

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vipidia 6,25 mg filmovertukne tabletter
Vipidia 12,5 mg filmovertukne tabletter
Vipidia 25 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Vipidia 6,25 mg filmovertukne tabletter

Hver tablet indeholder alogliptinbenzoat svarende til 6,25 mg alogliptin.

Vipidia 12,5 mg filmovertukne tabletter

Hver tablet indeholder alogliptinbenzoat svarende til 12,5 mg alogliptin.

Vipidia 25 mg filmovertukne tabletter

Hver tablet indeholder alogliptinbenzoat svarende til 25 mg alogliptin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

Vipidia 6,25 mg filmovertukne tabletter

Svagt pink, ovale (ca. 9,1 mm lange og 5,1 mm brede), bikonvekse, filmovertukne tabletter med "TAK" og "ALG-6.25" trykt i gråt på den ene side.

Vipidia 12,5 mg filmovertukne tabletter

Gule, ovale (ca. 9,1 mm lange og 5,1 mm brede), bikonvekse, filmovertukne tabletter med "TAK" og "ALG-12.5" trykt i gråt på den ene side.

Vipidia 25 mg filmovertukne tabletter

Svagt røde, ovale (ca. 9,1 mm lange og 5,1 mm brede), bikonvekse, filmovertukne tabletter med "TAK" og "ALG-25" trykt i gråt på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vipidia er indiceret til at forbedre den glykæmiske kontrol hos voksne patienter i alderen 18 år og op efter med type 2-diabetes mellitus. Vipidia gives i kombination med andre glucosesænkende lægemidler, herunder insulin, hvis disse sammen med diæt og motion ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgængelige data om forskellige kombinationer).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Vipidia fås som filmovertukne tabletter i styrkerne 25 mg, 12,5 mg og 6,25 mg.

Voksne (≥ 18 år)

Den anbefalede dosis alogliptin er én tablet på 25 mg én gang dagligt som tillægsbehandling til metformin, thiazolidindion, sulfonylurinstof eller insulin eller som trestofbehandling sammen med metformin og thiazolidindion eller insulin.

Hvis alogliptin anvendes i kombination med metformin og/eller thiazolidindion, skal dosis af metformin og/eller thiazolidindion fastholdes og Vipidia administreres samtidigt.

Hvis alogliptin anvendes i kombination med sulfonylurinstof eller insulin, kan en lavere dosis sulfonylurinstof eller insulin overvejes for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

Der skal udvises forsigtighed, når alogliptin anvendes i kombination med metformin og et thiazolidindion, da der er observeret en øget risiko for hypoglykæmi ved denne trestofbehandling (se pkt. 4.4). I tilfælde af hypoglykæmi kan en lavere thiazolidindion- eller metformin-dosis overvejes.

Særlige populationer

Ældre (≥ 65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig på grund af alder. Der bør dog fastlægges en konservativ dosering af alogliptin til ældre personer på grund af risiko for nedsat nyrefunktion i denne aldersgruppe.

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af alogliptin hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CrCl) > 50 til ≤ 80 ml/min), (se pkt. 5.2).

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl ≥ 30 til ≤ 50 ml/min) bør alogliptindosis halveres (12,5 mg én gang dagligt; se pkt. 5.2).

For patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/min) eller dialysekrævende nyresygdom i slutstadiet bør dosis af alogliptin reduceres til en fjerdedel af den anbefalede dosis (6,25 mg én gang dagligt). Alogliptin kan gives uafhængigt af tidspunktet for dialyse. Erfaringer med patienter i hæmodialyse er begrænsede. Alogliptin er ikke blevet undersøgt hos patienter i peritonealdialyse (se pkt. 4.4 og 5.2).

Det anbefales, at nyrefunktionen vurderes inden igangsættelse af behandlingen og regelmæssigt herefter (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-scorer på 5 - 9). Alogliptin er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-scorer > 9) og anbefales derfor ikke til disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Alogliptins sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering. Alogliptin bør ikke anvendes hos den pædiatriske population på grund af manglende virkning. Se pkt. 5.1.

Administration

Oral anvendelse.

Vipidia skal tages én gang dagligt med eller uden mad. Tabletterne skal synkes hele med vand.

Hvis en dosis glemmes, skal den tages, så snart patienten husker det. Der må ikke tages dobbeltdosis på samme dag.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller en tidligere alvorlig overfølsomhedsreaktion, herunder anafylaktisk reaktion, anafylaktisk shock og angioødem, eller over for en dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)-hæmmer (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Vipidia må ikke gives til patienter med type 1-diabetes mellitus eller anvendes til behandling af diabetisk ketoacidose. Vipidia kan ikke erstatte insulin hos patienter med insulinkrævende diabetes.

Brug sammen med andre antihyperglykæmiske lægemidler og i forbindelse med hypoglykæmi

På grund af den forhøjede risiko for hypoglykæmi, når alogliptin tages sammen med sulfonylurinstof, insulin eller som kombinationsbehandling sammen med thiazolidindion og metformin, kan en lavere dosis af disse lægemidler overvejes for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.2).

Kombinationer, der ikke er undersøgt

Alogliptin er ikke undersøgt i kombination med natrium/glucose-co transporter-2 (SGLT-2)-hæmmere eller glukagon-lignende peptid-1-(GLP-1)-analoger og heller ikke formelt som trestofbehandling sammen med metformin og sulfonylurinstof.

Nedsat nyrefunktion

Da det er nødvendigt at justere dosis til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion eller med dialysekrævende terminal nyresygdom, anbefales det at vurdere patientens nyrefunktion, inden - behandling med alogliptin påbegyndes, og regelmæssigt derefter (se pkt. 4.2).

Erfaringer med patienter i hæmodialyse er begrænsede. Alogliptin er ikke blevet undersøgt hos patienter i peritonealdialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Alogliptin er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-scorer > 9) og anbefales derfor ikke til disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hjerteinsufficiens

Erfaringen med brug af alogliptin i kliniske studier med patienter med kongestiv hjerteinsufficiens NYHA (*New York Heart Association*)-klasse III og IV er begrænset, og forsigtighed anbefales hos disse patienter.

Overfølsomhedsreaktioner

Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem og eksfoliative hudreaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme, er observeret for DPP-4-hæmmere og er spontant indberettet for alogliptin efter markedsføring. I kliniske studier med alogliptin blev anafylaktiske reaktioner indberettet med en lav forekomst.

Akut pancreatitis

Brugen af DPP-4-hæmmere er sat i forbindelse med en risiko for udvikling af akut pancreatitis. I en samlet analyse af data fra 13 studier var den samlede forekomst af pancreatitis hos patienter behandlet med enten 25 mg alogliptin, 12,5 mg alogliptin, aktiv kontrol eller placebo, henholdsvis 2, 1, 1 og

0 hændelser pr. 1.000 patientår. I studiet med kardiovaskulære endepunkter var hyppigheden af pancreatitis hos patienter, der blev behandlet med alogliptin eller placebo, henholdsvis 3 og 2 hændelser pr. 1.000 patientår. Der har været spontane bivirkningsindberetninger i form af akut pancreatitis efter markedsføring. Patienter skal oplyses om det karakteristiske symptom på akut pancreatitis: vedholdende, svære abdominalsmerter, som kan stråle ud i ryggen. Hvis der er mistanke om akut pancreatitis, skal behandlingen med Vipidia afbrydes, og hvis mistanken bekræftes, må behandlingen med Vipidia ikke genoptages. Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der har pancreatitis i anamnesen.

Virkning på leveren

Der er modtaget indberetninger efter markedsføring om leverpåvirkning, herunder leversvigt. Der er ikke fastslået nogen kausal sammenhæng. Patienterne skal observeres nøje, så mulig leverpåvirkning opdages. Hvis en patient får symptomer, der indikerer leverskader, skal der omgående udføres leverfunktionstest. Hvis der konstateres uregelmæssigheder, og anden ætiologi kan udelukkes, bør det overvejes at afbryde behandlingen med alogliptin.

Bulløs pemfigoid

Efter markedsføring er der modtaget indberetninger om bulløs pemfigoid hos patienter, som tog DPP-4-hæmmere, herunder alogliptin. Hvis der er formodning om bulløs pemfigoid, skal alogliptin seponeres.

Vipidia indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers indvirkning på alogliptin

Alogliptin udskilles primært uomdannet i urinen, og omsætning via cytokrom P450 (CYP)-enzymssystemet er ubetydelig (se pkt. 5.2). Interaktion med CYP-hæmmere forventes derfor ikke og er ikke påvist.

Resultater fra kliniske interaktionsstudier viser også, at følgende lægemidler ikke har klinisk relevant virkning på alogliptins farmakokinetik: Det gælder gemfibrozil (en CYP2C8/9-hæmmer), fluconazol (en CYP2C9-hæmmer), ketoconazol (en CYP3A4-hæmmer), ciclosporin (en p-glykoproteinhæmmer), voglibose (en alfa-glukosidasehæmmer), digoxin, metformin, cimetidin, pioglitazon og atorvastatin.

Alogliptins indvirkning på andre lægemidler

In vitro-studier indikerer, at alogliptin hverken hæmmer eller inducerer CYP 450-isoformer ved de koncentrationer, der opstår ved den anbefalede dosis på 25 mg alogliptin (se pkt. 5.2). Interaktion med substrater af CYP 450-isoformer er derfor ikke forventet og er ikke påvist. *In vitro*-studier påviste, at alogliptin hverken er et substrat eller en hæmmer af nogle transportører af betydning for tilstedeværelse af det aktive stof i nyrene: organisk aniontransporter-1, organisk aniontransporter-3 og organisk kationtransporter-2 (OCT2). Endvidere indikerer de kliniske data ingen interaktion med p-glykoproteinhæmmere eller -substrater.

I kliniske studier havde alogliptin ingen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken for koffein, (R)-warfarin, pioglitazon, glyburid, tolbutamid, (S)-warfarin, dextromethorphan, atorvastatin, midazolam (et oralt kontraceptivum indeholdende norethindron og ethinyløstradiol), digoxin, fexofenadin, metformin eller cimetidin, hvilket giver *in vivo*-evidens for stoffets lave tilbøjelighed til at forårsage interaktion med substrater af CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glykoprotein og OCT2.

Hos raske personer havde alogliptin ingen indvirkning på prothrombin-tid eller INR (International Normalised Ratio), når det blev administreret samtidigt med warfarin.

Kombination med andre antidiabetiske lægemidler

Data fra studier med metformin, pioglitazon (thiazolidindion), voglibose (alfa-glukosidasehæmmer) og glyburid (sulfonylurinstof) har ikke påvist klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Alogliptins indvirkning på fertiliteten hos mennesker er ikke undersøgt. Der blev ikke observeret nogen indvirkning på fertiliteten i dyrestudier (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af alogliptin til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør alogliptin undgås under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om alogliptin udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at alogliptin udskilles i mælk (se pkt. 5.3). En risiko for børn, der ammes, kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med alogliptin seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vipidia påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør dog advares om risikoen for hypoglykæmi, især hvis Vipidia bruges i kombination med sulfonylurinstof eller insulin eller i kombinationsbehandling med thiazolidindion og metformin.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De foreliggende data er baseret på i alt 9.405 patienter med type 2-diabetes mellitus, herunder 3.750 patienter, som blev behandlet med 25 mg alogliptin, og 2.476 patienter, som blev behandlet med 12,5 mg alogliptin, og som alle deltog i enten et fase II- eller 12 fase III-, dobbeltblindede, placebo- eller aktivt kontrollerede kliniske studier. Endvidere blev der udført et kardiovaskulært endepunktsstudie hos 5.380 patienter med type 2-diabetes mellitus og en nylig hændelse af akut koronarsyndrom; 2.701 patienter var randomiseret til alogliptin og 2.679 randomiseret til placebo. Formålet med disse studier var at evaluere virkningen af alogliptin på den glykæmiske kontrol samt stoffets sikkerhed, når det gives som enkeltstofbehandling, som initial kombinationsbehandling med metformin eller thiazolidindion og som tillægsbehandling til metformin eller sulfonylurinstof eller thiazolidindion (med eller uden metformin eller sulfonylurinstof) eller med insulin (med eller uden metformin).

En samlet analyse af data fra 13 studier viser, at den samlede forekomst af bivirkninger i form af alvorlige bivirkninger og bivirkninger, der førte til afbrydelse af behandlingen, var på samme niveau hos patienter, der fik enten 25 mg alogliptin, 12,5 mg alogliptin, aktiv kontrol eller placebo. Den hyppigste bivirkning hos patienter, der blev behandlet med 25 mg alogliptin, var hovedpine.

Sikkerhedsprofilen for alogliptin var den samme hos ældre (≥ 65 år) og personer under 65 år.

Bivirkningstabel

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

I de samlede analyser af de pivotale, kontrollerede kliniske fase III-studier af alogliptin som enkeltstofbehandling og som tillæg i kombinationsbehandling, som omfattede 5.659 patienter, blev der observeret de bivirkninger, som er opført nedenfor (tabel 1).

Tabel 1: Bivirkninger

Systemorganklasse Bivirkning	Bivirkningernes hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme infektioner i de øvre luftveje nasofaryngitis	almindelig almindelig
Immunsystemet overfølsomhed	ikke kendt
Metabolisme og ernæring hypoglykæmi	almindelig
Nervesystemet hovedpine	almindelig
Mave-tarm-kanalen mavesmerter gastroøsofageal refluks sygdom diarré akut pancreatitis	almindelig almindelig almindelig ikke kendt
Lever og galdeveje leverdysfunktion, herunder leversvigt	ikke kendt
Hud og subkutane væv pruritus udslæt eksfoliative hudsygdomme, herunder Stevens-Johnsons syndrom erythema multiforme angioødem urticaria bulløs pemfigoid	almindelig almindelig ikke kendt ikke kendt ikke kendt ikke kendt ikke kendt
Nyrer og urinveje interstitiel nefritis	ikke kendt

Pædiatrisk population

I et klinisk forsøg med alogliptin administreret til pædiatriske patienter i alderen 10 til 17 år med type 2-diabetes mellitus var bivirkningsprofilen sammenlignelig med den, der observeres hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

De højeste doser alogliptin, der er givet i kliniske studier, er enkeltdoser på 800 mg til raske forsøgspersoner og doser på 400 mg én gang dagligt i 14 dage til patienter med type 2-diabetes mellitus (svarende til henholdsvis 32 gange og 16 gange den anbefalede daglige dosis på 25 mg alogliptin).

Understøttende behandling

I tilfælde af overdosering skal der gives tilstrækkelig understøttende behandling, der afhænger af patientens kliniske status.

Kun meget små mængder alogliptin kan fjernes ved hæmodialyse (ca. 7 % af stoffet blev fjernet i løbet af en tretimers-hæmodialysebehandling). Hæmodialyse gør således kun begrænset klinisk gavn ved overdosering. Det er ukendt, om alogliptin kan fjernes med peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hæmmere, ATC-kode: A10BH04.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Alogliptin er en potent og stærkt selektiv DPP-4-hæmmer, som er over 10.000 gange mere selektiv over for DPP-4 end over for andre beslægtede enzymer, herunder DPP-8 og DPP-9. DPP-4 er det primære enzym, der indgår i den hurtige nedbrydning af inkretinhormonerne GLP-1 (glukagonlignende peptid-1) og GIP (glucoseafhængigt insulinotropisk polypeptid). Ved indtagelse af et måltid frisættes disse fra tarmen, og koncentrationerne øges. GLP-1 og GIP øger insulinbiosyntesen og -sekretionen fra bugspytkirtlens betaceller, mens GLP-1 også hæmmer glukagonsekretionen og leverens glucoseproduktion. Alogliptin forbedrer således den glykæmiske kontrol via en glucoseafhængig mekanisme, hvorved insulinfrigivelsen øges og glukagonmængden nedsættes, når glukosekoncentrationen er høj.

Klinisk virkning

Alogliptin er undersøgt som enkeltstofbehandling, som indledende kombinationsbehandling sammen med metformin eller thiazolidindion samt som tillægsbehandling til metformin eller sulfonylurinstof eller thiazolidindion (med eller uden metformin eller sulfonylurinstof) eller insulin (med eller uden metformin).

Administration af 25 mg alogliptin til patienter med type 2-diabetes mellitus medførte maksimal hæmning af DPP-4 efter 1 - 2 timer, og hæmningsgraden var på mere end 93 %, både efter administration af en enkeltdosis på 25 mg og efter administration af samme dosis én gang dagligt i 14 dage. Efter 14 dages behandling var DPP-4-hæmningen fortsat over 81 % 24 timer efter sidste dosis. Når gennemsnittet af de 4-timers postprandiale glukosekoncentrationer ved morgenmad, frokost og aftensmad blev beregnet, resulterede en 14-dages-behandling med 25 mg alogliptin i en placebokorrigeret gennemsnitlig reduktion i forhold til *baseline* på -35,2 mg/dl.

Ved administration af 25 mg alogliptin både alene og sammen med 30 mg pioglitazon var der et betydeligt fald i postprandial glucose og postprandial glukagon, mens der var en betydelig stigning i de postprandiale aktive GLP-1-niveauer i uge 16 sammenlignet med placebo ($p < 0,05$). Desuden medførte 25 mg alogliptin administreret både alene og sammen med 30 mg pioglitazon statistisk

signifikante ($p < 0,001$) fald i totaltriglycerider fra *baseline* til uge 16 målt som den postprandiale gradvise ændring i $AUC_{(0-8)}$ sammenlignet med placebo.

Der er udført et fase II- og 13 fase III- (herunder det studie med kardiovaskulære endepunkter), dobbeltblindede, placebokontrollerede eller aktivt kontrollerede kliniske studier med deltagelse af i alt 14.779 patienter med type 2-diabetes mellitus, herunder 6.448 patienter, der blev behandlet med 25 mg alogliptin, og 2.476 patienter, der blev behandlet med 12,5 mg alogliptin, med henblik på at evaluere alogliptins effekt på glykæmisk kontrol samt lægemidlets sikkerhedsprofil. I disse studier var 2.257 af de alogliptin-behandlede patienter ≥ 65 år, og 386 af de alogliptin-behandlede patienter var ≥ 75 år. Studierne omfattede 5.744 patienter med let nedsat nyrefunktion, 1.290 patienter med moderat nedsat nyrefunktion og 82 patienter med svært nedsat nyrefunktion/terminalt nyresvigt, der blev behandlet med alogliptin.

Samlet set forbedrede administration af den anbefalede daglige dosis på 25 mg alogliptin den glykæmiske kontrol, når stoffet blev givet som enkeltstofsbehandling og som indledende kombinationsbehandling eller tillægsbehandling. Dette blev fastlagt på grundlag af klinisk relevante og statistisk signifikante fald i glykosyleret hæmoglobin (HbA1c) og i fasteplasmagluucose sammenlignet med kontrol fra *baseline* og til endepunkt. Reduktionerne i HbA1c var på samme niveau i de forskellige undergrupper, herunder nedsat nyrefunktion, alder, køn og body mass index (BMI), mens der var små forskelle mellem racer (f.eks. hvide og ikke-hvide). Klinisk relevant reduktion i HbA1c sammenlignet med kontrol blev observeret uanset baggrundsbehandling ved *baseline*. Højere HbA1c ved *baseline* var forbundet med større reduktion i HbA1c. Generelt havde alogliptin neutral effekt på kropsvægt og lipidkoncentration.

Alogliptin som enkeltstofsbehandling

Behandling med 25 mg alogliptin én gang dagligt medførte statistisk signifikante forbedringer i HbA1c og fasteplasmagluucose fra *baseline* til uge 26 sammenholdt med placebogruppen (tabel 2).

Alogliptin som tillæg til metformin

Tillæg af 25 mg alogliptin én gang dagligt til metforminhydrochloridbehandling (gennemsnitlig dosis = 1.847 mg) medførte statistisk signifikante forbedringer i HbA1c og fasteplasmagluucose fra *baseline* til uge 26 sammenlignet med tillæg af placebo (tabel 2). Signifikant flere patienter, der fik 25 mg alogliptin (44,4 %), nåede i uge 26 behandlingsmålet for HbA1c på $\leq 7,0$ % sammenlignet med de placebobehandlede patienter (18,3 %) ($p < 0,001$).

Tillæg af 25 mg alogliptin én gang dagligt til metforminhydrochloridbehandling (gennemsnitlig dosis = 1.835 mg) medførte forbedring i HbA1c fra *baseline* til uge 52 og uge 104. I uge 52 svarede reduktionen i HbA1c med 25 mg alogliptin plus metformin (-0,76 %, tabel 3) til den, som blev opnået med glipizid (gennemsnitsdosis = 5,2 mg) plus metforminhydrochloridbehandling (gennemsnitsdosis = 1.824 mg, -0,73 %). I uge 104 var reduktionen i HbA1c med 25 mg alogliptin plus metformin (-0,72 %, tabel 3) større end den, som blev opnået med glipizid plus metformin (-0,59 %). Endvidere var den gennemsnitlige ændring i fasteplasmagluucose fra *baseline* til uge 52 for 25 mg alogliptin og metformin signifikant større end for glipizid og metformin ($p < 0,001$). Ved uge 104 var den gennemsnitlige ændring i fasteplasmagluucose fra *baseline* for 25 mg alogliptin og metformin -3,2 mg/dl sammenlignet med 5,4 mg/dl for glipizid og metformin. Flere patienter, der fik 25 mg alogliptin og metformin (48,5 %), nåede behandlingsmålet for HbA1c-niveau på $\leq 7,0$ % sammenlignet med dem, der fik glipizid og metformin (42,8 %) ($p=0,004$).

Alogliptin som tillæg til sulfonylurinstof

Tillæg af 25 mg alogliptin én gang dagligt til glyburidbehandling (gennemsnitlig dosis = 12,2 mg) resulterede i statistisk signifikante forbedringer i HbA1c fra *baseline* til uge 26, sammenholdt med placebo (tabel 2). Den gennemsnitlige ændring i værdien på fasteplasmagluucose fra *baseline* til uge 26, ved administration af 25 mg alogliptin, var en reduktion på 8,4 mg/dl, sammenlignet med en stigning på 2,2 mg/dl med placebo. Betydeligt flere af de patienter, der fik 25 mg alogliptin (34,8 %), nåede i uge 26 behandlingsmålet for HbA1c på $\leq 7,0$ % sammenlignet med de placebobehandlede patienter (18,2 %) ($p = 0,002$).

Alogliptin som tillæg til thiazolidindion

Tillæg af 25 mg alogliptin én gang dagligt til pioglitazonbehandling (gennemsnitlig dosis = 35,0 mg, med eller uden metformin eller sulfonylurinstof) resulterede i statistisk signifikante forbedringer i HbA1c og fasteplasmagluose fra *baseline* til uge 26, sammenlignet med placebo (tabel 2). Der blev endvidere observeret klinisk betydningsfulde reduktioner i HbA1c sammenlignet med placebo ved administration af 25 mg alogliptin, uanset om patienterne fik samtidig behandling med metformin/sulfonylurinstof eller ej. Signifikant flere af de patienter, der fik 25 mg alogliptin (49,2 %), nåede i uge 26 behandlingsmålet for HbA1c på $\leq 7,0$ % sammenlignet med de placebobehandlede patienter (34,0 %) ($p = 0,004$).

Alogliptin som tillæg til et thiazolidindion med metformin

Tillæg af 25 mg alogliptin én gang dagligt til 30 mg pioglitazon plus metforminhydrochloridbehandling (gennemsnitlig dosis = 1.867,9 mg) medførte forbedringer i HbA1c fra *baseline* til uge 52, der var både non-inferiore og statistisk større end dem, der blev opnået med administration af 45 mg pioglitazon og metforminhydrochloridbehandling (gennemsnitlig dosis = 1.847,6 mg, tabel 3). De signifikante fald i HbA1c, observeret med 25 mg alogliptin og 30 mg pioglitazon og metformin var ensartede gennem behandlingsperioden på 52 uger sammenlignet med behandling med 45 mg pioglitazon og metformin ($p < 0,001$ til alle tidspunkter). Den gennemsnitlige ændring i fasteplasmagluose fra *baseline* til uge 52, ved administration af 25 mg alogliptin plus 30 mg pioglitazon plus metformin, var desuden signifikant større end den gennemsnitlige ændring, der blev registreret ved administration af 45 mg pioglitazon plus metformin ($p < 0,001$). Signifikant flere af de patienter, der fik 25 mg alogliptin plus 30 mg pioglitazon og metformin (33,2 %), nåede i uge 52 behandlingsmålet for HbA1c på $\leq 7,0$ % sammenlignet med de patienter, der fik 45 mg pioglitazon og metformin (21,3 %) ($p < 0,001$).

Alogliptin som tillæg til insulin (med eller uden metformin)

Tillæg af 25 mg alogliptin én gang dagligt til insulinbehandling (gennemsnitlig dosis = 56,5 IE, med eller uden metformin) resulterede i statistisk signifikante forbedringer af HbA1c og fasteplasmagluose fra *baseline* til uge 26 sammenlignet med tillæg af placebo (tabel 2). Klinisk relevante reduktioner i HbA1c sammenlignet med placebo blev også observeret med 25 mg alogliptin, uanset om patienterne samtidig blev behandlet med metformin. Flere af de patienter, der fik 25 mg alogliptin (7,8 %), nåede i uge 26 behandlingsmålet for HbA1c på $\leq 7,0$ % sammenlignet med de placebobehandlede patienter (0,8 %).

Tabel 2: Ændring i HbA1c (%) fra <i>baseline</i> til uge 26 i placebokontrollerede studier af alogliptin 25 mg (FAS, LOCF)			
Studie	Gennemsnitlig HbA1c ved <i>baseline</i> (%) (SD)	Gennem-snitlig ændring i HbA1c fra <i>baseline</i> (%)[†] (SE)	Placebo-korrigeret ændring i HbA1c fra <i>baseline</i> (%)[†] (tosidet 95 %-KI)
<i>Enkelstofbehandling, placebokontrolleret studie</i>			
Alogliptin 25 mg én gang dagligt (n = 128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80; -0,35)
<i>Tillægsbehandling, placebokontrollerede studier</i>			
Alogliptin 25 mg én gang dagligt sammen med metformin (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67; -0,30)
Alogliptin 25 mg én gang dagligt sammen med et sulfonylurinstof (n = 197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73; -0,33)
Alogliptin 25 mg én gang dagligt sammen med et thiazolidindion ± metformin eller et sulfonylurinstof (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
Alogliptin 25 mg én gang dagligt sammen med insulin ± metformin (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)
FAS = fuldt analysesæt LOCF (<i>last observation carried forward</i>) = sidste observation ekstrapoleret [†] Gennemsnit beregnet ved mindste kvadraters metode justeret mht. tidligere antihyperglykæmisk behandlingsstatus og <i>baseline</i> værdier * p < 0,001 sammenlignet med placebo eller placebo + kombinationsbehandling			

Tabel 3: Ændring i HbA1c (%) fra <i>baseline</i> i aktivt kontrollerede studier af alogliptin 25 mg (PPS, LOCF)			
Studie	Gennemsnitlig HbA1c ved <i>baseline</i> (%) (SD)	Gennemsnitlig ændring i HbA1c fra <i>baseline</i> (%)[†] (SE)	Behandlings-korrigeret ændring i HbA1c fra <i>baseline</i> (%)[†] (en-sidet KI)
<i>Tillægsbehandlingsstudier</i>			
Alogliptin 25 mg én gang dagligt sammen med metformin i forhold til et sulfonylurinstof + metformin (n = 537)			
Ændring i uge 52 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-uendelig, 0,059)
Ændring i uge 104 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-uendelig, -0,006)
Alogliptin 25 mg én gang dagligt sammen med et thiazolidindion + metformin i forhold til titreret thiazolidindion + metformin			
Ændring i uge 26 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (uendelig, -0,35)
Ændring i uge 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (uendelig, -0,28)
PPS = pr. protokol-sæt LOCF = sidste observation fremført * Non-inferioritet og superioritet statistisk bevist [†] Mindste kvadraters gennemsnit justeret mht. tidligere antihyperglykæmisk behandlingsstatus og <i>baseline</i> værdier			

Patienter med nedsat nyrefunktion

Virkningen af og sikkerheden ved administration af de anbefalede doser alogliptin til en undergruppe af patienter med type 2-diabetes mellitus og svært nedsat nyrefunktion/terminalt nyresvigt blev undersøgt hver for sig i et placebokontrolleret studie (59 patienter på alogliptin og 56 patienter på placebo i 6 måneder) og fundet i overensstemmelse med profilen for patienter med normal nyrefunktion.

Ældre (≥ 65 år)

En samlet analyse af fem 26-ugers placebokontrollerede studier viste, at virkningen af alogliptin hos patienter med type 2-diabetes mellitus under 65 år var den samme som hos patienter på 65 år og derover.

Ved behandling med 25 mg alogliptin én gang dagligt fandt man desuden forbedringer i HbA1c fra *baseline* til uge 52, der svarede til dem, man fandt ved administration af glipizid (gennemsnitlig dosis = 5,4 mg). Det er vigtigt at understrege, at selvom alogliptin og glipizid gav de samme ændringer i HbA1c og fasteplasmaglukose i forhold til *baseline*, var hypoglykæmiske episoder markant mindre hyppige hos patienter, der fik 25 mg alogliptin (5,4 %), end hos patienter, der fik glipizid (26,0 %).

Klinisk sikkerhed

Kardiovaskulær sikkerhed

En samlet analyse af data fra 13 studier viste, at den samlede forekomst af kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt og ikke-dødelig apopleksi var sammenlignelig hos patienter behandlet med 25 mg alogliptin, aktiv kontrol eller placebo.

Endvidere blev der udført et prospektivt, randomiseret, kardiovaskulært sikkerhedsendepunktsstudie med 5.380 patienter med høj underliggende kardiovaskulær risiko for at undersøge virkningen af alogliptin sammenlignet med placebo (i tillæg til standardbehandling) på større utilsigtede kardiovaskulære hændelser (MACE), herunder tid til den første forekomst af enhver hændelse i kombinationen af kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt og ikke-dødelig apopleksi hos patienter med en nylig (15 til 90 dage) akut koronar hændelse. Ved *baseline* havde patienterne en gennemsnitsalder på 61 år, gennemsnitsvarighed af diabetes på 9,2 år og gennemsnitligt HbA1c på 8,0 %.

Studiet påviste, at alogliptin ikke øgede risikoen for at få en MACE sammenlignet med placebo [*hazard* ratio: 0,96; en-sidet 99 % konfidensinterval: 0-1,16]. I alogliptin-gruppen oplevede 11,3 % af patienterne en MACE sammenlignet med 11,8 % af patienterne i placebogruppen.

Tabel 4. MACE indberettet i studiet med kardiovaskulære endepunkter		
	Antal patienter (%)	
	Alogliptin 25 mg	Placebo
	N=2.701	N=2.679
Primært sammensat endepunkt [første hændelse af KV- død, ikke-dødeligt MI og ikke-dødelig apopleksi]	305 (11,3)	316 (11,8)
Kardiovaskulær død*	89 (3,3)	111 (4,1)
Ikke-dødeligt myokardieinfarkt	187 (6,9)	173 (6,5)
Ikke-dødelig apopleksi	29 (1,1)	32 (1,2)
*Samlet var der 153 forsøgspersoner (5,7 %) i alogliptin-gruppen og 173 forsøgspersoner (6,5 %) i placebogruppen, som døde (mortalitet af enhver årsag).		

Der var 703 patienter, som oplevede en hændelse inden for det sekundære sammensatte MACE-endepunkt (første hændelse af kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt, ikke-dødeligt apopleksi og akut revaskularisering på grund af ustabil angina). I alogliptin-gruppen oplevede 12,7 % (344 forsøgspersoner) en hændelse inden for det sekundære, sammensatte MACE-endepunkt, sammenlignet med 13,4 % (359 forsøgspersoner) i placebogruppen [*hazard* ratio = 0,95; en-sidet 99 % konfidensinterval: 0-1,14].

Hypoglykæmi

En samlet analyse af data fra 12 studier viste, at den samlede forekomst af hypoglykæmi var lavere hos patienter behandlet med 25 mg alogliptin end hos patienter behandlet med enten 12,5 mg alogliptin, aktiv kontrol eller placebo (henholdsvis 3,6 %, 4,6 %, 12,9 % og 6,2 %). Størstedelen af

disse episoder var lette til moderate i intensitet. Den samlede forekomst af episoder med svær hypoglykæmi var på samme niveau hos patienter behandlet med 25 mg alogliptin eller 12,5 mg alogliptin, og dette niveau var lavere end forekomsten hos patienter behandlet med aktiv kontrol eller placebo (henholdsvis 0,1 %, 0,1 %, 0,4 % og 0,4 %). I det prospektive, randomiserede, kontrollerede, studie med kardiovaskulære endepunkter var investigatorindberettede tilfælde af hypoglykæmi på samme niveau hos patienter, der fik placebo (6,5 %), og patienter, der fik alogliptin (6,7 %), i tillæg til standardbehandling.

I et klinisk studie med alogliptin givet som enkeltstofbehandling var forekomsten af hypoglykæmi på samme niveau som for placebo, og den var lavere end for placebo i et andet studie med alogliptin som tillæg til sulfonylurinstof.

Der blev observeret en hyppigere forekomst af hypoglykæmi ved trestofbehandling med thiazolidindion og metformin og i kombination med insulin, ligesom det er tilfældet med andre DPP-4-hæmmere.

Patienter (≥ 65 år) med type 2-diabetes mellitus vurderes at have større risiko for hypoglykæmi end patienter under 65 år. En samlet analyse af data fra 12 studier viste, at den samlede forekomst af hypoglykæmi var den samme for patienter på 65 år og derover behandlet med 25 mg alogliptin (3,8 %) som for patienter under 65 år (3,6 %).

Pædiatrisk population

Et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, multinationalt studie (6 lande, 37 klinikker) blev gennemført med pædiatriske patienter (i alderen 10 til 17 år) med type 2-diabetes mellitus, som havde utilstrækkelig glykæmisk kontrol på trods af kostomlægning og/eller motion, med eller uden metformin og/eller insulin som baggrundsbehandling. I alt 151 patienter (herunder 27 uden baggrundsbehandling, 124 med metformin- og/eller insulinbehandling) blev randomiseret i forholdet 1:1 og fik behandling med enten alogliptin 25 mg ($n = 75$) eller placebo ($n = 76$) én gang dagligt. Der blev ikke observeret nogen statistisk signifikant forskel mellem behandling med 25 mg alogliptin og placebo vedrørende det primære effektendepunkt, ændring i HbA1c fra *baseline* til uge 26, blandt forsøgspersonerne i det fulde analysesæt (FAS) eller pr. protokolsæt (PPS), sensitivitetsanalysen af FAS, eller nogen af undergrupperne, herunder patienter uden antidiabetika som baggrundsbehandling og patienter med metformin og/eller insulin som baggrundsbehandling. Lignende resultater blev observeret vedrørende de sekundære endepunkter, ændring i HbA1c fra *baseline* i ugerne 12, 18, 39 og 52, blandt forsøgspersonerne i FAS og PPS. Resultaterne af dette studie er vist i tabel 5.

Tabel 5. Ændring i HbA1c fra <i>baseline</i> i uge 26 hos pædiatriske patienter (10-17 år) med type 2-diabetes mellitus, som fik administreret alogliptin 25 mg eller placebo én gang dagligt		
Behandlings-gruppe	HbA1c (%)*	Forskel i HbA1c (%) alogliptin vs. placebo*
alogliptin 25 mg	0,091 $\pm$ 0,288 ($n = 54$)	0,102 [-0,627; 0,831]
placebo	-0,011 $\pm$ 0,281 ($n = 56$)	
*Mindste kvadraters gennemsnit $\pm$ standardafvigelse [] viser tosidet 95 % konfidensinterval		

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Alogliptins farmakokinetik er vist sig at være sammenlignelig hos raske forsøgspersoner og hos patienter med type 2-diabetes mellitus.

Absorption

Alogliptins absolutte biotilgængelighed er ca. 100 %.

Administration sammen med et fedtholdigt måltid resulterede ikke i ændringer i den samlede og den højeste eksponering for alogliptin. Vipidia kan derfor tages med eller uden mad.

Efter administration af orale enkeltdoser på op til 800 mg hos raske personer blev alogliptin hurtigt absorberet, og den højeste plasmakoncentration forekom 1 til 2 timer (median T_{maks}) efter administration.

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant akkumulation efter gentagen administration hos hverken raske forsøgspersoner eller hos patienter med type 2-diabetes mellitus.

Den samlede og den højeste eksponering for alogliptin steg proportionalt ved stigende enkeltdoser fra 6,25 mg og op til 100 mg alogliptin (dækkende det terapeutiske dosisinterval). Forsøgspersonernes intervariationskoefficient for alogliptins AUC var lav (17 %).

Fordeling

Efter at raske forsøgspersoner havde fået en intravenøs enkeltdosis på 12,5 mg alogliptin, var fordelingsvolumenet i den terminale fase 417 l, hvilket indikerer, at det aktive stof fordeles godt i vævene.

Alogliptin har en plasmaproteinbinding på 20-30 %.

Biotransformation

Alogliptin gennemgår ikke en omfattende metabolisering; 60-70 % af en dosis udskilles i urinen som uomdannet aktivt stof.

Der blev fundet to mindre metabolitter efter administration af en oral dosis [^{14}C]-alogliptin: N-demetyleret alogliptin, M-I (< 1 % af moderstoffet) og N-acetyleret alogliptin, M-II (< 6 % af moderstoffet). M-I er en aktiv metabolit og en stærkt selektiv DPP-4-hæmmer, der minder om alogliptin; M-II hæmmer ikke DPP-4 eller andre DPP-relaterede enzymer. *In vitro*-data indikerer, at CYP2D6 og CYP3A4 bidrager til alogliptins begrænsede metabolisering.

Data fra *in vitro*-studier indikerer, at alogliptin ikke inducerer CYP1A2, CYP2B6 og CYP2C9 og ikke hæmmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 ved koncentrationer, der er opnået ved den anbefalede dosis på 25 mg alogliptin. *In vitro*-studier har vist, at alogliptin inducerer CYP3A4 i mindre grad, men stoffet har ikke vist sig at inducere CYP3A4 i *in vivo*-studier.

I *in vitro*-studier viste alogliptin ingen hæmning af de renale transportere OAT1, OAT3 og OCT2.

Alogliptin findes primært som (R)-enantiomeren (> 99 %) og gennemgår ingen eller kun meget begrænset kiral konvertering til (S)-enantiomeren *in vivo*. (S)-enantiomeren kan ikke måles ved terapeutiske doser.

Elimination

Alogliptin blev elimineret med en gennemsnitlig terminal halveringstid ($T_{1/2}$) på ca. 21 timer.

Efter administration af en oral dosis [^{14}C]-alogliptin blev 76 % af den samlede radioaktivitet udskilt i urinen, og 13 % blev udskilt i fæces.

Den gennemsnitlige renale clearance af alogliptin (170 ml/min) var højere end den gennemsnitlige anslåede glomerulære filtrationshastighed (ca. 120 ml/min), hvilket indikerer nogen aktivitet i renal udskillelse.

Tidsafhængighed

Den samlede eksponering ($\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$) for alogliptin efter administration af en enkeltdosis svarede til eksponeringen i løbet af ét dosisinterval ($\text{AUC}_{(0-24)}$) efter 6 dage med administration én gang dagligt. Dette indikerer, at der ikke er nogen tidsafhængighed i alogliptins kinetik efter gentagne doseringer.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

En enkelt dosis 50 mg alogliptin blev givet til 4 grupper af patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion (CrCl beregnet ud fra Cockcroft-Gault-formlen): let ($\text{CrCl} = > 50 \text{ til } \leq 80 \text{ ml/min}$), moderat ($\text{CrCl} = \geq 30 \text{ til } \leq 50 \text{ ml/min}$), svært ($\text{CrCl} = < 30 \text{ ml/min}$) eller hæmodialysekrævende terminal nyresygdom.

En stigning på ca. 1,7 gange i AUC for alogliptin blev observeret hos patienter med let nedsat nyrefunktion. Da distributionen af AUC-værdier for alogliptin hos disse patienter imidlertid var inden for det samme område som for kontrolpersonerne, er det ikke nødvendigt med dosisjustering hos patienter med let nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion eller patienter med hæmodialysekrævende terminal nyresygdom sås en stigning i den systemiske eksponering for alogliptin på henholdsvis ca. 2 og 4 gange. (Patienter med nyresygdom i slutstadiet fik hæmodialyse umiddelbart efter dosis med alogliptin. Vurderet ud fra de gennemsnitlige dialysatkoncentrationer blev ca. 7 % af det aktive stof fjernet i løbet af en hæmodialyse af 3 timers varighed). For at opretholde en systemisk eksponering for alogliptin svarende til den, der er observeret hos patienter med normal nyrefunktion, bør der derfor gives lavere doser alogliptin til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion eller dialysekrævende terminalnyresygdom (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Den samlede eksponering for alogliptin var ca. 10 % lavere, og den højeste eksponering var ca. 8 % lavere hos patienter med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Størrelsen af disse reduktioner blev ikke anset for at være klinisk relevant. Det er derfor ikke nødvendigt at justere dosis af alogliptin hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-scorer på 5 til 9). Alogliptin er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-scorer > 9 , se pkt. 4.2).

Alder, køn, race, kropsvægt

Alder (65-81 år), køn, race (hvid, sort og asiatisk) og kropsvægt havde ingen klinisk relevant indvirkning på alogliptins farmakokinetik. Der er ikke behov for dosisjustering (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Alogliptins farmakokinetik efter orale doser af alogliptinbenzoat blev undersøgt hos børn i alderen 10 til 17 år med type 2-diabetes mellitus. På baggrund af den farmakokinetiske populationsanalyse var middelværdien for eksponering en anelse lavere hos pædiatriske patienter, dvs. en forskel på mindre end 25 % for AUC_t og C_{max} over for eksponeringen hos voksne efter flere daglige 25 mg-doser (se pkt. 4.2). Kropsvægten var fra 54,5 kg til 195 kg hos børn og fra 71,7 kg til 130 kg hos voksne.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet.

Niveauet uden observeret negativ effekt (NOAEL) i toksicitetsstudier med gentagen dosering hos rotter og hunde, som varede op til henholdsvis 26 og 39 uger, viste eksponeringsmargener, der var henholdsvis ca. 147 og 227 gange større end eksponeringen hos mennesker, der tager den anbefalede daglige dosis på 25 mg alogliptin.

Alogliptin var ikke genotoksisk i en række standard-karcinogenicitetsstudier udført *in vitro*- og *in vivo*.

Alogliptin var ikke karcinogen i de 2-årige karcinogenicitetsstudier, der blev udført på rotter og mus. Minimal til let simpel overgangsepitelhyperplasi sås i blæren hos hanrotter ved den laveste anvendte dosis (27 gange større end den humane eksponering), uden at et klart NOEL (niveau uden observeret effekt) blev fastlagt.

Der blev ikke observeret bivirkninger af alogliptin, hvad angår fertilitet, reproduktionsevne eller tidlig embryonal udvikling hos rotter, op til en systemisk eksponering, som var langt højere end den humane eksponering ved den anbefalede dosis. Selvom fertiliteten ikke blev påvirket, blev der observeret en lille, statistisk signifikant forøgelse i antallet af abnorme sædceller hos hanrotter ved en eksponering, som var langt højere end den humane eksponering ved den anbefalede dosis.

Placentaoverførsel af alogliptin er set hos rotter.

Alogliptin var ikke teratogen hos rotter og kaniner, der blev udsat for systemisk eksponering med et NOAEL, der var langt højere end den humane eksponering ved den anbefalede dosis. Højere doser alogliptin var ikke teratogene, men resulterede i toksicitet hos moderen og blev forbundet med forsinket og/eller manglende knogledannelse og nedsat føtal kropsvægt.

I et studie af den prænatale og postnatale udvikling hos rotter blev disse udsat for eksponeringer, som var langt højere end den humane eksponering ved den anbefalede dosis, men dette skadede ikke den embryonale udvikling og påvirkede heller ikke afkommets vækst og udvikling. Højere doser alogliptin medførte en lavere kropsvægt hos afkommet og havde en vis indvirkning på afkommets udvikling, som blev betragtet som en sekundær effekt af den lave kropsvægt.

Studier af diegivende rotter tyder på, at alogliptin udskilles i mælken.

Ingen alogliptin-relaterede virkninger blev observeret hos unge rotter efter gentagne doseringer i 4 og 8 uger.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Mannitol
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)
Macrogol 8000

Blæk til prægning

Shellac
Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterkort af polychlorotrifluoroethylen (PCTFE)/polyvinylchlorid (PVC) med aluminiumsfolie, som tabletterne kan trykkes ud igennem. Pakningsstørrelser med 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 eller 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/844/001-030

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. september 2013
Dato for seneste fornyelse: 24. maj 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vipidia 6,25 mg filmovertukne tabletter

alogliptin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 6,25 mg alogliptin (som benzoat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmovertukne tabletter
14 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
56 filmovertukne tabletter
60 filmovertukne tabletter
84 filmovertukne tabletter
90 filmovertukne tabletter
98 filmovertukne tabletter
100 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Vipidia 6,25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vipidia 6,25 mg tabletter

alogliptin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vipidia 12,5 mg filmovertukne tabletter

alogliptin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 12,5 mg alogliptin (som benzoat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmovertukne tabletter
14 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
56 filmovertukne tabletter
60 filmovertukne tabletter
84 filmovertukne tabletter
90 filmovertukne tabletter
98 filmovertukne tabletter
100 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Vipidia 12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vipidia 12,5 mg tabletter

alogliptin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vipidia 25 mg filmoovertrukne tabletter

alogliptin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 25 mg alogliptin (som benzoat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmoovertrukne tabletter
14 filmoovertrukne tabletter
28 filmoovertrukne tabletter
30 filmoovertrukne tabletter
56 filmoovertrukne tabletter
60 filmoovertrukne tabletter
84 filmoovertrukne tabletter
90 filmoovertrukne tabletter
98 filmoovertrukne tabletter
100 filmoovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Vipidia 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vipidia 25 mg tabletter

alogliptin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Vipidia 25 mg filmoovertrukne tabletter
Vipidia 12,5 mg filmoovertrukne tabletter
Vipidia 6,25 mg filmoovertrukne tabletter
alogliptin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Vipidia
3. Sådan skal du tage Vipidia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Vipidia indeholder det aktive stof alogliptin, som hører til en gruppe lægemidler, der kaldes DPP-4-hæmmere (dipeptyl peptidase 4-hæmmere), som er orale antidiabetika (diabetesmedicin, der indtages gennem munden). Det bruges til at sænke blodsukkeret hos voksne med type 2-diabetes. Type 2-diabetes kaldes også ikke-insulinkrævende diabetes mellitus eller gammelmandssukkersyge.

Vipidia virker ved at øge insulinniveauet i kroppen efter et måltid og derved sænke mængden af sukker i kroppen. Det skal tages sammen med anden diabetesmedicin, som din læge har ordineret til dig, såsom sulfonylurinstof (f.eks. glipizid, tolbutamid og glibenclamid), metformin og/eller thiazolidindioner (f.eks. pioglitazon) og metformin og/eller insulin.

Vipidia tages, når dit blodsukker ikke kan styres godt nok gennem kost, motion og din anden diabetesmedicin. Det er vigtigt, at du bliver ved med at tage den anden diabetesmedicin og fortsat følger de råd om kost og motion, som din sygeplejerske eller læge har givet dig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Vipidia

Tag ikke Vipidia

- hvis du er allergisk over for alogliptin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Vipidia (angivet i punkt 6).
- hvis du har haft en alvorlig allergisk reaktion over for andre lignende lægemidler, som du tager for at styre dit blodsukker. Tegn på en alvorlig allergisk reaktion kan være udslæt, hævede røde områder på huden (nældefeber) og hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg, som kan gøre det svært for dig at trække vejret eller synke. Andre symptomer er for eksempel kløe, en følelse af varme især i hovedbunden, munden, svælg, håndfladerne og fodsålerne (Stevens-Johnsons syndrom).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Vipidia:

- hvis du har type 1-diabetes (din krop kan ikke producere insulin)
- hvis du har diabetisk ketoacidose (en følgesygdom af diabetes, hvor kroppen ikke er i stand til at nedbryde sukker, fordi der ikke er nok insulin). De symptomer, du skal være opmærksom på, er udtalt tørst, hyppig vandladning, appetitløshed, kvalme eller opkastning og hurtigt vægttab
- hvis du tager diabetesmedicin af typen sulfonylurinstof (f.eks. glipizid, tolbutamid, glibenclamid) eller insulin. Det kan være, at din læge vil reducere din dosis af sulfonylurinstof eller insulin, hvis du tager et af disse midler sammen med Vipidia, så du kan undgå, at dit blodsukker bliver for lavt (hypoglykæmi)
- hvis du har en nyresygdom. Du kan stadig tage Vipidia, men det kan være, at din læge vil reducere din dosis
- hvis du har en leversygdom
- hvis du lider af hjertesvigt
- hvis du tager insulin eller anden diabetesmedicin, vil din læge muligvis sænke dosis på insulin eller den anden diabetesmedicin, uanset hvilken en af dem du tager samtidigt med Vipidia. Dette er for at forhindre, at du får for lavt blodsukker
- hvis du har eller har haft sygdom i bugspytkirtlen.

Kontakt lægen, hvis du får blærer på huden, da det kan være tegn på en sygdom, der hedder bulløs pemfigoid. Din læge vil muligvis bede dig om at holde op med at tage alogliptin.

Børn og unge

Vipidia anbefales ikke til børn og unge under 18 år på grund af manglende virkning hos disse patienter.

Brug af andre lægemidler sammen med Vipidia

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Der er ingen erfaring med brug af Vipidia til gravide eller ammende kvinder. Du bør ikke tage Vipidia, hvis du er gravid eller ammer. Din læge vil hjælpe dig med at beslutte, om du skal fortsætte med at amme eller fortsætte med at bruge Vipidia.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Vipidia har ingen kendt virkning på evnen til at køre bil og betjene maskiner. Hvis du tager Vipidia samtidig med sulfonylurinstof (anden medicin til behandling af diabetes), sammen med insulin eller sammen med både thiazolidindion og metformin, kan du få for lavt blodsukker (hypoglykæmi), hvilket kan påvirke din evne til at køre bil og betjene maskiner.

Vipidia indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Vipidia

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Din læge vil ordinere Vipidia sammen med et eller flere andre lægemidler til styring af dit blodsukker. Lægen vil fortælle dig, hvis du skal ændre mængden af andre lægemidler, som du tager.

Den anbefalede dosis Vipidia er 1 tablet (25 mg) én gang dagligt.

Patienter med nyresygdom

Hvis du har en nyresygdom, kan din læge ordinere en lavere dosis. Det kan være 12,5 mg eller 6,25 mg én gang dagligt, afhængigt af sværhedsgraden af din nyresygdom.

Patienter med leversygdom

Hvis du har let til moderat nedsat leverfunktion, er den anbefalede dosis Vipidia 25 mg én gang dagligt. Dette lægemiddel anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion, da der ikke findes tilstrækkelige data for denne patientgruppe.

Synk tabletten eller tabletterne hele med vand. Du kan tage dette lægemiddel alene eller sammen med et måltid.

Hvis du har taget for meget Vipidia

Hvis du har taget flere tabletter, end du skulle, eller hvis en anden person, f.eks. et barn, tager dine tabletter, skal du kontakte læge eller søge til den nærmeste skadestue med det samme. Tag denne indlægsseddel eller nogle tabletter med, så lægen nøjagtigt ved, hvad der er indtaget.

Hvis du har glemt at tage Vipidia

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Vipidia

Hold ikke op med at tage Vipidia uden at kontakte din læge først. Dit blodsukker kan blive højere, når du holder op med at tage Vipidia.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

STOP med at tage Vipidia, og kontakt lægen med det samme, hvis du får en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger:

Bivirkninger med ukendt hyppighed (hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra de foreliggende data):

- **En allergisk reaktion.** Tegnene kan være udslæt, nældefeber, synke- eller vejrtrækningsbesvær, opsvulmede læber, ansigt, svælg eller tunge og besvimelsesfornemmelse.
- **En alvorlig allergisk reaktion:** hudlæsioner eller pletter på huden, der kan udvikle sig til et sår omgivet af blege eller røde ringe, blæredannelse og/eller afskalning af huden eventuelt med symptomer som kløe, feber, generel utilpashed, smertende led, synsforstyrrelser, brændende smertefuld eller kløende øjne og sår i munden (Stevens-Johnsons syndrome og erythema multiforme).
- **Stærke og vedvarende smerter** i maven, som kan stråle ud i ryggen, samt kvalme og opkastning. Det kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis).

Du skal også **fortælle din læge**, hvis du får følgende bivirkninger:

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- **Tegn på lavt blodsukker** (hypoglykæmi) kan opstå, når Vipidia tages i kombination med insulin eller sulfonylurinstof (f.eks. glipizid, tolbutamid, glibenclamid). **Tegnene kan være** rysten, svedtendens, angst, sløret syn, prikkende fornemmelse i læber, bleghed, humørsvingninger eller forvirring. Blodsukkeret kan falde til under det normale niveau, men

kan bringes til at stige igen, hvis du indtager sukker. Det anbefales, at du altid medbringer lidt sukkerknalder, slik, kiks eller sukkerholdig frugtjuice.

- forkølelssymptomer som ondt i halsen og tilstoppet næse
- udslæt
- hudkløe
- hovedpine
- mavesmerter
- diarré
- fordøjelsesbesvær, halsbrand.

Bivirkninger med ukendt hyppighed:

- Leverproblemer, der viser sig som kvalme eller opkastning, mavesmerter, usædvanlig eller uforklarlig træthed, manglende appetit, mørkfarvet urin eller gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene.
- Betændelse i bindevævet i nyrerne (interstitiel nefritis)
- Blærer på huden (bulløs pemfigoid).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterkortet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Vipidia indeholder:

- **Aktivt stof:** alogliptin.

Hver 25 mg tablet indeholder alogliptinbenzoat svarende til 25 mg alogliptin.

- **Øvrige indholdsstoffer:** Mannitol, mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, croscarmellosenatrium, magnesiumstearat, hypromellose, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172), macrogol 8000, shellac og sort jernoxid (E172).

Hver 12,5 mg tablet indeholder alogliptinbenzoat svarende til 12,5 mg alogliptin.

- **Øvrige indholdsstoffer:** Mannitol, mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, croscarmellosenatrium, magnesiumstearat, hypromellose, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), macrogol 8000, shellac og sort jernoxid (E172).

Hver 6,25 mg tablet indeholder alogliptinbenzoat svarende til 6,25 mg alogliptin.

- **Øvrige indholdsstoffer:** Mannitol, mikrokrySTALLinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, croscarmellosenatrium, magnesiumstearat, hypromellose, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172), macrogol 8000, shellac og sort jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

- Vipidia 25 mg filmovertukne tabletter (tabletter) er svagt røde, ovale (ca. 9,1 mm lange og 5,1 mm brede), bikonvekse, filmovertukne tabletter med "TAK" og "ALG-25" trykt i gråt på den ene side.
- Vipidia 12,5 mg filmovertukne tabletter (tabletter) er gule, ovale (ca. 9,1 mm lange og 5,1 mm brede), bikonvekse, filmovertukne tabletter med "TAK" og "ALG-12.5" trykt i gråt på den ene side.
- Vipidia 6,25 mg filmovertukne tabletter (tabletter) er svagt pink, ovale (ca. 9,1 mm lange og 5,1 mm brede), bikonvekse, filmovertukne tabletter med "TAK" og "ALG-6.25" trykt i gråt på den ene side.

Vipidia fås i blisterpakninger med 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.