

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vipidia 6,25 mg filmomhulde tabletten

Vipidia 12,5 mg filmomhulde tabletten

Vipidia 25 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Vipidia 6,25 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat alogliptinebenzoesaat, overeenkomend met 6,25 mg alogliptine.

Vipidia 12,5 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat alogliptinebenzoesaat, overeenkomend met 12,5 mg alogliptine.

Vipidia 25 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat alogliptinebenzoesaat, overeenkomend met 25 mg alogliptine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet (tablet).

Vipidia 6,25 mg filmomhulde tabletten

Lichtroze, ovale (ongeveer 9,1 mm lang en 5,1 mm breed), biconvexe, filmomhulde tabletten, met op één kant in grijze inkt "TAK" en "ALG-6.25" gedrukt.

Vipidia 12,5 mg filmomhulde tabletten

Gele, ovale (ongeveer 9,1 mm lang en 5,1 mm breed), biconvexe, filmomhulde tabletten, met op één kant in grijze inkt "TAK" en "ALG-12.5" gedrukt.

Vipidia 25 mg filmomhulde tabletten

Lichtroze, ovale (ongeveer 9,1 mm lang en 5,1 mm breed), biconvexe, filmomhulde tabletten, met op één kant in grijze inkt "TAK" en "ALG-25" gedrukt.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Vipidia is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen van 18 jaar en ouder met diabetes mellitus type 2, om in combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen, waaronder insuline, de glykemische controle te verbeteren wanneer deze middelen, samen met een dieet en voldoende lichaamsbeweging, niet voldoende glykemische controle bieden (zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.1 voor de beschikbare gegevens over de verschillende combinaties).

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

Voor de verschillende doseringsschema's is Vipidia beschikbaar in sterktes van 25 mg, 12,5 mg en 6,25 mg filmomhulde tabletten.

#### Volwassenen ( $\geq 18$ jaar)

De aanbevolen dosis alogliptine is een tablet van 25 mg eenmaal daags als aanvullende therapie bij metformine, een thiazolidinedion, een sulfonylureumderivaat, of insuline of als triple therapie met metformine en een thiazolidinedion of insuline.

Wanneer alogliptine in combinatie met metformine en/of een thiazolidinedion wordt gebruikt, dient de dosis metformine en/of thiazolidinedion aangehouden te worden en dient Vipidia gelijktijdig te worden toegediend.

Wanneer alogliptine in combinatie met een sulfonylureumderivaat of insuline wordt gebruikt, kan worden overwogen om een lagere dosis van het sulfonylureumderivaat of insuline te geven om het risico op hypoglykemie te verlagen (zie rubriek 4.4).

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.

#### Specifieke populaties

##### Ouderen ( $\geq 65$ 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 patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring (CrCl)  $> 50$  tot  $\leq 80$  ml/min) hoeft de dosis alogliptine niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Voor patiënten met een matige nierfunctiestoornis (CrCl  $\geq 30$  tot  $\leq 50$  ml/min) dient de helft van de aanbevolen dosis alogliptine te worden toegediend (eenmaal daags 12,5 mg; zie rubriek 5.2).

Voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CrCl  $< 30$  ml/min) of met nierziekte in het laatste stadium die moeten worden gedialyseerd, dient een kwart van de aanbevolen dosis alogliptine te worden toegediend (eenmaal daags 6,25 mg). Alogliptine kan worden toegediend zonder rekening te houden met het tijdstip van dialyse. Bij patiënten die nierdialyse moeten ondergaan is slechts beperkt ervaring opgedaan. Alogliptine is niet onderzocht bij patiënten die peritoneale dialyse ondergaan (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Een goede evaluatie van de nierfunctie wordt aanbevolen voordat de behandeling wordt gestart en op regelmatige tijdstippen nadien (zie rubriek 4.4).

##### Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-scores van 5 tot 9) hoeft de dosis niet te worden aangepast. Alogliptine is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score  $> 9$ ) en wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten (zie rubriek 4.4 en 5.2).

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Vipidia bij kinderen en jongeren < 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Vipidia dient eenmaal daags, met of zonder voedsel te worden ingenomen. 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 dezelfde dag een dubbele dosis worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één 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).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Algemeen

Vipidia mag niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes mellitus type 1 of voor de behandeling van diabetische ketoacidose. Vipidia is geen vervangmiddel voor insuline bij patiënten die insuline nodig hebben.

#### Gebruik met andere anti-hyperglykemische middelen en bij hypoglykemie

Wegens het verhoogde risico op hypoglykemie bij de combinatie met een sulfonylureumderivaat, insuline of bij combinatietherapie met een thiazolidinedion en metformine, kan een lagere dosis van deze geneesmiddelen overwogen worden om het risico op hypoglykemie te verlagen wanneer deze geneesmiddelen in combinatie met alogliptine worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

#### Niet-onderzochte combinaties

Alogliptine werd niet onderzocht in combinatie met natrium-glucose-cotransporter 2 (SGLT2)-remmers of 'glucagon-like' peptide-1 (GLP-1)-analogen, noch formeel als triple therapie met metformine en een sulfonylureumderivaat.

#### Nierfunctiestoornis

Omdat dosisaanpassing nodig is bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis of met nierziekte in het laatste stadium die dialyse behoeven, wordt een goede evaluatie van de nierfunctie aanbevolen vóór aanvang van de behandeling met alogliptine en regelmatig nadien (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten die nierdialyse moeten ondergaan is slechts beperkt ervaring opgedaan. Alogliptine is niet onderzocht bij patiënten die peritoneale dialyse ondergaan (zie rubriek 4.2 en 5.2).

#### Leverfunctiestoornis

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 en 5.2).

## Hartfalen

De ervaring opgedaan met het gebruik van alogliptine in klinische studies bij patiënten met congestief hartfalen (NYHA, *New York Heart Association*) functionele klasse III en IV is beperkt, en voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten.

## 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 bij 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. Bij 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 Vipidia te worden gestopt; als acute pancreatitis wordt bevestigd, mag Vipidia 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 alogliptinebehandeling.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Effecten van andere geneesmiddelen op alogliptine

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

Resultaten van klinisch onderzoek naar interacties 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 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 alogliptine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van alogliptine te vermijden tijdens de zwangerschap.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of alogliptine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit dieronderzoek is gebleken dat alogliptine in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

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

### Vruchtbaarheid

Het effect van alogliptine op de vruchtbaarheid bij mensen is niet onderzocht. In dieronderzoek 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**

Vipidia 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 dit gecombineerd wordt met een sulfonylureumderivaat, insuline of een combinatietherapie met thiazolidinedion en metformine.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De verstrekte informatie is gebaseerd op een totaal van 9.405 patiënten met diabetes mellitus type 2, onder wie 3.750 patiënten die werden behandeld met 25 mg alogliptine en 2.476 patiënten die werden behandeld met 12,5 mg alogliptine, die deelnamen aan één fase 2- of 12 fase 3-, dubbelblinde, placebo- of actief-gecontroleerde klinische onderzoeken. Daarnaast werd bij 5.380 patiënten met diabetes mellitus type 2 en een recent voorval van acuut coronair syndroom een cardiovasculair uitkomstonderzoek verricht. Er werden 2.701 patiënten gerandomiseerd naar alogliptine en 2.679 patiënten naar placebo. In deze onderzoeken werden de effecten geëvalueerd van alogliptine op de glykemische regulatie, en de veiligheid van het middel als monotherapie, als initiële combinatietherapie met metformine of een thiazolidinedion, en als aanvullende therapie bij metformine of een sulfonyleureumderivaat of een thiazolidinedion (met of zonder metformine of een sulfonyleureumderivaat) of insuline (met of zonder metformine).

In een gepoolde analyse van de gegevens van 13 onderzoeken waren de totale incidenties van bijwerkingen (AE's, *adverse events*), ernstige bijwerkingen (SAE's, *serious adverse events*) en bijwerkingen die leidden tot het staken van de therapie vergelijkbaar bij de patiënten die werden behandeld met 25 mg alogliptine, 12,5 mg alogliptine, actieve controle of placebo.

Bij patiënten die met 25 mg alogliptine werden behandeld was hoofdpijn de meest voorkomende bijwerking.

De veiligheid van alogliptine was bij ouderen ( $\geq 65$  jaar) en niet-ouderen ( $< 65$  jaar) ongeveer gelijk.

### Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

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

De bijwerkingen die werden waargenomen in de gepoolde, gecontroleerde klinische fase 3-hoofdstudies met 5.659 patiënten met alogliptine als monotherapie en als aanvullende combinatietherapie worden hieronder weergegeven (Tabel 1).

**Tabel 1: Bijwerkingen**

<b>Systeem/orgaanklasse</b> Bijwerking	<b>Frequentie van bijwerkingen</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b> infecties van de bovenste luchtwegen nasofaryngitis	vaak vaak
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b> overgevoeligheidsreacties	niet bekend
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b> hypoglykemie	vaak
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b> hoofdpijn	vaak
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b> abdominale pijn gastro-oesofageale refluxziekte diarree acute pancreatitis	vaak vaak vaak niet bekend
<b>Lever- en galaandoeningen</b> leverfunctiestoornis, inclusief leverfalen	niet bekend
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b> pruritus huiduitslag exfoliatieve huidaandoeningen, waaronder Stevens-Johnsonsyndroom erythema multiforme angio-oedeem urticaria	vaak vaak  niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend

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 zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

**4.9 Overdosering**

De hoogste doses alogliptine die in klinische studies werden toegediend, waren enkelvoudige doses 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 dagelijkse dosis van 25 mg alogliptine).

Behandelbeleid

In geval van overdosering dienen gepaste ondersteunende maatregelen te worden genomen op basis van de klinische toestand 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 bij overdosering weinig klinisch voordeel. Het is niet bekend of alogliptine wordt verwijderd door peritoneale dialyse.



## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen bij diabetes; dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmers

ATC-code: A10BH04.

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

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 bij 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.

#### Klinische werkzaamheid

Alogliptine werd onderzocht als monotherapie, als initiële combinatietherapie met metformine of een thiazolidinedion, en als aanvullende therapie bij metformine of een sulfonyleureumderivaat of een thiazolidinedion (met of zonder metformine of een sulfonyleureumderivaat) of insuline (met of zonder metformine).

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 14 dagen toediening eenmaal per dag 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, placebocorrigeerde 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 toonde, vergeleken met placebo, in week 16 een significante daling in postprandiale glucose- en glucagonspiegels, terwijl de gehalten 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 14.779 patiënten met diabetes mellitus type 2, onder wie 6.448 patiënten die werden behandeld met 25 mg alogliptine en 2.476 patiënten die werden behandeld met 12,5 mg alogliptine, hebben deelgenomen aan één fase 2- of 13 fase 3- (waaronder het cardiovasculaire uitkomstonderzoek), dubbelblinde, placebo- of actief-gecontroleerde klinische onderzoeken die werden uitgevoerd om de effecten van alogliptine op de glykemische controle en de veiligheid van het middel te beoordelen. In deze onderzoeken waren 2.257 met alogliptine behandelde patiënten  $\geq 65$  jaar en 386 met alogliptine behandelde patiënten  $\geq 75$  jaar. Aan deze onderzoeken namen 5.744 patiënten deel met een lichte nierfunctiestoornis, 1.290 patiënten met een matige nierfunctiestoornis en 82 patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis / nierziekte in het laatste stadium, die werden behandeld met alogliptine.

Over het geheel verbeterde de behandeling met de aanbevolen dagelijkse dosis van 25 mg alogliptine de glykemische controle bij toediening als monotherapie en als initiële of aanvullende combinatietherapie. Dit werd vastgesteld door klinisch relevante en statistisch significante dalingen

van geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) en van nuchtere plasmagluucose (*fasting plasma glucose*) ten opzichte van controle, vanaf de uitgangswaarden tot het eindpunt van het onderzoek. De daling in HbA1c was bij de verschillende subgroepen vergelijkbaar, met inbegrip van nierfunctiestoornis, leeftijd, geslacht en BMI, terwijl de verschillen tussen etniciteiten (bijv. blank en niet-blank) klein waren. Klinisch relevante dalingen in HbA1c ten opzichte van controle zijn ook waargenomen met 25 mg alogliptine, ongeacht de achtergrondbehandeling bij aanvang. Hogere HbA1c-uitgangswaarden waren geassocieerd met een grotere daling in HbA1c. Over het algemeen waren de effecten van alogliptine op lichaamsgewicht en lipiden neutraal.

#### Alogliptine als monotherapie

Behandeling met 25 mg alogliptine eenmaal daags leidde tot statistisch significante verbeteringen, ten opzichte van de uitgangswaarden, in HbA1c en het nuchtere plasmagluucose in week 26, vergeleken met de placebocontrole (Tabel 2).

#### 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 nuchtere plasmagluucose in week 26, vergeleken met toevoeging van placebo (Tabel 2). Significanter meer patiënten die 25 mg alogliptine kregen (44,4%) dan patiënten die placebo kregen (18,3%) bereikten HbA1c-streefwaarden van  $\leq 7,0\%$  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 bij gebruik van 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  $\leq 7,0\%$  ( $p = 0,004$ ).

#### Alogliptine als aanvullende therapie bij een sulfonylureumderivaat

De toevoeging van 25 mg alogliptine eenmaal daags aan glyburide-therapie (gemiddelde dosis = 12,2 mg) leidde, ten opzichte van de uitgangswaarden, tot statistisch significante verbeteringen in HbA1c in week 26, vergeleken met toevoeging van placebo (Tabel 2). De gemiddelde verandering in het nuchtere plasmagluucose, ten opzichte van de uitgangswaarden, in week 26 vertoonde voor 25 mg alogliptine een daling van 8,4 mg/dl, vergeleken met een stijging van 2,2 mg/dl voor placebo. Significanter meer patiënten die 25 mg alogliptine kregen (34,8%) dan patiënten die placebo kregen (18,2%) bereikten HbA1c-streefwaarden van  $\leq 7,0\%$  in week 26 ( $p = 0,002$ ).

#### Alogliptine als aanvullende therapie bij een thiazolidinedion

De toevoeging van eenmaal daags 25 mg alogliptine 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 het nuchtere plasmagluucose in week 26, vergeleken met toevoeging van placebo (Tabel 2). Klinisch relevante dalingen in HbA1c, vergeleken met placebo, zijn ook waargenomen met 25 mg alogliptine, ongeacht of patiënten gelijktijdig werden behandeld met metformine of een sulfonylureumderivaat. Significanter meer patiënten die 25 mg alogliptine kregen (49,2%) dan patiënten die placebo kregen (34,0%) bereikten HbA1c-streefwaarden van  $\leq 7,0\%$  in week 26 ( $p = 0,004$ ).

*Alogliptine als aanvullende therapie bij een thiazolidinedion met metformine*

De toevoeging van 25 mg alogliptine eenmaal daags aan therapie met 30 mg pioglitazon en metforminehydrochloride (gemiddelde dosis = 1867,9 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 en metforminehydrochloride (gemiddelde dosis = 1847,6 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 het nuchtere plasmagluucose, 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  $\leq 7,0\%$  in week 52 ( $p < 0,001$ ).

*Alogliptine als aanvullende therapie bij insuline (met of zonder metformine)*

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 het nuchtere plasmagluucose in week 26, vergeleken met toevoeging van placebo (Tabel 2). Klinische dalingen van betekenis van HbA1c vergeleken met 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  $\leq 7,0\%$  in week 26.

<b>Tabel 2: Verandering in HbA1c (%), ten opzichte van de uitgangswaarden, in week 26 met 25 mg alogliptine per placebogecontroleerd onderzoek (FAS, LOCF)</b>			
<b>Onderzoek</b>	<b>Gemiddelde uitgangswaarde HbA1c (%) (SD)</b>	<b>Gemiddelde verandering in HbA1c (%)<sup>†</sup> ten opzichte van de uitgangswaarden (SE)</b>	<b>Voor placebo gecorrigeerde verandering in HbA1c (%)<sup>†</sup> ten opzichte van de uitgangswaarden (2-zijdig 95% BI)</b>
<i>Placebogecontroleerde studie met monotherapie</i>			
Alogliptine 25 mg eenmaal daags (n=128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80; -0,35)
<i>Placebogecontroleerde studies met aanvullende combinatietherapie</i>			
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 25 mg eenmaal daags met insuline ± metformine (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)
FAS = <i>full analysis set</i> (volledige analysedataset) LOCF = <i>last observation carried forward</i> <sup>†</sup> Kleinste kwadratengemiddelden, gecorrigeerd voor voorafgaande antihyperglykemische behandelstatus en uitgangswaarden. * p<0,001 in vergelijking met placebo of placebo + combinatiebehandeling			

<b>Tabel 3: Verandering in HbA1c (%), ten opzichte van de uitgangswaarden, met 25 mg alogliptine per actief-gecontroleerd onderzoek (PPS, LOCF)</b>			
<b>Onderzoek</b>	<b>Gemiddelde uitgangswaarde HbA1c (%) (SD)</b>	<b>Gemiddelde verandering in HbA1c (%)<sup>†</sup> ten opzichte van de uitgangswaarde en (SE)</b>	<b>Verandering in HbA1c (%)<sup>†</sup> ten opzichte van de uitgangswaarden, gecorrigeerd voor behandeling (1-zijdig BI)</b>
<i>Onderzoeken met aanvullende combinatietherapie</i>			
Alogliptine 25 mg eenmaal daags met metformine vs. een sulfonyleureumderivaat + metformine			
Verandering in Week 52 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-oneindig, 0,059)
Verandering op 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)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-oneindig, -0,35)
Verandering in Week 52 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-oneindig, -0,28)
PPS = per protocol set LOCF = <i>last observation carried forward</i> * Non-inferioriteit en superioriteit statistisch aangetoond <sup>†</sup> Kleinste kwadratengemiddelden, gecorrigeerd voor voorafgaande antihyperglykemische behandelstatus en uitgangswaarden.			

#### Patiënten met een nierfunctiestoornis

De werkzaamheid en veiligheid van de aanbevolen doses alogliptine werden afzonderlijk onderzocht in een subgroep patiënten met diabetes mellitus type 2 en een ernstige nierfunctiestoornis/terminale nierziekte in een placebogecontroleerde studie (59 patiënten op alogliptine en 56 patiënten op placebo gedurende 6 maanden) en werden consistent bevonden met het profiel dat werd verkregen bij patiënten met een normale nierfunctie.

#### Ouderen (≥ 65 jaar)

De werkzaamheid van alogliptine bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en een leeftijd ≥ 65 jaar was over een gepoolde analyse van vijf 26 weken durende, placebogecontroleerde onderzoeken consistent met die bij patiënten < 65 jaar.

Daarnaast leidde behandeling met 25 mg alogliptine eenmaal daags tot verbeteringen in HbA1c, ten opzichte van de uitgangswaarden, in week 52 die vergelijkbaar waren met de verbeteringen die

werden bereikt met glipizide (gemiddelde dosis = 5,4 mg). Het is belangrijk dat, hoewel alogliptine en glipizide ongeveer gelijke veranderingen in HbA1c en het nuchtere plasmaglucose geven, ten opzichte van de uitgangswaarden, er duidelijk minder vaak episoden van hypoglykemie voorkwamen bij patiënten die 25 mg alogliptine kregen (5,4%) dan bij patiënten die glipizide kregen (26,0%).

### 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.

<b>Tabel 4. MACE gemeld in cardiovasculair uitkomstonderzoek</b>		
	<b>Aantal patiënten (%)</b>	
	<b>Alogliptine 25 mg</b>	<b>Placebo</b>
	N=2.701	N=2.679
<b>Primair samengesteld eindpunt [eerste voorval van cardiovasculair overlijden, niet-fataal MI en niet-fatale CVA]</b>	<b>305 (11,3)</b>	<b>316 (11,8)</b>
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%) van de alogliptinegroep en 173 proefpersonen (6,5%) van 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 een 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 thiazolidinedion en metformine en in combinatie met insuline, zoals ook met andere DPP-4-remmers is waargenomen.

Er wordt aangenomen dat patiënten ( $\geq 65$  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  $\geq 65$  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 tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Vipidia in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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. Vipidia 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 [<sup>14</sup>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, in 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 doseringen niet detecteerbaar.

### Eliminatie

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

Na toediening van een orale dosis [<sup>14</sup>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 ( $AUC_{(0-inf)}$ ) aan alogliptine was na toediening van een enkelvoudige dosis ongeveer gelijk aan de blootstelling gedurende één dosisinterval ( $AUC_{(0-24)}$ ) 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 de 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 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 dialyse behoeven, lagere doses alogliptine te worden gebruikt om de systemische blootstelling aan alogliptine ongeveer hetzelfde te houden als bij patiënten met een normale nierfunctie (zie 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 gezonde 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 daarom niet te worden aangepast. Alogliptine is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score > 9, zie rubriek 4.2).

#### 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).

#### Pediatrie patiënten

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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 26 en 39 weken duurden, leverde blootstellingsgrenzen op die respectievelijk ongeveer 147 maal en 227 maal hoger waren dan de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen dosering van 25 mg alogliptine.

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 van alogliptine 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.

Placentale transfer van alogliptine treedt op bij ratten.

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.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Mannitol  
Microkristallijne cellulose  
Hydroxypropylcellulose  
Natriumcroscarmellose  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling

Hypromellose  
Titaniumdioxide (E171)  
Rood ijzeroxide (E172)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Macrogol 8000

#### Drukinkt

Schellak  
Zwart ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 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, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 of 100 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  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Denemarken

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

EU/1/13/844/001-030

## **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:

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Takeda Ireland Ltd.  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co Wicklow  
Ierland

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vipidia 6,25 mg filmomhulde tabletten

alogliptine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 6,25 mg alogliptine (als benzoaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

10 filmomhulde tabletten  
14 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
60 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten  
90 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten  
100 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP



**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Denemarken

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

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Vipidia 6,25 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vipidia 6,25 mg tabletten

Alogliptine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Takeda

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vipidia 12,5 mg filmomhulde tabletten

alogliptine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 12,5 mg alogliptine (als benzoaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

10 filmomhulde tabletten  
14 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
60 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten  
90 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten  
100 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Denemarken

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

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Vipidia 12,5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vipidia 12,5 mg tabletten

alogliptine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Takeda

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vipidia 25 mg filmomhulde tabletten

alogliptine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 25 mg alogliptine (als benzoaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

10 filmomhulde tabletten  
14 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
60 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten  
90 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten  
100 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP



**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Denemarken

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

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Vipidia 25 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vipidia 25 mg tabletten

alogliptine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Takeda

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**Vipidia 25 mg filmomhulde tabletten**  
**Vipidia 12,5 mg filmomhulde tabletten**  
**Vipidia 6,25 mg filmomhulde tabletten**  
alogliptine

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Vipidia en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Vipidia en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Vipidia bevat de werkzame stof alogliptine. Deze stof behoort tot een groep geneesmiddelen die DPP-4-remmers (dipeptidyl-peptidase-4-remmers) worden genoemd en “orale antidiabetica” zijn. Het wordt gebruikt om de bloedsuikerspiegel te verlagen bij volwassenen met diabetes type 2. Diabetes type 2 wordt ook wel niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus (NIDDM) of ouderdomsdiabetes genoemd.

Vipidia werkt doordat het de hoeveelheid insuline in het lichaam na een maaltijd verhoogt en de hoeveelheid suiker in het lichaam verlaagt. Het moet samen met andere geneesmiddelen tegen diabetes worden ingenomen. Uw arts heeft u deze middelen voorgeschreven, bijvoorbeeld een sulfonyleureum-derivaat (zoals glipizide, tolbutamide, glibenclamide), metformine en/of thiazolidinedionen (zoals pioglitazon) en metformine en/of insuline.

Vipidia wordt ingenomen wanneer uw bloedsuiker niet goed onder controle kan worden gehouden met een dieet, lichaamsbeweging en één of meer van deze andere orale geneesmiddelen tegen diabetes. Het is belangrijk dat u uw andere geneesmiddelen tegen diabetes blijft innemen en het advies dat uw verpleegkundige of arts u heeft gegeven over uw dieet en lichaamsbeweging blijft opvolgen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige allergische reactie gehad op andere gelijkaardige geneesmiddelen die u inneemt om uw bloedsuiker onder controle te houden. De symptomen van een ernstige allergische reactie kunnen zijn: uitslag, verdikte rode plekken op uw huid (netelroos), het opzwellen van het gelaat, de lippen, de tong en de keel, wat moeilijkheden bij het ademen en bij het slikken kan veroorzaken. Andere symptomen kunnen zijn: overal jeuk en zich warm

voelen – vooral in/op de hoofdhuid, de mond, de keel, de handpalmen en de voetzolen (Stevens-Johnsonsyndroom).

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- Indien u diabetes type 1 (uw lichaam kan geen insuline aanmaken) heeft.
- Indien u diabetische ketoacidose (een complicatie van diabetes die optreedt wanneer het lichaam geen glucose kan afbreken door een tekort aan insuline) heeft. Symptomen zijn: overmatige dorst, vaak moeten plassen, verminderde eetlust, misselijkheid of braken en snel gewichtsverlies.
- Indien u een geneesmiddel gebruikt tegen diabetes dat een sulfonylureumderivaat wordt genoemd (bijv. glipizide, tolbutamide, glibenclamide) of insuline. Het kan zijn dat uw arts uw dosis van het sulfonylureumderivaat of insuline wil verlagen wanneer u een van deze middelen samen met Vipidia gebruikt. Dit is om te voorkomen dat uw bloedsuikerspiegel te laag wordt (hypoglykemie).
- Indien u een nierziekte heeft. U kunt dit geneesmiddel blijven innemen, maar uw arts kan de dosis verlagen.
- Indien u een leverziekte heeft.
- Indien u lijdt aan hartfalen.
- Indien u insuline of een ander anti-diabetisch geneesmiddel neemt. Uw arts zal misschien uw dosis van het andere anti-diabetisch geneesmiddel of insuline willen verlagen wanneer u één van beide samen inneemt met Vipidia om een lage bloedsuikerspiegel te vermijden.
- Indien u een ziekte van de alvelesklier heeft of heeft gehad.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Vipidia wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, vanwege het ontbreken van gegevens bij deze patiënten.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Vipidia nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er is geen ervaring met het gebruik van Vipidia bij zwangere vrouwen of tijdens de borstvoeding. Vipidia mag niet tijdens de zwangerschap of de borstvoeding worden gebruikt. Uw arts helpt u te beslissen of u moet doorgaan met borstvoeding geven of dat u moet doorgaan met het gebruik van Vipidia.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Vipidia heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, wanneer Vipidia gecombineerd wordt met andere anti-diabetische geneesmiddelen die sulfonylureumderivaten worden genoemd, insuline of een combinatietherapie met thiazolidinedion en metformine, kan dit een te lage bloedsuikerspiegel (hypoglykemie) veroorzaken, wat uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts zal Vipidia voorschrijven samen met een of meerdere andere geneesmiddelen om uw bloedsuikerspiegel onder controle te houden. Uw arts zal het u vertellen als u de hoeveelheid van andere geneesmiddelen die u inneemt, moet wijzigen.

De aanbevolen dosering van Vipidia is 25 mg eenmaal per dag.

#### Patiënten met nierziekte

Als u een nierziekte heeft, kan uw arts u een lagere dosis voorschrijven. Dit kan 12,5 mg of 6,25 mg eenmaal per dag zijn, afhankelijk van de ernst van uw nierziekte.

#### Patiënten met leverziekte

Als u een licht of matig verminderde leverfunctie heeft, is de aanbevolen dosering van Vipidia 25 mg eenmaal daags. Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, vanwege het ontbreken van gegevens bij deze patiënten.

Slik uw tablet(ten) in zijn geheel in met water. U kunt dit middel met of zonder voedsel innemen.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u te veel tabletten heeft ingenomen, of als iemand anders of een kind uw geneesmiddel heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis of ga daar direct heen. Neem deze bijsluiter en/of enkele tabletten mee, zodat uw arts precies weet wat u heeft ingenomen.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u een dosis vergeten bent in te nemen, neem deze dan in zodra u eraan denkt. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van Vipidia voordat u dit met uw arts heeft besproken. Uw bloedsuikerspiegel kan stijgen wanneer u stopt met het innemen van Vipidia.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**STOP met het innemen van Vipidia en neem onmiddellijk contact op met een arts** als een van de volgende **ernstige bijwerkingen** bij u optreedt:

**Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- **Een allergische reactie.** De symptomen kunnen zijn: huiduitslag, netelroos (bultjes op de huid), problemen met slikken of met ademen, gezwollen lippen, gelaat, keel of tong, en zich zwak voelen.
- **Een ernstige allergische reactie:** huidletsels of plekken op uw huid die zich kunnen ontwikkelen tot een zweer met daaromheen bleke of rode ringen, blaarvorming en/of afschilferen van de huid, mogelijk met symptomen zoals jeuk, koorts, ziek voelen, pijnlijke gewrichten, problemen met zien, brandende, pijnlijke of jeukende ogen en mondzweren (Stevens-Johnsonsyndroom en erythema multiforme).
- **Ernstige en aanhoudende pijn** in de buik (ter hoogte van de maag), die zich kan uitspreiden tot in de rug, alsook misselijkheid en braken, omdat dit een teken kan zijn van een ontstoken alvleesklier (pancreatitis).

U moet het ook **met uw arts bespreken** als de volgende bijwerkingen bij u optreden:

**Vaak** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- **Symptomen van een lage bloedsuikerspiegel** (hypoglykemie) kunnen optreden wanneer Vipidia in combinatie met insuline of een sulfonyleureumderivaat (bijv. glipizide, tolbutamide, glibenclamide) wordt ingenomen.
- **De symptomen kunnen zijn:** beven, transpireren, angst, wazig zien, tintelende lippen, bleekheid, stemmingsverandering of zich verward voelen. Uw bloedsuikerspiegel kan dalen tot onder de normale waarde, maar kan weer worden verhoogd door suiker in te nemen. Het wordt aangeraden dat u een paar suikerklontjes, snoepjes, koekjes of suikerhoudende vruchtendrank bij u draagt.
- Verkoudheids- of griepachtige symptomen, zoals een zere keel, verstopte neus
- Huiduitslag
- Jeukende huid
- Hoofdpijn
- Maagpijn
- Diarree
- Spijsverteringsklachten (indigestie), brandend maagzuur

**Niet bekend:**

- leverproblemen zoals misselijkheid of overgeven, maagpijn, ongebruikelijke of onverklaarbare moeheid, verlies van eetlust, donkere urine of het geel worden van de huid of het wit van de ogen.

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de doordrukstrip na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De **werkzame stof** in dit middel is alogliptine.

Elke 25 mg tablet bevat alogliptinebenzoaat, overeenkomend met 25 mg alogliptine.

- De **andere stoffen** in dit middel zijn: mannitol, microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose, natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat, hypromellose, titaniumdioxide (E171), rood ijzeroxide (E172), macrogol 8000, schellak en zwart ijzeroxide (E172).

Elke 12,5 mg tablet bevat alogliptinebenzoaat, overeenkomend met 12,5 mg alogliptine.

- De **andere stoffen** in dit middel zijn: mannitol, microkristallijne cellulose,



hydroxypropylcellulose, natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat, hypromellose, titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), macrogol 8000, schellak en zwart ijzeroxide (E172).

Elke 6,25 mg tablet bevat alogliptinebenzoaat, overeenkomend met 6,25 mg alogliptine.

- De **andere stoffen** in dit middel zijn: mannitol, microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose, natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat, hypromellose, titaniumdioxide (E171), rood ijzeroxide (E172), macrogol 8000, schellak en zwart ijzeroxide (E172).

#### **Hoe ziet Vipidia eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

- Vipidia 25 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn lichtrode, ovale (ongeveer 9,1 mm lang en 5,1 mm breed), dubbelbolle, filmomhulde tabletten, met op één kant in grijze inkt "TAK" en "ALG-25" gedrukt.
- Vipidia 12,5 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn gele, ovale (ongeveer 9,1 mm lang en 5,1 mm breed), dubbelbolle, filmomhulde tabletten, met op één kant in grijze inkt "TAK" en "ALG-12.5" gedrukt.
- Vipidia 6,25 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn lichtroze, ovale (ongeveer 9,1 mm lang en 5,1 mm breed), dubbelbolle, filmomhulde tabletten, met op één kant in grijze inkt "TAK" en "ALG-6.25" gedrukt.

Vipidia is verkrijgbaar in doordrukstrips van 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Denemarken

#### **Fabrikant**

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co. Wicklow  
Ierland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien/**

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +361 2707030

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 617 7669

**Ελλάδα**

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε  
Tel: +30 210 6387800  
gr.info@takeda.com

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082

**Nederland**

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

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 6676 3030  
infororge@takeda.com

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Tel. +358 20 746 5000

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.