

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vipidia 6,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vipidia 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vipidia 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Vipidia 6,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks tablett sisaldab alogliptiinbensoaati koguses, mis vastab 6,25 mg alogliptiinile.

Vipidia 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks tablett sisaldab alogliptiinbensoaati koguses, mis vastab 12,5 mg alogliptiinile.

Vipidia 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks tablett sisaldab alogliptiinbensoaati koguses, mis vastab 25 mg alogliptiinile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Vipidia 6,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Heleroosad, ovaalsed (ligikaudu 9,1 mm pikad ja 5,1 mm laiad), kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on halli värviga trükitud „TAK” ja „ALG-6.25”.

Vipidia 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Kollased, ovaalsed (ligikaudu 9,1 mm pikad ja 5,1 mm laiad), kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on halli värviga trükitud „TAK” ja „ALG-12.5”.

Vipidia 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Helepunased, ovaalsed (ligikaudu 9,1 mm pikad ja 5,1 mm laiad), kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on halli värviga trükitud „TAK” ja „ALG-25”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vipidia on näidustatud 18-aastastele ja vanematele 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutele glükeemilise kontrolli parandamiseks kombinatsioonis muude glükoosisisaldust vähendavate ravimitega, sealhulgas insuliin, kui need koos dieedi ja füüsilise koormusega ei taga adekvaatset glükeemilist kontrolli (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1 olemasolevad andmed erinevate kombinatsioonide kohta).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Erinevate annustamisskeemide järgimiseks on Vipidia õhukese polümeerikattega tabletid müügil tugevustega 25 mg, 12,5 mg ja 6,25 mg.

Täiskasvanud (≥ 18 -aastased)

Soovitatav alogliptiini annus on üks 25 mg tablett üks kord ööpäevas täiendava ravina lisaks metformiini, tiasolidiindioonile, sulfonüüluureale või insuliinile ning kolmikravina koos metformiini ja tiasolidiindiooni või insuliiniga.

Kui alogliptiini kasutatakse kombinatsioonis metformiini ja/või tiasolidiindiooniga, tuleb metformiini ja/või tiasolidiindiooni annus samaks jätta ja Vipidiat manustada kaasuvana.

Kui alogliptiini kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluurea või insuliiniga, võib hüpoglükeemia riski vähendamiseks kaaluda sulfonüüluurea või insuliini väiksemat annust (vt lõik 4.4).

Ettevaatlik tuleb olla, kui alogliptiini kasutatakse koos metformiini ja tiasolidiindiooniga, sest selle kolmikraviga on täheldatud suuremat hüpoglükeemia riski (vt lõik 4.4). Hüpoglükeemia korral võib kaaluda väiksemat tiasolidiindiooni või metformiini annust.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

Annuse kohandamine vanuse alusel ei ole vajalik. Kuid alogliptiini annustamine peab eakamatel patsientidel olema konservatiivne neerufunktsiooni võimaliku halvenemise tõttu selles populatsioonis.

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens (CrCl) $> 50 \leq 80$ ml/min) patsientidel ei ole alogliptiini annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Mõõduka neerukahjustusega ($\text{CrCl} \geq 30 \leq 50$ ml/min) patsientidel tuleb manustada pool soovitatavast alogliptiini annusest (12,5 mg üks kord ööpäevas; vt lõik 5.2).

Raske neerukahjustusega ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) või dialüüsi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele tuleb manustada veerand soovitatavast alogliptiini annusest (6,25 mg üks kord ööpäevas). Alogliptiini võib manustada sõltumata dialüüsi ajastusest. Kogemused neerudialüüsi vajavate patsientidega on piiratud. Alogliptiini kasutamist peritoneaaldialüüsi saavatel patsientidel ei ole uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerutalitluse hindamine on soovitatav enne ravi alustamist ja seejärel regulaarselt (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor 5...9) ei ole annuse kohandamine vajalik. Alogliptiini ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor > 9) ja seetõttu ei ole ravimi kasutamine sellistel patsientidel soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Alogliptiini ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda. Alogliptiini ei soovitata kasutada lastel seoses efektiivsuse puudumisega. Vaata lõik 5.1.

Manustamisviis

Suukaudne.

Vipidiat tuleb võtta üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega.

Kui annus jääb vahele, tuleb see võtta kohe, kui patsiendile meelde tuleb. Kunagi ei tohi võtta samal päeval topeltannust.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes või tõsised ülitundlikkusreaktsioonid anamneesis mis tahes dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitori manustamisel, sealhulgas anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk ja angioödeem (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldised

Vipidiat ei tohi kasutada 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel või diabeetilise ketoatsidoosi raviks. Vipidia ei ole insuliini asendaja insuliini vajavatel patsientidel.

Kasutamine koos teiste hüperglükeemiavastaste ravimitega ja hüpoglükeemia

Kasutamisel kombinatsioonis sulfonüüluurea, insuliini või kombinatsioonravi korral tiasolidiindiooni ja metformiiniga tuleb hüpoglükeemia suurenenud tekkeriski vähendamiseks kaaluda nende ravimite väiksemat annust, kui neid ravimeid kasutatakse kombinatsioonis alogliptiiniga (vt lõik 4.2).

Uurimata kombinatsioonid

Alogliptiini ei ole uuritud kombinatsioonis naatriumi-glükoosi kotransporter-2 (SGLT-2) inhibiitorite või glükagoonilaadse peptiid 1 (GLP-1) analoogidega ning formaalselt kolmikravis metformiini ja sulfonüüluureaga.

Neerukahjustus

Et mõõduka või raske neerukahjustusega või dialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on vajalik annust kohandada, on enne ravi alustamist alogliptiiniga ja seejärel perioodiliselt soovitatav neerutalitluse hindamine (vt lõik 4.2).

Kogemused neerudialüüsi vajavate patsientidega on piiratud. Alogliptiini kasutamist peritoneaaldialüüsi saavatel patsientidel ei ole uuritud (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksakahjustus

Alogliptiini ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor > 9) ja seetõttu ei ole ravimi kasutamine sellistel patsientidel soovitatav (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Südamepuudulikkus

Alogliptiini kasutamisega kliinilistes uuringutes südame paispuudulikkusega (*New York Heart Association*, NYHA funktsionaalne klass III ja IV) patsientidel on kogemused piiratud ja selle kasutamisel neil patsientidel tuleb olla ettevaatlik.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas anafülaktilised reaktsioonid, angioödeem ja eksfoliatiivsed nahaseisundid (Stevensi-Johnsoni sündroom) ning multiformne erüteem, on täheldatud DPP-4 inhibiitoritega ja neist on alogliptiini puhul turuletulekujärgselt spontaanselt teatatud. Alogliptiini kliinilistes uuringutes oli anafülaktilistest reaktsioonidest teatamine väikese esinemissagedusega.

Äge pankreatiit

DPP-4 inhibiitorite kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekkimise riskiga. 13 uuringust pärit andmete koondanalüüsis oli pankreatiidi juhtude üldine esinemissagedus patsientidel, keda raviti 25 mg alogliptiini, 12,5 mg alogliptiini, aktiivse kontrollravimi või platseeboga, vastavalt 2, 1, 1 või 0 sündmust 1000 patsiendiaasta kohta. Südame-veresoonkonnaga seotud ravitulemuste uuringus oli pankreatiidi esinemissagedus alogliptiini või platseeboga ravitud patsientidel vastavalt 3 või 2 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta. Turuletulekujärgselt on spontaanselt teatatud ägedast pankreatiidist kui kõrvaltoimest. Patsiente tuleb teavitada ägeda pankreatiidi iseloomulikust sümptomist: püsiv, tugev kõhuvalu, mis võib kiiresti selguda. Pankreatiidi kahtluse korral tuleb ravi Vipidiaga katkestada; ägeda pankreatiidi kinnitamisel ei tohi ravi Vipidiaga uuesti alustada. Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kellel on anamneesis pankreatiit.

Toimed maksale

Turuletulekujärgselt on teatatud maksatalitluse häiretest, sealhulgas maksapuudulikkusest. Põhjuslikku seost ei ole kindlaks tehtud. Patsiente tuleb võimalike maksatalitluse häirete suhtes hoolikalt jälgida. Kui patsiendil tekivad maksakahjustusele viitavad sümptomid, tuleb kohe teha maksafunktsiooni testid. Kui tuvastatakse kõrvalekalle ja alternatiivset põhjust kindlaks ei tehta, tuleb kaaluda alogliptiinravi katkestamist.

Bulloosne pemfigoid

Turuletulekujärgselt on teatatud bulloossest pemfigoidist patsientidel, kes võtsid DPP-4 inhibiitoreid, sh alogliptiini. Kui kahtlustatakse bullooset pemfigoidi, tuleb ravi alogliptiiniga lõpetada.

Vipidia sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Muude ravimite mõju alogliptiinile

Alogliptiin eritub peamiselt muutumatu uriiniga ja metabolism tsütokroom (CYP) P450 ensüümsüsteemi poolt on ebaoluline (vt lõik 5.2). Seega ei oodata koostoimeid CYP inhibiitoritega ja neid ei ole näidatud.

Kliiniliste koostoimete uuringute tulemused näitavad samuti, et gemfibrosiilil (CYP2C8/9 inhibiitor), flukonasoolil (CYP2C9 inhibiitor), ketokonasoolil (CYP3A4 inhibiitor), tsüklosporiinil (P-glükoproteiini inhibiitor), vogliboosil (alfa-glükosidaasi inhibiitor), digoksiinil, metformiinil, tsimetidiinil, pioglitasonil või atorvastatiinil puuduvad kliiniliselt olulised toimed alogliptiini farmakokineetikale.

Alogliptiini mõju muudele ravimitele

In vitro uuringud näitavad, et alogliptiin ei inhibeeri ega indutseeri CYP 450 isovorme kontsentratsioonides, mis saavutatakse soovitatava 25 mg alogliptiini annusega (vt lõik 5.2). Seega ei oodata koostoimeid CYP 450 isovormide substraatidega ja neid ei ole näidatud. *In vitro* uuringutes leiti, et alogliptiin ei ole toimeainete neerudes eritumisega seotud transporterite substraat ega inhibiitor. Need transporterid on orgaaniliste anioonide transporter 1 (OAT1), OAT3 ja orgaaniliste katioonide transporter 2 (OCT2). Lisaks ei viita kliinilised andmed koostoimetele P-glükoproteiini inhibiitorite või substraatidega.

Kliinilistes uuringutes ei olnud alogliptiinil kliiniliselt olulist toimet kofeiini, (R)-varfariini, pioglitasoni, gliburiidi, tolbutamiidi, (S)-varfariini, deksstrometorfaani, atorvastatiini, midasolaami,

suukaudse kontratseptiivi (noretindroon ja etinüülöstradiool), digoksiini, feksofenadiini, metformiini või tsimetidiini farmakokineetikale, mistõttu on *in vivo* koostoimed CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, P-glükoproteiini ja OCT2 substraatidega vähetõenäosel.

Tervetel inimestel ei ole alogliptiinil manustamisel koos varfariiniga toimet protrombiini ajale ega rahvusvahelisele normaliseeritud suhtarvule (INR).

Kombinatsioon teiste antidiabeetiliste ravimitega

Metformiini, pioglitasoni (tiasolidiindioon), vogliboosi (alfaglükosidaasi inhibiitor) ja gliburiidiga (sulfonüüluurea) läbi viidud uuringute tulemused ei ole näidanud mingeid kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Alogliptiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida alogliptiini kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas alogliptiin eritub rinnapiima. Loomkatsed on näidanud alogliptiini eritumist piima (vt lõik 5.3). Riski imikule ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine alogliptiiniga, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Alogliptiini toimet fertiilsusele ei ole inimestel uuritud. Loomkatsetes kõrvaltoimeid fertiilsusele ei täheldatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vipidial on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Siiski peavad patsiendid olema teadlikud hüpoglükeemia tekkeriskist, eriti kui Vipidiat kasutatakse koos sulfonüüluurea, insuliini või kombinatsioonravina koos tiasolidiindiooniga ja metformiiniga.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Esitatud teave põhineb kokku 9405-l 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendil, sealhulgas 3750 patsienti, keda raviti 25 mg alogliptiiniga, ja 2476 patsienti, keda raviti 12,5 mg alogliptiiniga. Patsiendid osalesid ühes II faasi või 12-s III faasi topeltpimedas, platseebo- või aktiivse ravimi kontrolliga kliinilises uuringus. Peale selle viidi 5380 patsiendiga, kellel oli 2. tüüpi diabeet ja hiljuti esinenud äge koronaarsündroom, läbi südame-veresoonkonnaga seotud ravitulemuste uuring, milles 2701 patsienti randomiseeriti alogliptiini rühma ja 2679 patsienti platseeborühma. Nendes uuringutes hinnati alogliptiini toimet glükeemilisele kontrollile ja selle ohutust monoteraapiana, algse kombinatsioonravina koos metformiini või tiasolidiindiooniga ja täiendava ravimina lisaks metformiinile või sulfonüüluureale või tiasolidiindioonile (koos metformiini või sulfonüüluureaga või ilma nendeta) või insuliinile (koos metformiiniga või ilma selleta).

13 uuringust pärit andmete koondanalüüsis oli kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ja ravi katkestamise põhjustanud kõrvaltoimete üldine esinemissagedus võrreldav patsientidel, keda raviti

25 mg alogliptiini, 12,5 mg alogliptiini, aktiivse kontrollravimi või platseeboga. 25 mg alogliptiiniga ravitud patsientidel oli kõige sagedam kõrvaltoime peavalu.

Alogliptiini ohutus eakatel (≥ 65 -aastased) ja noorematel (< 65 -aastased) patsientidel oli sarnane.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on toodud organsüsteemi ja sageduse alusel. Sagedused on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kesksetes III faasi alogliptiini kliinilistes uuringutes monoteraapia ja täiendava ravina 5659 patsiendil täheldatud kõrvaltoimed on toodud allpool (tabel 1).

Tabel 1: Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass Kõrvaltoime	Kõrvaltoimete esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid ülemiste hingamisteede infektsioon nasofarüngiit	sage sage
Immuunsüsteemi häired ülitundlikkus	teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired hüpoglükeemia	sage
Närvisüsteemi häired peavalu	sage
Seedetrakti häired kõhuvalu gastroösofageaalne reflukshaigus kõhulahtisus äge pankreatiit	sage sage sage teadmata
Maksa ja sapiteede häired maksafunktsiooni häire, sh maksapuudulikkus	teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused sügelus lööve eksfoliativsed nahaseisundid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom multiformne erüteem angiödeem Urtikaaria bulloosne pemfigoid	sage sage teadmata teadmata teadmata teadmata teadmata
Neerude ja kuseteede häired interstitsiaalne nefriit	teadmata

Lapsed

Alogliptiini kliinilises uuringus 2. tüüpi suhkurtõvega 10...17-aastaste laste kõrvaltoimete profiil oli võrreldav täiskasvanutel täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suurim kliinilistes uuringutes manustatud alogliptiini annus oli 800 mg tervetele isikutele ja 400 mg annused üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidele (vastavalt 32 ja 16 korda suurem alogliptiini soovitatavast ööpäevasest annusest 25 mg).

Ravi

Üleannustamise korral tuleb patsiendi kliinilise seisundi alusel võtta kasutusele sobivad toetavad meetmed.

Hemodialüüsiga eemaldatakse minimaalsed alogliptiini kogused (3-tunnise hemodialüüsi seansiga eemaldatakse umbes 7 % ravimist). Seetõttu on üleannustamise korral hemodialüüsist vähe kliinilist kasu. Ei ole teada, kas alogliptiin eemaldatakse peritoneaaldialüüsiga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, dipeptidüülpeptidaas 4 (DPP-4) inhibiitorid.

ATC-kood: A10BH04.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Alogliptiin on DPP-4 tugev ja väga selektiivne inhibiitor. Alogliptiin on enam kui 10 000 korda selektiivsem DPP-4 suhtes kui muude sarnaste ensüümide, sealhulgas DPP-8 ja DPP-9 suhtes. DPP-4 on peamine ensüüm, mis osaleb sooles vabanevate inkretiinhormoonide, glükagoonisarnase peptiid-1 (GLP-1) ja GIP (glükoosõltuv insulintroopne polüpeptiid) kiires degradatsioonis; nende sisaldus suureneb vastusena toidule. GLP-1 ja GIP suurendavad insuliini biosünteesi ja vabanemist kõhunäärme beetarakkudest, samas inhibeerib GLP-1 ka glükagooni vabanemist ning glükoosi tootmist maksas. Seega parandab alogliptiin glükeemilist kontrolli glükoosist sõltuva mehhanismiga, mille abil suureneb insuliini vabanemine ja suure glükoosisisalduse korral väheneb glükagoonisisaldus.

Kliiniline efektiivsus

Alogliptiini on uuritud monoterapijana, algse kombinatsioonravina koos metformiini või tiasolidiindiooniga ja täiendava ravina lisaks metformiinile või sulfonüüluureale või tiasolidiindioonile (koos metformiini või sulfonüüluureaga või ilma nendeta) või insuliinile (koos metformiiniga või ilma selleta).

25 mg alogliptiini manustamine 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidele põhjustas DPP-4 maksimaalse inhibeerimise 1 - 2 tunni pärast ja see ulatus 93 %-ni nii pärast 25 mg üksikannuse kui ka pärast 14 päeva jooksul üks kord ööpäevas manustamist. DPP-4 inhibeerimine püsis üle 81 % 24 tunni möödudes pärast 14-päevast annustamist. Kui määrati keskmised 4 tunni söömisjärgsed glükoosi kontsentratsioonid kokku hommiku-, lõuna- ja õhtusöögi kohta, andis 14-päevane ravi 25 mg alogliptiiniga tulemuseks keskmise platseebo suhtes korrigeeritud vähenemise $-35,2$ mg/dl võrreldes esialgse väärtusega.

Nii 25 mg alogliptiini manustamisel monoterapijana kui ka kombinatsioonis 30 mg pioglitasoniga täheldati 16. nädalal võrreldes platseeboga söömisjärgse glükoosisisalduse ja söömisjärgse glükagoonisisalduse olulist vähenemist ning söömisjärgse aktiivse GLP-1 sisalduse olulist suurenemist ($p < 0,05$). Veel põhjustasid 25 mg alogliptiini manustamine monoterapijana ja kombinatsioonis

30 mg pioglitasoniga statistiliselt olulise ($p < 0,001$) üldtriglütseriidide sisalduse vähenemise 16. nädalal mõõdetuna söömisjärgse $AUC_{(0-8)}$ muutusena esialgsest võrreldes platseeboga.

Kokku 14 779 patsienti 2. tüüpi suhkurtõvega, sealhulgas 6448 patsienti, keda raviti 25 mg alogliptiiniga, ja 2476 patsienti, keda raviti 12,5 mg alogliptiiniga, osales ühes II faasi või 13-s III faasi (sealhulgas südame-veresoonkonnaga seotud ravitulemuste uuring) topletpimedas, platseebo- või aktiivse ravimi kontrolliga kliinilises uuringus, mis viidi läbi alogliptiini toime uurimiseks glükeemilisele kontrollile ja selle ohutuse hindamiseks. Neis uuringuis olid 2257 alogliptiiniga ravitud patsienti vanuses ≥ 65 aasta ja 386 alogliptiiniga ravitud patsienti vanuses ≥ 75 aasta. Uuringutes osales 5744 kerge neerukahjustusega, 1290 mõõduka neerukahjustusega ja 82 raske neerukahjustuse / lõppstaadiumis neeruhaigusega patsienti, keda raviti alogliptiiniga.

Üldiselt parandas ravi soovitatava alogliptiini ööpäevase annusega 25 mg glükeemilist kontrolli alogliptiini manustamisel monoteraapiana ja algse täiendava kombineeritud ravina. Seda näitas kliiniliselt ja statistiliselt oluline glükohemoglobiini (HbA1c) ning plasma paastuglükoosisisalduse vähenemine võrreldes kontrolliga alates uuringu algusest kuni uuringu tulemusnäitaja saavutamiseni. HbA1c vähenemine oli sarnane erinevates alarühmades, sealhulgas neerukahjustuse, vanuse, soo ja kehamassiindeksi alusel, samas olid erinevused rasside vahel (nt valged ja mitte-valged) väikesed. Samuti täheldati 25 mg alogliptiiniga kliiniliselt olulist HbA1c vähenemist võrreldes kontrolliga sõltumata foonravist uuringu alguses. Kõrgem algne HbA1c oli seotud suurema HbA1c vähenemisega. Üldiselt oli alogliptiini toime kehakaalule ja lipiididele neutraalne.

Alogliptiin monoteraapiana

Ravi alogliptiiniga 25 mg ööpäevas põhjustas 26. nädalal statistiliselt olulist algse HbA1c ja plasma paastuglükoosisisalduse vähenemist võrreldes platseebokontrolliga (tabel 2).

Alogliptiin täiendava ravina lisaks metformiinile

25 mg alogliptiini üks kord ööpäevas lisamine metformiinravile (keskmine annus 1,847 mg) põhjustas 26. nädalal võrreldes platseebo lisamisega statistiliselt olulist algse HbA1c ja plasma paastuglükoosisisalduse vähenemist (tabel 2). Oluliselt rohkem patsiente, kes said 25 mg alogliptiini (44,4 %), saavutas 26. nädalal HbA1c eesmärkväärtuse $\leq 7,0\%$ võrreldes nendega, kes said platseebot (18,3 %) ($p < 0,001$).

25 mg alogliptiini lisamisel üks kord ööpäevas metformiinvesinikkloriidravile (keskmine annus = 1835 mg) parandas 52. ja 104. nädalaks HbA1c taset ravi algusega võrreldes. 52. nädalal oli HbA1c vähenemine 25 mg alogliptiini kasutamisel koos metformiiniga (-0,76%, tabel 3) sarnane glipisiidi (keskmine annus = 5,2 mg) kasutamisel metformiinvesinikkloriidiga saavutatud tulemusega (keskmine annus = 1824 mg, -0,73%). 104. nädalaks oli HbA1c vähenemine 25 mg alogliptiini kasutamisel koos metformiiniga (-0,72%, tabel 3) suurem kui glipisiidi kasutamisel koos metformiiniga (-0,59%). Tühja kõhu vereplasma glükoosisisalduse keskmine muutus võrreldes algsega 52. nädalal 25 mg alogliptiini ja metformiini puhul oli oluliselt suurem kui glipisiidi ja metformiini puhul ($p < 0,001$). 104. nädalaks oli keskmine muutus vereplasma glükoositasemes tühja kõhuga ravi algusega võrreldes 25 mg alogliptiini kasutamisel koos metformiiniga -3,2 mg/dl võrreldes 5,4 mg/dl-ga glipisiidi kasutamisel koos metformiiniga. HbA1c taseme $\leq 7,0\%$ saavutas rohkem patsientidest, kes kasutasid 25 mg alogliptiini koos metformiiniga (48,5%) võrreldes glipisiidi koos metformiiniga kasutanud patsientidega (42,8%) ($p = 0,004$).

Alogliptiin täiendava ravina lisaks sulfonüüluureale

25 mg alogliptiini üks kord ööpäevas lisamine gliburiidravile (keskmine annus 12,2 mg) põhjustas 26. nädalal võrreldes platseebo lisamisega statistiliselt olulise algse HbA1c vähenemise (tabel 2). Keskmine plasma paastuglükoosisisalduse muutus võrreldes algsega 26. nädalal 25 mg alogliptiini puhul näitas vähenemist 8,4 mg/dl võrreldes suurenemisega 2,2 mg/dl platseebo puhul. Oluliselt rohkem patsiente, kes said 25 mg alogliptiini (34,8 %), saavutas 26. nädalal HbA1c eesmärkväärtuse $\leq 7,0\%$ võrreldes nendega, kes said platseebot (18,2 %) ($p = 0,002$).

Alogliptiin täiendava ravina lisaks tiasolidiindioonile

25 mg alogliptiini üks kord ööpäevas lisamine pioglitasonravile (keskmine annus = 35,0 mg, koos metformiini või sulfonüüluureaga või ilma nendeta) põhjustas 26. nädalal võrreldes platseebo lisamisega statistiliselt olulise algse HbA1c ja plasma paastuglukoosisisalduse vähenemise (tabel 2). Samuti täheldati 25 mg alogliptiiniga kliiniliselt olulist HbA1c vähenemist võrreldes platseeboga sõltumata sellest, kas patsiendid said kaasuvat ravi metformiini või sulfonüüluureaga. Oluliselt rohkem patsiente, kes said 25 mg alogliptiini (49,2 %), saavutas 26. nädalal HbA1c eesmärkväärtuse $\leq 7,0$ % võrreldes nendega, kes said platseebot (34,0 %) ($p = 0,004$).

Alogliptiin täiendava ravina lisaks tiasolidiindiooni ja metformiini kombinatsioonile

25 mg alogliptiini üks kord ööpäevas lisamine ravile 30 mg pioglitasoni ja metformiiniga (keskmine annus = 1867,9 mg) põhjustas 52. nädalal algse HbA1c vähenemise, mis oli mitte halvem ja statistiliselt parem sellest, mis saavutati 45 mg pioglitasoni ja metformiiniga (keskmine annus = 1847,6 mg, tabel 3). Oluline HbA1c vähenemine, mida täheldati 25 mg alogliptiini pluss 30 mg pioglitasoni ja metformiiniga, oli püsiv kogu 52-nädalase raviperioodi jooksul võrreldes 45 mg pioglitasoni ja metformiiniga ($p < 0,001$ kõigis ajapunktides). Lisaks oli keskmine plasma paastuglukoosisisalduse muutus võrreldes algsega 52. nädalal 25 mg alogliptiini pluss 30 mg pioglitasoni ja metformiini puhul oluliselt suurem, kui 45 mg pioglitasoni ja metformiini puhul ($p < 0,001$). Oluliselt rohkem patsiente, kes said 25 mg alogliptiini pluss 30 mg pioglitasoni ja metformiini (33,2 %), saavutas 52. nädalal HbA1c eesmärkväärtuse $\leq 7,0$ % võrreldes nendega, kes said 45 mg pioglitasoni ja metformiini (21,3 %) ($p < 0,001$).

Alogliptiin täiendava ravina lisaks insuliinile (koos metformiiniga või ilma selleta)

25 mg alogliptiini üks kord ööpäevas lisamine insuliinravile (keskmine annus 56,5 RÜ, koos metformiiniga või ilma selleta) põhjustas 26. nädalal statistiliselt olulist algse HbA1c ja plasma paastuglukoosisisalduse vähenemist võrreldes platseebo lisamisega (tabel 2). Samuti täheldati 25 mg alogliptiiniga kliiniliselt olulist HbA1c vähenemist võrreldes platseeboga sõltumata sellest, kas patsiendid said kaasuvat ravi metformiiniga. Oluliselt rohkem patsiente, kes said 25 mg alogliptiini (7,8 %), saavutas 26. nädalal HbA1c eesmärkväärtuse $\leq 7,0$ % võrreldes nendega, kes said platseebot (0,8 %).

Tabel 2. 25 mg alogliptiiniga saavutatud HbA1c muutus (%) võrreldes algsega 26. nädalal platseebo kontrollitud uuringus (FAS, LOCF)			
Uuring	Keskmine algne HbA1c (%) (SD)	HbA1c keskmine muutus võrreldes algsega (%)[†] (SE)	Platseeboga korrigeeritud HbA1c muutus võrreldes algsega (%)[†] (2-poolne 95 % CI)
<i>Monoteraapia platseebokontrollitud uuring</i>			
Alogliptiin 25 mg üks kord ööpäevas (n = 128)	7,91 (0,788)	–0,59 (0,066)	–0,57* (–0,80, –0,35)
<i>Täiendav kombinatsioonravi platseebokontrollitud uuringutes</i>			
Alogliptiin 25 mg üks kord ööpäevas koos metformiiniga (n = 203)	7,93 (0,799)	–0,59 (0,054)	–0,48* (–0,67, –0,30)
Alogliptiin 25 mg üks kord ööpäevas koos sulfonüüluureaga (n = 197)	8,09 (0,898)	–0,52 (0,058)	–0,53* (–0,73, –0,33)
Alogliptiin 25 mg üks kord ööpäevas koos tiasolidiindiooni ± metformiini või sulfonüüluureaga (n = 195)	8,01 (0,837)	–0,80 (0,056)	–0,61* (–0,80, –0,41)
Alogliptiin 25 mg üks kord ööpäevas koos insuliini ± metformiiniga (n = 126)	9,27 (1,127)	–0,71 (0,078)	–0,59* (–0,80, –0,37)
FAS = (<i>full analysis set</i>), kõigi andmete analüüs LOCF = (<i>last observation carried forward</i>), viimase vaatluse andmete ettetoomise mudel [†] Vähimruutude keskmised, kohandatuna eelneva antihüperglükeemilise ravi staatuse ja algväärtuste suhtes * p < 0,001 võrreldes platseebo või platseebo + kombinatsioonraviga			

Tabel 3. 25 mg alogliptiiniga saavutatud HbA1c muutus (%) võrreldes algsega aktiivselt kontrollitud uuringus (PPS, LOCF)			
Uuring	Keskmine algne HbA1c (%) (SD)	HbA1c keskmine muutus võrreldes algsega (%)[†] (SE)	HbA1c raviga korrigeeritud muutus võrreldes algsega (%)[†] (1-poolne CI)
<i>Täiendava kombinatsioonravi uuringud</i>			
Alogliptiin 25 mg üks kord ööpäevas koos metformiiniga vs. sulfonüüluurea ja metformiin			
Muutus 52. nädalal (n = 382)	7,61 (0,526)	−0,76 (0,027)	−0,03 (−lõpmatus, 0,059)
Muutus 104. nädalal (n = 382)	7,61 (0,526)	−0,72 (0,037)	−0,13* (−lõpmatus, −0,006)
Alogliptiin 25 mg üks kord ööpäevas koos tiasolidiindiooni ja metformiiniga vs. tiitritav tiasolidiindioon ja metformiin			
Muutus 26. nädalal (n = 303)	8,25 (0,820)	−0,89 (0,042)	−0,47* (−lõpmatus, −0,35)
Muutus 52. nädalal (n = 303)	8,25 (0,820)	−0,70 (0,048)	−0,42* (−lõpmatus, −0,28)
PPS = (<i>per protocol set</i>), protokoll kohane analüüs LOCF = (<i>last observation carried forward</i>), viimase vaatluse andmete ettetoormise mudel * Statistiliselt tõestatud mittehalvemus ja paremus [†] Vähimruutude keskmised, kohandatud eelneva antihüperglükeemilise ravi staatuse ja algväärtuste suhtes			

Neerukahjustusega patsiendid

Soovitavate alogliptiini annuste efektiivsust ja ohutust 2. tüüpi suhkurtõve ning raske neerukahjustusega / lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide alarühmas uuriti eraldi platseebokontrolliga uuringus (6 kuu jooksul said 59 patsienti alogliptiini ja 56 patsienti platseebot) ja leiti, et see vastab normaalse neerutalitlusega patsientide profiilile.

Eakad (≥ 65 -aastased)

Alogliptiini efektiivsus 2. tüüpi suhkurtõvega ja ≥ 65 -aastastel patsientidel oli viie 26-nädalase platseebokontrollitud uuringu koondanalüüsis sarnane < 65 -aastaste patsientide omaga.

Lisaks põhjustas ravi 25 mg alogliptiiniga üks kord ööpäevas 52. nädalal algse HbA1c vähenemise, mis oli sarnane glipisiidi (keskmine annus = 5,4 mg) põhjustatuga. Tähtis on see, et hoolimata sellest, et alogliptiinil ja glipisiidil olid sarnased HbA1c ja plasma paastuglukoosisisalduse muutused võrreldes algsete väärtustega, esinesid hüperglükeemia episoodid 25 mg alogliptiiniga (5,4 %) võrreldes glipisiidiga (26,0 %) oluliselt harvem.

Kliiniline ohutus

Ohutus südame-veresoonkonnale

13 uuringu koondanalüüsis olid südame-veresoonkonna nähtudest põhjustatud surmajuhtumite, surmaga mittelõppenud müokardiinfarkti ja surmaga mittelõppenud insuldi üldised esinemissagedused võrreldavad patsientidel, keda raviti 25 mg alogliptiini, aktiivse kontrollravimi või platseeboga.

Peale selle viidi 5380 patsiendiga, kellel oli olemasolev kõrge südame-veresoonkonna haiguste risk, läbi prospektiivne randomiseeritud südame-veresoonkonnaga seotud ravitulemuste ohutusuuring alogliptiini toime uurimiseks võrreldes platseeboga (tavaravile lisamisel) olulistele südame-veresoonkonnaga seotud kõrvaltoimetele, kaasa arvatud aeg ükskõik millise nähu esmakordse tekkimiseni liittulemusnäitajast, millesse kuulusid surm südame-veresoonkonna nähu tagajärjel, surmaga mittelõppenud müokardiinfarkt ja surmaga mittelõppenud insult patsientidel, kellel oli hiljuti (15...90 päeva) esinenud äge pärgarteritega seotud näht. Uuringu algul oli patsientide keskmine vanus 61 aastat, diabeedi keskmine kestus 9,2 aastat ja keskmine HbA1c 8,0 %.

Uuring näitas, et alogliptiin ei suurendanud oluliste südame-veresoonkonnaga seotud kõrvaltoimete tekkimise riski võrreldes platseeboga [riskisuhe: 0,96; ühepoolne 99% usaldusvahemik: 0...1,16]. Alogliptiini rühmas tekkis oluline südame-veresoonkonnaga seotud kõrvaltoime 11,3 % patsientidest võrreldes 11,8 %-ga platseeborühma patsientidest.

Tabel 4. Südame-veresoonkonnaga seotud ravitulemuste uuringus esinenud südame-veresoonkonnaga seotud kõrvaltoimed		
	Patsientide arv (%)	
	Alogliptiin 25 mg	Platseebo
	N = 2701	N = 2679
Esmane liittulemusnäitaja [esmakordne kas surm südame-veresoonkonna nähu tagajärjel, surmaga mittelõppenud müokardiinfarkt ja surmaga mittelõppenud insult]	305 (11,3)	316 (11,8)
Surm südame-veresoonkonna nähu tagajärjel*	89 (3,3)	111 (4,1)
Surmaga mittelõppenud müokardiinfarkt	187 (6,9)	173 (6,5)
Surmaga mittelõppenud insult	29 (1,1)	32 (1,2)
* Kokku suri (suremus kõikidel põhjustel) alogliptiini rühmas 153 uuringus osalejat (5,7 %) ja platseeborühmas 173 uuringus osalejat (6,5 %)		

703 patsiendil tekkis näht oluliste südame-veresoonkonnaga seotud kõrvaltoimete teisese liittulemusnäitaja raames (esmakordne kas surm südame-veresoonkonna nähu tagajärjel, surmaga mittelõppenud müokardiinfarkt, surmaga mittelõppenud insult ja kiireloomuline revaskulariseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu). Alogliptiini rühmas tekkis 12,7 %-l (344 uuringus osalejat) näht oluliste südame-veresoonkonnaga seotud kõrvaltoimete teisese liittulemusnäitaja raames võrreldes 13,4 %-ga (359 uuringus osalejat) platseeborühmas [riskisuhe = 0,95; ühepoolne 99% usaldusvahemik: 0...1,14].

Hüpaglükeemia

12 uuringust pärit andmete koondanalüüsis oli kõigi hüpaglükeemia episoodide üldine sagedus väiksem patsientidel, keda raviti 25 mg alogliptiiniga, kui patsientidel, keda raviti 12,5 mg alogliptiini, aktiivse kontrollravimi või platseeboga (vastavalt 3,6 %, 4,6 %, 12,9 % ja 6,2 %). Enamik episoodidest olid kerge kuni mõõduka intensiivsusega. 12 uuringust pärit andmete koondanalüüsis oli kõigi hüpaglükeemia episoodide üldine sagedus patsientidel, keda raviti 25 mg alogliptiiniga, sarnane patsientidele, keda raviti 12,5 mg alogliptiini, aktiivse kontrollravimi või platseeboga (vastavalt 0,1 %, 0,1 %, 0,4 % ja 0,4 %). Prospektiivses, randomiseeritud, kontrollrühmaga, südame-veresoonkonnaga seotud ravitulemuste uuringus oli uurija teatatud hüpaglükeemia nähtude arv sarnane patsientidel, kes said lisaks tavaravile platseebot (6,5 %) või alogliptiini (6,7 %).

Alogliptiini monoteeraapia kliinilises uuringus oli hüpaglükeemia esinemissagedus sama nagu platseebo puhul ja teises uuringus täiendava ravina lisaks sulfonüüluureale oli see platseebo puhul täheldatust väiksem.

Suuremat hüpaglükeemia esinemissagedust täheldati kolmikravi puhul tiasolidiindiooni ja metformiini ning kombinatsioonis insuliiniga, nagu on leitud ka teiste DPP-4 inhibiitorite puhul.

2. tüüpi suhkurtõvega patsiente (≥ 65 -aastaseid) peetakse tundlikumaks hüpaglükeemia episoodide suhtes kui < 65 -aastaseid. 12 uuringust pärit andmete koondanalüüsis oli kõigi hüpaglükeemia episoodide esinemissagedus sarnane ≥ 65 -aastastel patsientidel, keda raviti 25 mg alogliptiiniga (3,8 %), ja < 65 -aastastel patsientidel (3,6 %).

Lapsed

Topeltpime, randomiseeritud, platseebokontrolliga, mitmekeskuseline (6 maad, 37 keskust) uuring viidi läbi 2. tüüpi suhkurtõvega lastel (10...17 aastat), kellel oli glükeemiline kontroll ebapiisav, sõltumata dieetravist ja/või harjutusravist koos või ilma metformiinita ja/või insuliini foonraviga. Kokku randomiseeriti 151 patsienti (1:1) (kaasaarvatud 27 ilma foonravita, 124 koos metformiinraviga või ilma selleta ja/või insuliinraviga) ja nad said kas ravi 25 mg alogliptiiniga ($n = 75$) või platseebot ($n = 76$) üks kord ööpäevas. Kõigi andmete analüüsiga (*Full Analysis Set*, FAS) uuritavatel või protokolliga kohase analüüsiga (*Per Protocol Set*, PPS) uuritavatel ei täheldatud 25 mg alogliptiiniga ravi ja platseebo vahel 26. nädalal statistiliselt märkimisväärset HbA1c esmase efektiivsusnäitaja muutust võrreldes algsega, kõigi andmete analüüsiga tundlikkusanalüüsis või üheski alagrupis kaasaarvatud ilma antidiabeetilise foonravita patsiendid ja metformiini foonraviga või ilma selleta patsiendid. Sarnaseid tulemusi täheldati 12., 18., 39. ja 52. nädalal kõigi andmete analüüsiga ja protokolliga kohase analüüsiga uuritavatel sekundaarse HbA1c muutuse osas võrreldes algsega. Selle uuringu tulemused on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. HbA1c muutus võrreldes algsega 26. nädalal 2. tüüpi suhkurtõvega lastel (10...17-aastased), kes said 25 mg alogliptiini või platseebot üks kord ööpäevas		
Ravigrupp	HbA1c (%)*	HbA1c erinevus (%) alogliptiin vs. platseebo*
alogliptiin 25 mg	0,091 ± 0,288 (n = 54)	0,102 [-0,627; 0,831]
platseebo	-0,011 ± 0,281 (n = 56)	
*Vähimruutude keskmised ± S.E. [] näitab kahepoolset 95% usaldusintervalli S.E. = Standardviga		

5.2 Farmakokineetilised omadused

On näidatud, et alogliptiini farmakokineetika on tervetel isikutel ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel sarnane.

Imendumine

Alogliptiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 100 %.

Manustamine koos suure rasvasisaldusega toiduga ei põhjustanud alogliptiini kogu- (AUC) ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni ($C_{\max}$) muutusi. Seetõttu võib Vipidiat manustada koos toiduga või ilma.

Pärast suukaudsete kuni 800 mg üksikannuste manustamist tervetele vabatahtlikele imendus alogliptiin kiiresti ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saabus 1...2 tundi (keskmise $T_{\max}$) pärast annustamist.

Pärast korduvat annustamist ei täheldatud tervetel isikutel ega 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel kliiniliselt olulist kumuleerumist.

Alogliptiini AUC ja $C_{\max}$ suurenes proportsionaalselt annuste vahemikus 6,25 mg kuni 100 mg alogliptiini (kattes terapeutilise annusevahemiku). Alogliptiini AUC isikutevaheline variatsioonikoefitsient oli väike (17 %).

Jaotumine

Pärast 12,5 mg alogliptiini intravenoosse üksikannuse manustamist tervetele isikutele oli jaotusruumala terminaales faasis 417 l, mis viitab sellele, et toimeaine jaotub kudedes hästi.

Alogliptiin seondub plasmavalkudega 20...30 % ulatuses.

Biotransformatsioon

Alogliptiin ei metaboliseeru oluliselt, 60...70 % manustatud annusest eritub toimeaine muutmata kujul uriiniga.

Pärast suukaudse [^{14}C] alogliptiini annuse manustamist avastati kaks väheolulist metaboliiti, N-demetüülitud alogliptiin M-I (< 1 % lähteühendist) ja N-atsetüülitud alogliptiin M-II (< 6% lähteühendist). M-I on aktiivne metaboliit ja alogliptiiniga sarnane väga selektiivne DPP-4 inhibiitor; M-II-l puudub inhibeeriv aktiivsus DPP-4 või muude DPP-ga seotud ensüümide suhtes. *In vitro* uuringud viitavad sellele, et CYP2D6 ja CYP3A4 osalevad vähesel määral alogliptiini metabolismis.

In vitro uuringud näitavad, et alogliptiin ei indutseeri CYP1A2, CYP2B6 ja CYP2C9 ning ei inhibeeri CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 või CYP3A4 kontsentratsioonides, mis saavutatakse soovitatava 25 mg alogliptiini annusega. *In vitro* uuringud on näidanud, et alogliptiin on nõrk CYP3A4 indutseerija, kuid *in vivo* uuringutes ei indutseeri alogliptiin CYP3A4.

Alogliptiin ei olnud *in vitro* uuringutes järgmiste neerutransporterite inhibiitor: OAT1, OAT3 ja OCT2.

Alogliptiin eksisteerib peamiselt (R)-enantiomeerina (> 99%) ja allub vähesel määral või üldse mitte kiraalsele konversioonile (S)-enantiomeeriks *in vivo*. (S)-enantiomeer ei ole terapeutiliste annuste puhul avastatav.

Eritumine

Alogliptiin eritatakse keskmise terminaaalse poolväärtusajaga ($T_{1/2}$) umbes 21 tundi.

Pärast [^{14}C] alogliptiini suukaudse annuse manustamist eritus 76 % kogu radioaktiivsusest uriiniga ja 13% roojaga.

Alogliptiini keskmine renaalne kliirens (170 ml/min) oli suurem kui keskmine hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (umbes 120 ml/min), mis viitab teatud aktiivsele renaalsele eritumisele.

Ajast sõltuvus

Alogliptiini plasmakontsentratsioon ($\text{AUC}_{(0-\infty)}$) oli pärast üksikannuse manustamist sarnane kontsentratsiooniga ühe annustamisintervalli jooksul ($\text{AUC}_{(0-24)}$) pärast 6-päevast üks kord ööpäevas annustamist. See näitab, et alogliptiini kineetika pärast korduvate annuste manustamist ei sõltu ajast.

Patsientide eripopulatsioonid

Neerukahjustus

50 mg alogliptiini üksikannus manustati 4 patsiendirühmale, kellel esines erineva raskusastmega neerukahjustus (CrCl , kasutades Cockcroft-Gaulti valemit) kerge ($\text{CrCl} = > 50$ kuni ≤ 80 ml/min), mõõdukas ($\text{CrCl} = \geq 30$ kuni ≤ 50 ml/min), raske ($\text{CrCl} = < 30$ ml/min) ja lõppstaadiumis neeruhaigus hemodialüüsil.

Kerge neerukahjustusega patsientidel täheldati umbes 1,7-kordset alogliptiini AUC suurenemist. Et AUC väärtuste jaotus neil patsientidel oli samas vahemikus kui kontrollisikutel, ei ole vajalik annuse kohandamine kerge neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel või raske neerukahjustuse või hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel esines umbes vastavalt 2- ja 4-kordne alogliptiini süsteemse kontsentratsiooni suurenemine. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele tehti hemodialüüs kohe pärast alogliptiini annustamist. Keskmiste dialüsaadi kontsentratsioonide alusel eemaldati umbes 3-tunnise hemodialüüsi seansi jooksul 7% toimeainest.

Seetõttu tuleb selleks, et hoida alogliptiini süsteemne kontsentratsioon sarnasena normaalse neerutalitlusega patsientide puhul täheldatuga, kasutada mõõduka kuni raske neerukahjustuse või dialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel (vt lõik 4.2) väiksemaid alogliptiini annuseid.

Maksakahjustus

Alogliptiini AUC oli mõõduka maksakahjustusega patsientidel võrreldes tervete kontrollisikutega umbes 10 % väiksem ja C_{max} umbes 8 % väiksem. Nende vähenemiste ulatust ei peetud kliiniliselt oluliseks. Seetõttu ei ole kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor 5...9) annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' skoor > 9) patsientidel ei ole alogliptiini uuritud (vt lõik 4.2).

Vanus, sugu, rass, kehakaal

Vanusel (65...81 aastat), sool, rassil (valge, must ja Aasia) ja kehakaalul ei olnud mingit kliiniliselt olulist mõju alogliptiini farmakokineetikale. Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 4.2).

Lapsed

2. tüüpi suhkurtõvega 10...17-aastastel lastel hinnati pärast alogliptiinbensoadi suukaudset manustamist alogliptiini farmakokineetikat. Vastavalt laste farmakokineetilisele analüüsile olid laste keskmised näitajad veidi madalamad, st need erinesid pärast mitut 25 mg ööpäevast annust täiskasvanute AUC_t ja C_{max} -ist vähem kui 25% (vt lõiku 4.2). Laste kehakaal vahemik oli 54,5...195 kg ning täiskasvanutel 71,7...130 kg.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse ja toksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Vastavalt 26- ja 39-nädalastes korduva manustamise toksilisuse uuringutes rottidel ja koertel oli täheldatava kahjuliku toimeta annus (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) kontsentratsiooni korral, mis olid vastavalt 147 ja 227 korda suuremad kontsentratsioonist inimestel soovitatava 25 mg alogliptiini annuse puhul.

Alogliptiin ei olnud genotoksiline standardsetes *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes.

Alogliptiin ei olnud kartsinogeenne 2-aastases rottidel ja hiirtel läbi viidud kartsinogeensuse uuringus. Isastel rottidel täheldati väikseima kasutatud annuse (27-kordne inimesel esinev kontsentratsioon) juures kusepõies vähest kuni kerget lihtsat üleminekuperioodi rakkude hüperplaasiat ilma selge täheldatava toimeta (*no observed effect level*, NOEL).

Rottidel ei täheldatud alogliptiini toimeid fertiilsusele, reproduktiivsusele ega varasele embrüonaalsele arengule süsteemse kontsentratsiooni korral, mis ületas oluliselt kontsentratsiooni inimestel soovitatava annuse korral. Kuigi mõju fertiilsusele ei esinenud, täheldati isasloomadel ebanormaalsete spermatoosidide arvu statistilist suurenemist kontsentratsiooni korral, mis ületas oluliselt kontsentratsiooni inimestel soovitatava annuse korral.

Rottidel läbib alogliptiin platsentat.

Alogliptiin ei olnud teratogeenne rottidel ja küülikutel süsteemse kontsentratsiooni puhul NOAEL-i juures, mis ületab oluliselt kontsentratsiooni inimestel soovitatava annuse puhul. Suuremad alogliptiini annused ei olnud teratogeensed, kuid põhjustasid toksilisust emasloomadel ja olid seotud luude luustumise aeglustumise ja/või puudumise ning loote vähenenud kehakaaluga.

Pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel ei kahjustanud kontsentratsioonid, mis ületasid olulisel määral kontsentratsiooni inimestel soovitava annuse puhul, arenevat loodet ega mõjutanud järglaste kasvu ja arengut. Suuremad alogliptiini annused langetasid järglaste kehakaalu ja avaldasid mõningast mõju arengule, kuid toime arengule oli väiksem.

Lakteerivatel rottidel tehtud katsed näitavad, et alogliptiin eritub rinnapiima.

Noortel rottidel ei täheldatud alogliptiiniga seotud toimeid pärast korduvate annuste manustamist 4 ja 8 nädala jooksul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti südamik

Mannitool
Mikrokristalliline tselluloos
Hüdroksüpropüülselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Makrogool 8000

Trükivärv

Šellak

Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüklorotrifluoroetüleenist (PCTFE)/polüvinüülkloriidist (PVC) blistrid, mis on kaetud läbisurutava alumiiniumfooliumiga. Pakendi suurused 10, 14, 28, 30, 56, 60,84, 90, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Taani

medinfoEMA@takeda.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/844/001-030

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.09.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24.05.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Iirimaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vipidia 6,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
alogliptiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 6,25 mg alogliptiini (bensoaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

10 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Vipidia 6,25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vipidia 6,25 mg tabletid

alogliptiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Takeda

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vipidia 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
alogliptiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 12,5 mg alogliptiini (bensoaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

10 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Vipidia 12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vipidia 12,5 mg tabletid

alogliptiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Takeda

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vipidia 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
alogliptiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 25 mg alogliptiini (bensoaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

10 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Vipidia 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vipidia 25 mg tabletid

alogliptiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Takeda

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Vipidia 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid Vipidia 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid Vipidia 6,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid alogliptiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla teistele kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vipidia ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vipidia võtmist
3. Kuidas Vipidiat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vipidiat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Vipidia ja milleks seda kasutatakse

Vipidia sisaldab toimeainet alogliptiini, mis kuulub dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitorite rühma ning mis on suukaudsed diabeedivastased ravimid. Seda kasutatakse veresuhkrusisalduse vähendamiseks 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutel. 2. tüüpi suhkurtõbe nimetatakse ka insuliinsõltumatuks suhkurtõveks ehk NIDDM-iks.

Vipidia suurendab insuliinisisaldust organismis pärast sööki ja vähendab suhkrukogust organismis. Seda tuleb võtta koos teiste diabeedivastaste ravimitega, mida teie arst on teile välja kirjutanud, nagu sulfonüüluuread (nt glipisiid, tolbutamiid, glibenklamiid), metformiin ja/või tiasolidiindioonid (nt pioglitason) ja metformiin ja/või insuliin.

Vipidiat võetakse siis, kui dieedi, füüsilise koormuse ja ühe või enama mainitud suukaudse diabeedivastase ravimiga ei ole saavutatud teie veresuhkrusisalduse piisavat vähenemist. On tähtis, et jätkaksite oma muude diabeedivastaste ravimite võtmist ja meditsiiniõe või arsti käest saadud dieeti ja füüsilist koormust puudutavate nõuannete järgimist.

2. Mida on vaja teada enne Vipidia võtmist

Vipidiai ei tohi võtta

- kui olete alogliptiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on olnud tõsine allergiline reaktsioon mis tahes sarnase ravimi suhtes, mida te võtate oma veresuhkrusisalduse kontrolli all hoidmiseks. Tõsise allergilise reaktsiooni sümptomid võivad olla lööve, kõrgemad punased laigud nahal (nahalööve), näo, huulte, keele ja kurgu turse, mis võib põhjustada hingamis- ja neelamisraskust. Täiendavateks sümptomiteks võivad olla üldine sügelus ja kuumatunne, mis hõlmab eriti peanahka, suud, kõri, peopesasid ja jalataldu (Stevensi-Johnsoni sündroom).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Vipidia võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi (teie keha ei tooda insuliini);
- kui teil on diabeetiline ketoatsidoos (suhkurtõve tüsistus, mis esineb siis, kui organism ei suuda glükoosi lõhustada, sest ei ole piisavalt insuliini). Selle sümptomite hulka kuuluvad ülemäärane janu, sage urineerimine, söögiisu kaotus, iiveldus või oksendamine ja kiire kehakaalu kaotus;
- kui te võtate diabeedivastast ravimit, mida nimetatakse sulfonüüluureaks (nt glipisiid, tolbutamiid, glibenklamiid), või insuliini. Teie arst võib soovida vähendada teie sulfonüüluurea või insuliini annust, kui te võtate mõnda neist koos Vipidiaga, et vältida liiga madalat veresuhkrusisaldust (hüpoglükeemiat);
- kui teil on neeruhaigus, võite seda ravimit võtta, kuid teie arst võib annust vähendada;
- kui teil on maksahaigus;
- kui teil on südamepuudulikkus;
- kui te võtate insuliini või suhkurtõvevastast ravimit, võib teie arst liiga madala veresuhkrusisalduse vältimiseks vähendada nende ravimite annust, kui te manustate neid koos Vipidiaga;
- kui teil on või on olnud kõhunäärmehaigus.

Võtke ühendust oma arstiga, kui teil tekivad nahavillid, sest tegemist võib olla seisundiga, mida nimetatakse bulloosne pemfigoid. Teie arst võib teil paluda alogliptiini võtmine lõpetada.

Lapsed ja noorukid

Vipidiat ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta toime puudumise tõttu.

Muud ravimid ja Vipidia

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Vipidia kasutamise kohta rasedatel või imetamise ajal ei ole kogemusi. Vipidiat ei tohi kasutada raseduse või imetamise ajal. Teie arst aitab teil otsustada, kas jätkata imetamist või Vipidia kasutamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Vipidia ei mõjuta teadaolevalt autojuhtimise või masinate kasutamise võimet. Vipidia võtmine koos teiste diabeedivastaste ravimitega nagu sulfonüüluuread või insuliiniga või kombinatsioonis tiasolidiindiooni ja metformiiniga võib põhjustada madalat veresuhkrusisaldust (hüpoglükeemia), mis võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Vipidia sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas Vipidiat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie arst kirjutab Vipidiat välja koos ühe või mitme teise ravimiga, et kontrollida teie veresuhkrusisaldust. Arst ütleb teile, kui te peate muutma teiste võetavate ravimite annuseid.

Soovitav Vipidia annus on 25 mg üks kord ööpäevas.

Neeruhaigusega patsiendid

Kui teil on neeruhaigus, võib arst teile määrata väiksema annuse. See võib olla 12,5 mg või 6,25 mg üks kord ööpäevas sõltuvalt teie neeruhaiguse raskusest.

Maksahaigusega patsiendid

Kui teil on kergelt või mõõdukalt vähenenud maksatalitlus, on soovitatav Vipidia annus 25 mg üks kord ööpäevas. Seda ravimit ei soovitata tugevasti halvenenud maksatalitlusega patsientidele andmete puudumise tõttu.

Neelake tabletid alla tervelt koos veega. Ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui te võtate Vipidiat rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate ettenähtust rohkem tablette või kui keegi teine või laps võtab teie ravimit, pöörduge kohe lähimasse erakorralise meditsiini osakonda. Võtke see infoleht või mõned tabletid kaasa, et teie arst teaks täpselt, mida olete võtnud.

Kui te unustate Vipidiat võtta

Kui te unustasite annuse võtta, tehke seda niipea, kui see teile meenub. Ärge võtke kahekordset annust (kaht annust samal ajal), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Vipidia võtmise

Ärge lõpetage Vipidia võtmist arstiga nõu pidamata. Teie veresuhkrusisaldus võib suureneda, kui lõpetate Vipidia võtmise.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Vipidia võtmine ja teatage kohe arstile, kui märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

Sagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- **Allergiline reaktsioon.** Sümptomitena võivad esineda lööve, nõgestõbi, neelamis- või hingamisprobleemid, huulte, näo, kurgu või keele turse ja minestamine.
- **Tõsine allergiline reaktsioon:** nahakahjustused või laigud teie nahal, mis võivad edasi areneda kahvatu või punase rõngaga ümbritsetud haavanditeks, villideks ja/või naha koorumiseks, millega võivad kaasneda sümptomid nagu sügelus, palavik, üldine halb enesetunne, liigesvalulikkus, nägemishäired, kuumatunne, valulikud või sügelevad silmad ja haavandid suus (Stevensi-Johnsoni sündroom ja mitmekujuline erüteem).
- **Tugev ja püsiv valu** kõhus (mao piirkonnas), mis võib kiirguda teie selga, ja lisaks ka iiveldus ja oksendamine, sest see võib olla kõhunäärme põletiku (pankreatiidi) tunnus.

Kui teil esinevad järgmised kõrvaltoimed, peate seda **arutama oma arstiga**:

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- **Madala veresuhkrusisalduse** (hüpoglükeemia) **sümptomid** võivad esineda Vipidia võtmisel kombinatsioonis insuliini või sulfonüüluurea preparaatidega (nt glipisiid, tolbutamiid, glibenklamiid). **Sümptomid võivad olla** värisemine, higistamine, ärevus, hägune nägemine, huulte kipitus, kahvatus, meeleolu muutused või segadus. Teie veresuhkrusisaldus võib langeda normaalsest tasemest allapoole, kuid seda saab jälle normaliseerida suhkru manustamisega. Soovitatav on kaasas kanda paari suhkrutükki, maiustusi, küpsiseid või magusat puuviljamahla.
- Külmetus või gripilaadsed sümptomid, nagu kurguvalu, ninakinnisus;
- Lööve;
- Nahasügelus;

- Peavalu;
- Kõhuvalu;
- Kõhulahtisus;
- Seedehäired, kõrvetised;

Teadmata

- Maksaprobleemid, nagu iiveldus ja oksendamine, kõhuvalu, ebatavaline või seletamatu väsimus, isu puudumine, tume uriin või naha ning silmavalgete muutumine kollaseks.
- Neeru säsiosa põletik (interstitsiaalne nefriit).
- Nahavillid (bulloosne pemfigoid).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Vipidiat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vipidia sisaldab

- **Toimeaine** on alogliptiin.

Üks 25 mg tablett sisaldab alogliptiinbensoaati koguses, mis vastab 25 mg alogliptiinile.

- **Teised abiained** on mannitool, mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüülselluloos, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), makrogool 8000, šellak ja must raudoksiid (E172);

Üks 12,5 mg tablett sisaldab alogliptiinbensoaati koguses, mis vastab 12,5 mg alogliptiinile.

- **Teised abiained** on mannitool, mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüülselluloos, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), makrogool 8000, šellak ja must raudoksiid (E172);

Üks 6,25 mg tablett sisaldab alogliptiinbensoaati koguses, mis vastab 6,25 mg alogliptiinile.

- **Teised abiained** on mannitool, mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüülselluloos, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), makrogool 8000, šellak ja must raudoksiid (E172).

Kuidas Vipidia välja näeb ja pakendi sisu

- Vipidia 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helepunased, ovaalsed (ligikaudu 9,1 mm pikad ja 5,1 mm laiad), kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on halli värviga trükitud „TAK” ja „ALG-25”.
- Vipidia 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, ovaalsed (ligikaudu 9,1 mm pikad ja 5,1 mm laiad), kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on halli värviga trükitud „TAK” ja „ALG-12.5”.
- Vipidia 6,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on heleroosad, ovaalsed (ligikaudu 9,1 mm pikad ja 5,1 mm laiad), kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on halli värviga trükitud „TAK” ja „ALG-6.25”.

Vipidia on müügil blisterpakendites, mis sisaldavad 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.