen had alogliptine bij gelijktijdige toediening met warfarine geen effect op de protrombinetijd of de INR (*International Normalised Ratio*).

Combinatie van alogliptine met andere antidiabetica

Resultaten van onderzoek met metformine, pioglitazon (thiazolidinedion), voglibose (alfa-glucosidaseremmer) en glyburide (sulfonylureumderivaat) hebben geen klinisch relevante farmacokinetische interacties aangetoond.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Vipdomet bij zwangere vrouwen. Uit onderzoek met zwangere ratten en gecombineerde behandeling met alogliptine en metformine is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3) bij ongeveer 5-20 maal de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen dosering (respectievelijk voor metformine en alogliptine).

Vipdomet mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Risico in verband met alogliptine

Er zijn geen gegevens over het gebruik van alogliptine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Risico in verband met metformine

Een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van metformine bij zwangere vrouwen duidt niet op een verhoogd risico van congenitale afwijkingen. De resultaten van dieronderzoek duiden bij klinisch relevante doseringen niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Er is geen onderzoek uitgevoerd met de gecombineerde werkzame stoffen van Vipdomet in zogende dieren. In onderzoeken die zijn uitgevoerd met de afzonderlijke werkzame stoffen werd zowel alogliptine als metformine uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Het is niet bekend of alogliptine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Metformine wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met Vipdomet moet worden gestaakt dan wel niet moet worden opgestart, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Het effect van Vipdomet op de vruchtbaarheid bij mensen is niet onderzocht. In dieronderzoek met alogliptine of met metformine zijn geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vipdomet heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen echter te worden gewaarschuwd voor het risico op hypoglykemie vooral wanneer gebruikt in combinatie met insuline of pioglitazon.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Acute pancreatitis is een ernstige bijwerking en is toe te schrijven aan de alogliptinecomponent van Vipdomet (zie rubriek 4.4). Overgevoeligheidsreacties, waaronder Stevens-Johnsonsyndroom, anafylactische reacties en angio-oedeem, zijn ernstig en zijn toe te schrijven aan de alogliptinecomponent van Vipdomet (zie rubriek 4.4). Lactaatacidose is een ernstige bijwerking die in zeer zeldzame gevallen kan voorkomen (< 1/10.000) en is toe te schrijven aan de metforminecomponent van Vipdomet (zie rubriek 4.4). Andere reacties, zoals infecties van de bovenste luchtwegen, nasofaryngitis, hoofdpijn, gastro-enteritis, abdominale pijn, diarree, braken, gastritis, gastro-oesofageale refluxziekte, pruritus, huiduitslag en hypoglykemie, komen vaak voor (≥ 1/100 tot < 1/10) (zie rubriek 4.4) en zijn toe te schrijven aan Vipdomet.

In klinisch onderzoek dat werd uitgevoerd ter ondersteuning van de werkzaamheid en veiligheid van Vipdomet werden alogliptine en metformine gelijktijdig als afzonderlijke tabletten toegediend. De resultaten van onderzoek naar bio-equivalentie tonen echter aan dat Vipdomet filmomhulde tabletten bio-equivalent zijn aan de corresponderende doses alogliptine en metformine wanneer deze gelijktijdig als afzonderlijke tabletten worden toegediend.

De verstrekte informatie is gebaseerd op een totaal van 7.150 patiënten met diabetes mellitus type 2, onder wie 4.201 patiënten die werden behandeld met alogliptine en metformine, die deelnamen aan 7 dubbelblinde, placebo- of actief-gecontroleerde klinische fase 3-onderzoeken. In deze onderzoeken werden de effecten geëvalueerd van gelijktijdig toegediende alogliptine en metformine op de glykemische regulatie, en hun veiligheid als initiële combinatietherapie, als tweevoudige therapie bij patiënten die eerst alleen met metformine waren behandeld en als aanvullende therapie bij een thiazolidinedion of insuline.

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

De bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse **Bijwerking**	**Frequentie van de bijwerkingen**		
	Alogliptine	**Metformine**	**Vipdomet**
Infecties en parasitaire aandoeningen			
infecties van de bovenste luchtwegen	vaak		vaak
nasofaryngitis	vaak		vaak
Immuunsysteemaandoeningen			
overgevoeligheidsreacties*	niet bekend		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
lactaatacidose*		zeer zelden	
vitamine B_{12}-afname/-deficiëntie*		vaak	
hypoglykemie*	vaak		vaak
Zenuwstelselaandoeningen			
hoofdpijn	vaak		vaak
metaalachtige smaak		vaak	
Maag-darmstelselaandoeningen			
gastro-enteritis			vaak
abdominale pijn*	vaak	zeer vaak	vaak
diarree*	vaak	zeer vaak	vaak
braken*		zeer vaak	vaak
gastritis			vaak
gastro-oesofageale refluxziekte	vaak		vaak
verminderde eetlust		zeer vaak	
misselijkheid		zeer vaak	
acute pancreatitis*	niet bekend		
Lever- en galaandoeningen			
leverontsteking (hepatitis)		zeer zelden	
afwijkingen in leverfunctietests*		zeer zelden	
leverfunctiestoornis, inclusief leverfalen*	niet bekend		
Huid- en onderhuidaandoeningen			
pruritus	vaak	zeer zelden	vaak

huiduitslag	vaak		vaak
erytheem		zeer zelden	
exfoliatieve huidaandoeningen, waaronder Stevens-Johnsonsyndroom*	niet bekend		
erythema multiforme*	niet bekend		
angio-oedeem*	niet bekend		
urticaria	niet bekend	zeer zelden	
bulleus pemfigoïd*	niet bekend		
Nier- en urinewegaandoeningen			
interstitiële nefritis	niet bekend		
* zie rubriek 4.4 voor meer informatie			

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Lactaatacidose: 0,03 gevallen/1.000 patiëntjaren (zie rubriek 4.4).

Gastro-intestinale symptomen treden het vaakst op tijdens het instellen van de behandeling en verdwijnen in de meeste gevallen spontaan. Ze kunnen worden voorkomen door metformine in 2 dagelijkse doseringen tijdens of na een maaltijd in te nemen.

Er zijn geïsoleerde gevallen van hepatitis of afwijkingen in leverfunctietests gemeld die herstelden na het stoppen met metformine.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot overdosering van Vipdomet.

Alogliptine

De hoogste doseringen alogliptine die in klinische studies werden toegediend, waren enkelvoudige doseringen van 800 mg aan gezonde proefpersonen en doseringen van 400 mg eenmaal daags, gedurende 14 dagen, aan patiënten met diabetes mellitus type 2 (dit komt overeen met respectievelijk 32 keer en 16 keer de aanbevolen totale dagelijkse dosis van 25 mg alogliptine).

Metformine

Een ruime overdosering van metformine of bijkomende risico's kunnen leiden tot lactaatacidose. Lactaatacidose is een medisch noodgeval en moet in een ziekenhuis worden behandeld.

Behandelbeleid

In geval van overdosering dienen gepaste ondersteunende maatregelen te worden genomen op basis van de klinische status van de patiënt.

Minimale hoeveelheden alogliptine worden verwijderd door hemodialyse (ongeveer 7% van de verbinding werd verwijderd tijdens een dialysesessie van 3 uur). Daarom geeft hemodialyse weinig klinisch voordeel in het verwijderen van een overdosis alogliptine. Het is niet bekend of alogliptine wordt verwijderd door peritoneale dialyse.

De meest effectieve methode om lactaat en metformine te verwijderen is hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen bij diabetes; combinaties van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen.

ATC-code: A10BD13.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

In Vipdomet zijn twee antihyperglykemische geneesmiddelen met complementaire en verschillende werkingsmechanismen gecombineerd om de glykemische controle te verbeteren bij patiënten met diabetes mellitus type 2: alogliptine, een dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmer, en metformine, een stof uit de klasse van de biguaniden.

Alogliptine

Alogliptine is een sterke en zeer selectieve remmer van DPP-4, > 10.000 maal selectiever voor DPP-4 dan andere, verwante enzymen, waaronder DPP-8 en DPP-9. DPP-4 is het belangrijkste enzym dat betrokken is in de snelle afbraak van de incretinehormonen, 'glucagon-like peptide-1 (GLP-1)' en GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide)*, die door de darm afgegeven worden en die na een maaltijd toenemen. GLP-1 en GIP verhogen de biosynthese en de secretie van insuline door de bètacellen van de pancreas, terwijl GLP-1 ook de glucagonsecretie en de productie van glucose door de levercellen remt. Daardoor verbetert alogliptine de glykemische regulatie via een glucose-afhankelijk mechanisme, waarbij de afgifte van insuline verhoogd wordt en de glucagonwaarden onderdrukt worden wanneer de glucosewaarden hoog zijn.

Metformine

Metformine is een biguanide met antihyperglykemische werking, die zowel het basale als het postprandiale plasmaglucosegehalte verlaagt. Het stimuleert de insulinesecretie niet en leidt daarom niet tot hypoglykemie.

Metformine kan via 3 mechanismen werken:

- door het verlagen van de glucosevorming in de lever, door de gluconeogenese en de glucogenolyse te remmen.
- in spieren, door de insulinegevoeligheid matig te verhogen, waardoor de perifere glucoseopname en het perifere glucoseverbruik worden verbeterd.
- door de opname van glucose in de darmen te vertragen.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door in te werken op het glycogeensynthase. Het verhoogt ook de transportcapaciteit van specifieke types glucosetransporteiwitten op de celmembraan (GLUT-1 en GLUT-4).

Bij mensen heeft metformine, onafhankelijk van zijn werking op de glykemie, gunstige effecten op het vetmetabolisme. Dit is aangetoond bij

therapeutische doseringen in gecontroleerd klinisch onderzoek op de middellange en lange termijn; metformine verlaagt het totaal cholesterol, LDL-cholesterol en de triglyceridengehaltes.

Klinische werkzaamheid

In klinisch onderzoek dat werd uitgevoerd ter ondersteuning van de werkzaamheid van Vipdomet werden alogliptine en metformine gelijktijdig als afzonderlijke tabletten toegediend. De resultaten van onderzoek naar bio-equivalentie tonen echter aan dat Vipdomet filmomhulde tabletten bio-equivalent zijn aan de corresponderende doses alogliptine en metformine wanneer deze gelijktijdig als afzonderlijke tabletten worden toegediend.

De gelijktijdige toediening van alogliptine en metformine is onderzocht als tweevoudige therapie bij patiënten die eerst alleen met metformine werden behandeld, en als aanvullende therapie bij een thiazolidinedion of insuline.

Toediening van 25 mg alogliptine aan patiënten met diabetes mellitus type 2 gaf binnen 1 tot 2 uur een piekremming van DPP-4 die zowel na een enkelvoudige dosis van 25 mg als na eenmaaldaagse doseringen gedurende 14 dagen hoger was dan 93%. De remming van DPP-4 bleef gedurende 24 uur hoger dan 81% na 14 dagen toediening. Wanneer de gemiddelde 4-uur-postprandiale glucoseconcentraties werden berekend van ontbijt, lunch en avondeten samen, leidde 14 dagen behandeling met 25 mg alogliptine tot een gemiddelde, placebogecorrigeerde daling van -35,2 mg/dl ten opzichte van de uitgangswaarde.

Zowel enkel 25 mg alogliptine als 25 mg alogliptine in combinatie met 30 mg pioglitazon toonden, vergeleken met placebo, in week 16 een significante daling in postprandiale glucose- en glucagonspiegels, terwijl de gehaltes postprandiaal actief GLP-1 significant waren gestegen ($p < 0,05$). Bovendien gaven enkel 25 mg alogliptine en 25 mg alogliptine in combinatie met 30 mg pioglitazon in week 16 statistisch significante dalingen ($p < 0,001$) van de totale triglyceriden, gemeten als de postprandiale incrementele verandering van de $AUC_{(0-8)}$ ten opzichte van de uitgangswaarde, vergeleken met placebo.

Een totaal van 7.151 patiënten met diabetes mellitus type 2, onder wie 4.202 patiënten die werden behandeld met alogliptine en metformine, hebben deelgenomen aan 7 dubbelblinde, placebo- of actief-gecontroleerde klinische fase 3-onderzoeken die werden uitgevoerd om de effecten van gelijktijdig toegediende alogliptine en metformine op de glykemische regulatie en de veiligheid van deze middelen te beoordelen. In deze onderzoeken hadden 696 met alogliptine/metformine behandelde patiënten een leeftijd van ≥ 65 jaar.

Over het geheel genomen leidde de behandeling met de aanbevolen totale dagelijkse dosis van 25 mg alogliptine in combinatie met metformine tot een verbetering van de glykemische regulatie. Dit werd vastgesteld door klinisch relevante en statistisch significante dalingen van geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) en van nuchtere plasmaglucose (FPG: *fasting plasma glucose)* ten opzichte van controle, vanaf de uitgangswaarden tot het eindpunt van het onderzoek. De daling in HbA1c was over verschillende subgroepen ongeveer gelijk, met inbegrip van nierfunctiestoornissen, leeftijd, geslacht, ras en body mass index, terwijl verschillen tussen etniciteiten (vb. blanken en niet-blanken) klein waren. Klinische relevante dalingen in HbA1c ten opzichte van controle werden ook waargenomen, ongeacht de achtergrondbehandeling bij aanvang. Hogere HbA1c-uitgangswaarden waren geassocieerd met grotere dalingen in HbA1c. Over het algemeen waren de effecten van alogliptine op lichaamsgewicht en lipiden neutraal.

Alogliptine als aanvullende therapie bij metformine

De toevoeging van 25 mg alogliptine eenmaal daags aan metforminehydrochloride-therapie (gemiddelde dosis = 1.847 mg) leidde tot statistisch significante verbeteringen, ten opzichte van de uitgangswaarden, in HbA1c en het nuchtere plasmaglucose in week 26, vergeleken met toevoeging van placebo (Tabel 2). Significant meer patiënten die 25 mg alogliptine kregen (44,4%) dan patiënten die placebo kregen (18,3%) bereikten HbA1c-streefwaarden van ≤ 7,0% in week 26 ($p < 0,001$).

De toevoeging van eenmaal daags 25 mg alogliptine aan behandeling met metforminehydrochloride (gemiddelde dosis = 1.835 mg) resulteerde in verbeteringen in de HbA1c-waarde op week 52 en week 104 ten opzichte van de uitgangssituatie. Op week 52 was de daling van de HbA1c-waarde bij gebruik van 25 mg alogliptine plus metformine (-0,76%, tabel 3) gelijk aan de daling die werd veroorzaakt door gebruik van glipizide (gemiddelde dosis = 5,2 mg) plus behandeling met metforminehydrochloride (gemiddelde dosis = 1.824 mg, -0,73%). Op week 104 was de daling van de HbA1c-waarde door 25 mg alogliptine plus metformine (-0,72%, tabel 3) groter dan de daling veroorzaakt door glipizide plus metformine (-0,59%). De gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangssituatie van de nuchtere glucosewaarde in plasma bij gebruik van 25 mg alogliptine en metformine was op week 52 significant groter dan de verandering voor glipizide en metformine ($p < 0,001$). Op week 104 was de gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangssituatie van de nuchtere glucosewaarde in plasma bij gebruik van 25 mg alogliptine en metformine -3,2 mg/dl in vergelijking met 5,4 mg/dl voor glipizide en metformine. In vergelijking met patiënten die glipizide en metformine ontvingen (42,8%) bereikten patiënten die 25 mg alogliptine en metformine ontvingen (48,5%) vaker een doelwaarde HbA1c van ≤ 7,0% ($p = 0,004$).

Gelijktijdige toediening van tweemaal daags 12,5 mg alogliptine en 1.000 mg metforminehydrochloride leidde tot statistisch significante verbeteringen, ten opzichte van de uitgangswaarden, in HbA1c en nuchtere plasmaglucose in week 26, vergeleken met ofwel enkel 12,5 mg alogliptine tweemaal daags ofwel enkel 1.000 mg metforminehydrochloride tweemaal daags. Significant meer patiënten die tweemaal daags 12,5 mg alogliptine en 1.000 mg metforminehydrochloride kregen (59,5%) dan patiënten die ofwel tweemaal daags alleen 12,5 mg alogliptine (20,2%; $p < 0,001$) ofwel tweemaal daags alleen 1.000 mg metforminehydrochloride (34,3%; $p < 0,001$) kregen, bereikten HbA1c-streefwaarden van < 7% in week 26.

Alogliptine als aanvullende therapie bij metformine met een thiazolidinedion

De toevoeging van 25 mg alogliptine eenmaal daags aan pioglitazon-therapie (gemiddelde dosis = 35,0 mg, met of zonder metformine of een sulfonylureumderivaat) leidde tot statistisch significante verbeteringen, ten opzichte van de uitgangswaarden, in HbA1c en nuchtere plasmaglucose in week 26, vergeleken met toevoeging van placebo (Tabel 2). Klinisch relevante dalingen in HbA1c ten opzichte van placebo zijn ook waargenomen met 25 mg alogliptine, ongeacht of patiënten gelijktijdig werden behandeld met metformine of een sulfonylureumderivaat. Significant meer patiënten die 25 mg alogliptine kregen (49,2%) dan patiënten die placebo kregen (34,0%) bereikten HbA1c-streefwaarden van ≤ 7,0% in week 26 ($p = 0,004$).

De toevoeging van 25 mg alogliptine eenmaal daags aan therapie met 30 mg pioglitazon in combinatie met metforminehydrochloride (gemiddelde dosis = 1.867,9 mg) leidde tot verbeteringen, ten opzichte van de uitgangswaarden, in HbA1c in week 52 die zowel niet-inferieur als statistisch superieur waren aan de verbeteringen die werden verkregen met therapie met 45 mg pioglitazon in combinatie met metforminehydrochloride (gemiddelde dosis = 1.847,6 mg; Tabel 3). De significante dalingen van HbA1c die werden waargenomen met 25 mg alogliptine plus 30 mg pioglitazon en metformine waren over de gehele behandelperiode van 52 weken consistent, vergeleken met 45 mg pioglitazon en metformine ($p < 0,001$ op alle tijdstippen). Daarnaast was de gemiddelde verandering in FPG ten opzichte van de uitgangswaarden in week 52 voor 25 mg alogliptine plus 30 mg pioglitazon en metformine significant groter dan die voor 45 mg pioglitazon en metformine ($p < 0,001$). Significant meer patiënten die 25 mg alogliptine plus 30 mg pioglitazon en metformine kregen (33,2%) dan patiënten die 45 mg pioglitazon en metformine kregen (21,3%) bereikten HbA1c-streefwaarden van ≤ 7,0% in week 52 ($p < 0,001$).

Alogliptine als aanvullende therapie bij metformine met insuline

De toevoeging van eenmaal daags 25 mg alogliptine aan insuline-therapie (gemiddelde dosis = 56,5 IE, met of zonder metformine) leidde tot statistisch significante verbeteringen, ten opzichte van de uitgangswaarden, in HbA1c en FPG in week 26, vergeleken met toevoeging van placebo (Tabel 2). Klinisch relevante dalingen van HbA1c ten opzichte van placebo zijn ook waargenomen met 25 mg alogliptine, ongeacht of patiënten gelijktijdig werden behandeld met metformine. Meer patiënten die 25 mg alogliptine kregen (7,8%) dan patiënten die placebo kregen (0,8%) bereikten HbA1c-streefwaarden van ≤ 7,0% in week 26.

Tabel 2: Verandering in HbA1c (%) ten opzichte van de uitgangswaarden in week 26 met 25 mg alogliptine per placebogecontroleerde studie (FAS, LOCF)

Studie	Gemiddelde uitgangswaarde HbA1c (%) (SD)	Gemiddelde verandering in HbA1c ten opzichte van de uitgangswaarden (%)† (SE)	Voor placebo gecorrigeerde verandering in HbA1c (%)† ten opzichte van de uitgangswaarden (2-zijdig 95% BI)
Placebo-gecontroleerde studies met aanvullende combinatietherapie			
Alogliptine 25 mg eenmaal daags met metformine (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67; -0,30)
Alogliptine 25 mg eenmaal daags met een sulfonylureumderivaat (n = 197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73; -0,33)
Alogliptine 25 mg eenmaal daags met een thiazolidinedion ± metformine of een sulfonylureumderivaat (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
Alogliptine eenmaal daags 25 mg met insuline + metformine (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)

FAS = *full analysis set* (volledige analysedataset)
LOCF = *last observation carried forward*
† Kleinste kwadratengemiddelden, gecorrigeerd voor voorafgaande antihyperglykemische behandelstatus en uitgangswaarden.
* p < 0,001 in vergelijking met placebo of placebo + combinatiebehandeling

Tabel 3: Verandering in HbA1c (%) ten opzichte van de uitgangswaarden met 25 mg alogliptine per actief-gecontroleerde studie (PPS, LOCF)			
Studie	**Gemiddelde uitgangs-waarde HbA1c (%) (SD)**	**Gemiddelde verandering in HbA1c (%)† ten opzichte van de uitgangswaarden (SE)**	**Verandering in HbA1c (%)† ten opzichte van de uitgangswaarden, gecorrigeerd voor behandeling (1-zijdig BI)**
Studies met aanvullende combinatietherapie			
Alogliptine 25 mg eenmaal daags met metformine vs. een sulfonylureumderivaat + metformine			
Verandering in week 52 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-oneindig, 0,059)
Verandering in week 104 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-oneindig, -0,006)
Alogliptine 25 mg eenmaal daags met een thiazolidinedion + metformine vs. een getitreerde thiazolidinedion + metformine			
Verandering in week 26 (n = 303)			
Verandering in week 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-oneindig, -0,35)
	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-oneindig, -0,28)
PPS = per protocol set LOCF = *last observation carried forward* *Non-inferioriteit en superioriteit statistisch aangetoond † Kleinste kwadratengemiddelden, gecorrigeerd voor voorafgaande antihyperglykemische behandelstatus en uitgangswaarden.			

Ouderen (≥ 65 jaar)

De werkzaamheid en veiligheid van de aanbevolen doses alogliptine en metformine in een subgroep patiënten met diabetes mellitus type 2 en een leeftijd ≥ 65 jaar zijn onderzocht en consistent bevonden met het profiel dat werd verkregen bij patiënten < 65 jaar.

Klinische veiligheid

Cardiovasculaire veiligheid

In een gepoolde analyse van de gegevens van 13 onderzoeken waren de totale incidenties voor cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale CVA vergelijkbaar bij patiënten die werden behandeld met 25 mg alogliptine, actieve controle of placebo.

Daarnaast werd bij 5.380 patiënten met een hoog onderliggend cardiovasculair risico een prospectief, gerandomiseerd, cardiovasculair uitkomstonderzoek naar de veiligheid verricht om het effect van alogliptine in vergelijking met placebo (wanneer dit aan de standaardbehandeling werd toegevoegd) te onderzoeken op ernstige cardiovasculaire voorvallen (MACE), waaronder de tijd tot aan het eerste optreden van een voorval in het samengestelde eindpunt voor cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale CVA bij patiënten met een recent (in de afgelopen 15 tot 90 dagen) acuut coronair voorval. Bij de uitgangssituatie hadden de patiënten een gemiddelde leeftijd van 61 jaar, een gemiddelde duur van de diabetes van 9,2 jaar en een gemiddelde HbA1c van 8,0%.

In het onderzoek werd aangetoond dat alogliptine het risico op een MACE niet verhoogde ten opzichte van placebo [risicoverhouding: 0,96; 1-zijdig 99% Betrouwbaarheidsinterval: 0-1,16]. In de alogliptinegroep maakte 11,3% van de patiënten een MACE door in vergelijking met 11,8% van de patiënten in de placebogroep.

Tabel 4. MACE gemeld in cardiovasculair uitkomstonderzoek		
	Aantal patiënten (%)	
	Alogliptine 25 mg	**Placebo**
	N = 2.701	N = 2.679
Primair samengesteld eindpunt [eerste voorval van cardiovasculair overlijden, niet-fataal MI en niet-fatale CVA]	**305 (11,3)**	**316 (11,8)**
Cardiovasculair overlijden*	89 (3,3)	111 (4,1)
Niet-fataal myocardinfarct	187 (6,9)	173 (6,5)
Niet-fatale CVA	29 (1,1)	32 (1,2)
*In totaal overleden 153 proefpersonen (5,7%) in de alogliptinegroep en 173 proefpersonen (6,5%) in de placebogroep (overlijden ongeacht de oorzaak)		

Er waren 703 patiënten die binnen het samengestelde eindpunt voor secundaire MACE (eerste voorval van cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale CVA en urgente revascularisatie als gevolg van instabiele angina pectoris) een voorval doormaakten. In de alogliptinegroep maakte 12,7% (344 proefpersonen) binnen het samengestelde eindpunt voor secundaire MACE een voorval door, in vergelijking met 13,4% (359 proefpersonen) in de placebogroep [risicoverhouding = 0,95; 1-zijdig 99% Betrouwbaarheidsinterval: 0-1,14].

Hypoglykemie

In een gepoolde analyse van de gegevens van 12 onderzoeken was de totale incidentie van alle episoden van hypoglykemie samen bij patiënten die werden behandeld met 25 mg alogliptine lager dan bij patiënten die werden behandeld met 12,5 mg alogliptine, actieve controle of placebo (respectievelijk 3,6%; 4,6%; 12,9% en 6,2%). De meeste van deze episoden hadden een lichte tot matige intensiteit. De totale incidentie van episoden van ernstige hypoglykemie was vergelijkbaar bij patiënten die werden behandeld met 25 mg of met 12,5 mg alogliptine, en lager dan de incidentie bij patiënten die werden behandeld met actieve controle of placebo (respectievelijk 0,1%; 0,1%; 0,4% en 0,4%). In het prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde cardiovasculaire uitkomstonderzoek waren de door de onderzoeker gemelde voorvallen van hypoglykemie bij patiënten die naast de standaardbehandeling placebo ontvingen (6,5%) gelijk aan die bij patiënten die alogliptine ontvingen (6,7%).

In een klinische studie met alogliptine als monotherapie was de incidentie van hypoglykemie ongeveer gelijk aan die met placebo, en deze was lager dan de incidentie met placebo in een andere studie met alogliptine als aanvullende therapie bij een sulfonylureumderivaat.

Meer gevallen van hypoglykemie zijn waargenomen met triple therapie met een thiazolidinedion en metformine en in combinatie met insuline, zoals ook met andere DPP-4-remmers is waargenomen.

Er wordt aangenomen dat patiënten (≥ 65 jaar oud) met diabetes mellitus type 2 gevoeliger zijn voor episoden van hypoglykemie dan patiënten < 65 jaar oud. In een gepoolde analyse van de gegevens van 12 onderzoeken was de totale incidentie van alle episoden van hypoglykemie samen bij patiënten ≥ 65 jaar die werden behandeld met 25 mg alogliptine (3,8%) ongeveer gelijk aan die bij patiënten < 65 jaar (3,6%).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Vipdomet in alle subgroepen van pediatrische patiënten met diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De resultaten van onderzoek naar bio-equivalentie bij gezonde proefpersonen tonen aan dat Vipdomet filmomhulde tabletten bio-equivalent zijn aan de corresponderende doses alogliptine en metformine wanneer deze gelijktijdig als afzonderlijke tabletten worden toegediend.

Gelijktijdige toediening van 100 mg alogliptine eenmaal daags en 1.000 mg metforminehydrochloride tweemaal daags gedurende 6 dagen aan gezonde proefpersonen had geen klinisch relevante effecten op de farmacokinetiek van alogliptine of metformine.

Toediening van Vipdomet met voedsel leidde niet tot een verandering van de totale blootstelling (AUC) aan alogliptine of metformine. De gemiddelde piekplasmaconcentraties van alogliptine en metformine waren echter met respectievelijk 13% en 28% gedaald wanneer Vipdomet met voedsel werd toegediend. Er was geen verandering in de tijd tot de piekplasmaconcentratie (T_{max}) voor alogliptine, maar er was een vertraagde T_{max} van 1,5 uur voor metformine. Het is niet waarschijnlijk dat deze veranderingen klinisch significant zijn (zie hieronder).

Vipdomet dient tweemaal daags te worden ingenomen, vanwege de farmacokinetiek van de metformine-component. Het dient ook met een maaltijd

te worden ingenomen om de met metformine geassocieerde gastro-intestinale bijwerkingen te verminderen (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van Vipdomet bij kinderen en jongeren < 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 4.2).

In de volgende rubriek wordt een overzicht gegeven van de farmacokinetische eigenschappen van de afzonderlijke componenten van Vipdomet (alogliptine/metformine), zoals deze vermeld staan in de betreffende Samenvatting van de productkenmerken van elk van deze producten.

Alogliptine

Het is aangetoond dat de farmacokinetiek van alogliptine bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met diabetes mellitus type 2 ongeveer gelijk is.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van alogliptine is ongeveer 100%.

Toediening met een vetrijke maaltijd leidde niet tot verandering in de totale blootstelling en piekblootstelling van alogliptine. Alogliptine mag daarom met of zonder voedsel worden toegediend.

Na toediening van enkelvoudige orale doses tot maximaal 800 mg aan gezonde proefpersonen werd alogliptine snel geabsorbeerd, waarbij piekplasmaconcentraties 1 tot 2 uur (mediane T_{max}) na toediening werden bereikt.

Er werd geen klinisch relevante accumulatie waargenomen na meervoudige toediening aan gezonde proefpersonen of aan patiënten met diabetes mellitus type 2.

De totale blootstelling en piekblootstelling aan alogliptine stegen evenredig met toenemende, enkelvoudige doses van 6,25 mg tot maximaal 100 mg alogliptine (dit bereik dekt het therapeutische dosisbereik). De variatiecoëfficiënt tussen proefpersonen voor de AUC van alogliptine was klein (17%).

Distributie

Na toediening van een enkelvoudige, intraveneuze dosis van 12,5 mg alogliptine aan gezonde proefpersonen bedroeg het distributievolume in de terminale fase 417 l, wat aangeeft dat de werkzame stof goed in weefsels verdeeld wordt.

Alogliptine is voor 20-30% gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Alogliptine ondergaat geen extensieve metabolisatie; 60-70% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden als ongewijzigde werkzame stof.

Twee minder belangrijke metabolieten werden gevonden na toediening van een orale dosis [^{14}C]-alogliptine, N-gedemethyleerde alogliptine, M-I (< 1% van de oorspronkelijke verbinding) en N-geacetyleerde alogliptine, M-II (< 6% van de oorspronkelijke verbinding). M-I is een actieve metaboliet en is een zeer selectieve remmer van DPP-4, net als alogliptine; M-II vertoont geen remmende werking op DPP-4 of op andere DPP-gerelateerde enzymen. Gegevens afkomstig van *in-vitro*-onderzoek wijzen erop dat CYP2D6 en CYP3A4 bijdragen aan de beperkte metabolisatie van alogliptine.

Gegevens afkomstig van *in-vitro*-onderzoek wijzen erop dat alogliptine geen inducerende werking heeft op CYP1A2, CYP2B6 en CYP2C9 en geen remmende werking op CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4, bij concentraties die worden bereikt met de aanbevolen dosis van 25 mg alogliptine. *In-vitro*-studies hebben aangetoond dat alogliptine een lichte inductor is van CYP3A4, echter het werd niet aangetoond dat alogliptine een inductor is van CYP3A4 in *in-vivo*-studies.

Uit *in-vitro*-studies is gebleken dat alogliptine geen remmer is van de volgende renale transporters: OAT1, OAT3 en OCT2.

Alogliptine bestaat voornamelijk uit het (R)-enantiomeer (> 99%) en ondergaat *in vivo* weinig of geen chirale conversie tot het (S)-enantiomeer. Het (S)-enantiomeer is bij therapeutische doses niet detecteerbaar.

Eliminatie

Alogliptine werd geëlimineerd met een gemiddelde terminale halfwaardetijd ($T_{1/2}$) van ongeveer 21 uur.

Na toediening van een orale dosis [^{14}C]-alogliptine werd 76% van de totale hoeveelheid radioactiviteit in de urine uitgescheiden en werd 13% teruggevonden in de stoelgang.

De gemiddelde renale klaring van alogliptine (170 ml/min) was hoger dan de gemiddelde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (ongeveer 120 ml/min), hetgeen wijst op enige actieve renale uitscheiding.

Tijdsafhankelijkheid

De totale blootstelling ($AUC_{(0\text{-inf})}$) aan alogliptine was na toediening van een enkelvoudige dosis ongeveer gelijk aan de blootstelling gedurende één dosisinterval ($AUC_{(0\text{-}24)}$) na eenmaaldaagse toediening gedurende 6 dagen. Dit wijst op afwezigheid van tijdsafhankelijkheid in de kinetiek van alogliptine na meervoudige toediening.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis
Een enkelvoudige dosis van 50 mg alogliptine werd toegediend aan 4 groepen patiënten met een nierfunctiestoornis in verschillende gradaties van ernst (op basis van CrCl volgens de Cockcroft-Gault-formule): licht (CrCl = > 50 tot ≤ 80 ml/min), matig (CrCl = ≥ 30 tot ≤ 50 ml/min), ernstig (CrCl = < 30 ml/min) en nierziekte in het laatste stadium met hemodialyse.

Er werd een stijging van de AUC voor alogliptine met een factor van ongeveer 1,7 waargenomen bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis. Omdat de verdeling van de AUC-waarden voor alogliptine bij deze patiënten echter binnen hetzelfde bereik lag als bij controle-proefpersonen, is het niet nodig om de dosis alogliptine aan te passen voor patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis, of met nierziekte in het laatste stadium met hemodialyse, werd respectievelijk een

ongeveer 2-voudige en 4-voudige stijging van de systemische blootstelling aan alogliptine waargenomen. (Patiënten met nierziekte in het laatste stadium ondergingen hemodialyse direct na toediening van alogliptine. Op basis van de gemiddelde dialysaatconcentraties werd tijdens een 3 uur durende dialysesessie ongeveer 7% van de werkzame stof verwijderd.) Daarom dienen bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis, of met nierziekte in het laatste stadium die gedialyseerd moeten worden, lagere doses alogliptine te worden gebruikt om de systemische blootstelling aan alogliptine ongeveer hetzelfde te houden als bij patiënten met een normale nierfunctie (zie hierboven en rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis
Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis was de totale blootstelling aan alogliptine ongeveer 10% lager en de piekblootstelling ongeveer 8% lager dan bij controle-proefpersonen. De omvang van deze dalingen werd niet als klinisch relevant beschouwd. Voor patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-scores van 5 tot 9) hoeft de dosis alogliptine daarom niet te worden aangepast. Alogliptine is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score > 9).

Leeftijd, geslacht, ras, lichaamsgewicht
Leeftijd (65-81 jaar), geslacht, ras (blank, zwart en Aziatisch) en lichaamsgewicht hadden geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van alogliptine. Er zijn geen dosisaanpassingen nodig (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten
De farmacokinetiek van alogliptine bij kinderen en jongeren < 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 4.2 en hierboven).

Metformine

Absorptie

Na een orale dosis metformine wordt de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) in ongeveer 2,5 uur (T_{max}) bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van een metforminehydrochloride tablet van 500 mg of 850 mg is bij gezonde proefpersonen ongeveer 50-60%. Na een orale dosis was de niet-geabsorbeerde fractie die in feces werd teruggevonden 20-30%.

Na orale toediening is de absorptie van metformine verzadigbaar en onvolledig. Er wordt aangenomen dat de farmacokinetiek van metformineabsorptie niet-lineair is.

Bij de aanbevolen doses en doseringsschema's van metformine worden steady-state-plasmaconcentraties van metformine binnen 24 tot 48 uur bereikt. Deze concentraties zijn doorgaans lager dan 1 microgram/ml. In gecontroleerde klinische studies werden de maximale plasmaconcentraties van metformine (C_{max}) niet hoger dan 4 microgram/ml, zelfs bij maximale doseringen.

Voedsel vertraagt en verlaagt lichtjes de mate van absorptie van metformine. Na orale toediening van een tablet metforminehydrochloride van 850 mg was de piekplasmaconcentratie met 40% verlaagd, de AUC met 25% afgenomen en de tijd tot piekplasmaconcentratie (T_{max}) met 35 minuten verlengd. Het is niet bekend wat de klinische relevantie van deze bevindingen is.

Distributie

Binding aan plasma-eiwitten is verwaarloosbaar. Metformine wordt in erytrocyten gedistribueerd. De piekconcentratie in het bloed is lager dan die in het plasma en verschijnt ongeveer op hetzelfde moment. De rode bloedcellen vertegenwoordigen hoogstwaarschijnlijk een secundair distributiecompartiment. Het gemiddelde distributievolume (V_d) varieerde van 63-276 l.

Biotransformatie

Metformine wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Er zijn bij mensen geen metabolieten geïdentificeerd.

Eliminatie

De renale klaring van metformine is > 400 ml/min, wat erop wijst dat metformine via glomerulaire filtratie en tubulaire uitscheiding wordt geëlimineerd. Na een orale dosis bedraagt de schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur.

In geval van een nierfunctiestoornis is de renale klaring evenredig verlaagd met de creatinineklaring. Daardoor is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd, wat leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van metformine.

Vipdomet

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis
Door zijn metformine-component dient Vipdomet niet te worden gebruikt bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of met nierziekte in het laatste stadium (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis
Vipdomet dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gelijktijdige behandeling met alogliptine en metformine gaf geen nieuwe toxiciteiten en er werden geen effecten op de toxicokinetiek van de afzonderlijke verbindingen waargenomen.

Bij ratten traden geen behandelingsgerelateerde foetale afwijkingen op na gelijktijdige toediening bij blootstellingsgrenzen met een factor van ongeveer 28 tot 29 voor alogliptine en van 2 tot 2,5 voor metformine van de maximale aanbevolen dosis voor mensen (*maximum recommended human dose*) van respectievelijk 25 mg/dag en 2.000 mg/dag. De combinatie bracht bij een klein aantal foetussen een teratogeen potentieel aan het licht (microftalmie, kleine oogbolling en gespleten verhemelte) bij hogere doses metformine (blootstellingsgrenzen ongeveer 20 maal en 5 tot 6 maal de maximale aanbevolen dosis voor mensen voor respectievelijk alogliptine en metformine).

De hieronder weergegeven gegevens zijn bevindingen uit onderzoeken die zijn uitgevoerd met alogliptine of metformine afzonderlijk.

Alogliptine

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxicologie.

De NOAEL-waarde (*no-observed-adverse-effect level*) in de toxiciteitsonderzoeken bij herhaalde dosering bij ratten en honden, die respectievelijk maximaal 26 en 39 weken duurden, leverde bij de aanbevolen totale dagelijkse dosis van 25 mg alogliptine blootstellingsgrenzen op die respectievelijk ongeveer 147 maal en 227 maal hoger waren dan de blootstelling bij mensen.

Alogliptine was in een standaardreeks van *in-vitro*- en *in-vivo*-genotoxiciteitsonderzoeken niet genotoxisch.

Alogliptine was in 2 jaar durende carcinogeniteitsonderzoeken bij ratten en muizen niet carcinogeen. Minimale tot lichte eenvoudige overgangscelhyperplasie werd gezien in de urineblaas van mannelijke ratten, bij de laagste gebruikte dosis (27 keer de humane blootstelling) zonder vaststellen van een duidelijke NOEL (no observed effect level).

Er werden geen nadelige effecten waargenomen op de vruchtbaarheid, reproductieve functie of vroege embryo-ontwikkeling bij ratten, tot op een systemische blootstelling die veel hoger was dan de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen dosering. Hoewel de vruchtbaarheid niet werd aangetast, werd een lichte statistische stijging van het aantal afwijkende spermacellen waargenomen bij mannetjesratten, bij een blootstelling die veel hoger was dan de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen dosering.

Placenteale transfer van alogliptine treedt bij ratten op.

Alogliptine was bij ratten of konijnen niet teratogeen bij een systemische blootstelling op het niveau van de NOAEL-waarden, die veel hoger is dan de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen dosering. Hogere doses alogliptine waren niet teratogeen, maar leidden tot maternale toxiciteit en gingen gepaard met vertraagde en/of ontbrekende ossificatie van botten en afgenomen lichaamsgewicht van de foetus.

In een onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten hadden blootstellingen die veel hoger waren dan de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen dosering, geen schadelijke effecten op de ontwikkeling van het embryo of op de groei en ontwikkeling van de nakomelingen. Hogere doses alogliptine leidden tot afgenomen lichaamsgewicht van de nakomelingen en gaven enige effecten op de ontwikkeling die als secundair aan het lagere lichaamsgewicht werden beschouwd.

Onderzoek met zogende ratten wijst erop dat alogliptine in melk wordt uitgescheiden.

Er werden geen alogliptine-gerelateerde effecten waargenomen bij juveniele ratten na herhaalde toediening gedurende 4 en 8 weken.

Metformine

Preklinische gegevens voor metformine duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Povidon K30
Crospovidon Type A
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose
Talk
Titaniumdioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van polychloortrifluorethyleen (PCTFE)/polyvinylchloride (PVC) met aluminium doordrukfolie ter afdekking. Verpakkingsgrootten van 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 of multiverpakkingen met 196 (2 verpakkingen van 98) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Denemarken
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/843/001-026

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/09/2013
Datum van laatste verlenging: 24 mei 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.