

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Vipidia 6,25 mg filmom obložene tablete
Vipidia 12,5 mg filmom obložene tablete
Vipidia 25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Vipidia 6,25 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 6,25 mg alogliptina u obliku alogliptinbenzoata.

Vipidia 12,5 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 12,5 mg alogliptina u obliku alogliptinbenzoata.

Vipidia 25 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 25 mg alogliptina u obliku alogliptinbenzoata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Vipidia 6,25 mg filmom obložene tablete

Svijetloružičaste, ovalne (približno 9,1 mm duge i 5,1 mm široke), bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „TAK“ i „ALG-6.25“ otisnutom sivom tintom na jednoj strani.

Vipidia 12,5 mg filmom obložene tablete

Žute, ovalne (približno 9,1 mm duge i 5,1 mm široke), bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „TAK“ i „ALG-12.5“ otisnutom sivom tintom na jednoj strani.

Vipidia 25 mg filmom obložene tablete

Svijetlocrvene, ovalne (približno 9,1 mm duge i 5,1 mm široke), bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „TAK“ i „ALG-25“ otisnutom sivom tintom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vipidia je indicirana za odrasle u dobi od 18 i više godina sa šećernom bolešću tipa 2 za poboljšanje kontrole glikemije u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje glukoze uključujući inzulin, kad oni zajedno s dijetom i tjelovježbom ne osiguravaju odgovarajuću kontrolu glikemije (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1 za dostupne podatke o različitim kombinacijama).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Za različite režime doziranja Vipidia je dostupna kao filmom obložene tablete u jačinama od 25 mg, 12,5 mg i 6,25 mg.

Odrasli (≥ 18 godina starosti)

Preporučena doza alogliptina je jedna tableta od 25 mg jedanput na dan kao dodatak terapiji metforminom, tiazolidindionom, sulfonilurejom ili inzulinom, ili kao trojna terapija s metforminom i tiazolidindionom ili inzulinom.

Kad se alogliptin primjenjuje u kombinaciji s metforminom i/ili tiazolidindionom, dozu metformina i/ili tiazolidindiona treba zadržati jednakom, i istodobno primijeniti lijek Vipidia.

Kad se alogliptin primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom, treba razmotriti nižu dozu sulfonilureje ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Nužan je oprez ako se alogliptin primjenjuje u kombinaciji s metforminom i tiazolidindionom jer je primijećen povećani rizik od hipoglikemije kod ove trojne terapije (vidjeti dio 4.4). U slučaju hipoglikemije može se razmotriti niža doza tiazolidindiona ili metformina.

Posebne populacije bolesnika

Stariji bolesnici (≥ 65 godina starosti)

Nije potrebna prilagodba doze s obzirom na dob. Međutim, u bolesnika starije dobi doziranje alogliptina treba biti konzervativno zbog moguće smanjene funkcije bubrega u toj populaciji.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina (CrCl) > 50 do ≤ 80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze alogliptina (vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CrCl} \geq 30$ do ≤ 50 ml/min) potrebno je primijeniti jednu polovicu preporučene doze alogliptina (12,5 mg jedanput na dan; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) ili završnim stadijem bolesti bubrega koji zahtijevaju dijalizu potrebno je primijeniti jednu četvrtinu preporučene doze alogliptina (6,25 mg jedanput na dan). Alogliptin se može primjenjivati bez obzira na vrijeme dijalize. Iskustvo u bolesnika kojima je potrebna dijaliza je ograničeno. Alogliptin nije ispitan u bolesnika na peritonejskoj dijalizi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Prije početka liječenja i povremeno nakon toga preporučuje se odgovarajuće procijeniti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh indeks 5 do 9). Alogliptin nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh indeks > 9) te se stoga u takvih bolesnika njegova primjena ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost alogliptina u djece i adolescenata < 18 godina starosti nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju. Alogliptin se ne smije primjenjivati u pedijatrijskoj populaciji zbog nedostatka djelotvornosti. Molimo pogledajte dio 5.1.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Lijek Vipidia treba uzeti jedanput na dan s hranom ili bez nje. Tablete treba progutati cijele s vodom.

Ako bolesnik propusti dozu, treba je uzeti čim se sjeti. U istom danu se ne smije uzeti dvostruka doza.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili s teškom reakcijom preosjetljivosti u anamnezi, uključujući anafilaktičku reakciju, anafilaktički šok i angioedem, na bilo koji inhibitor dipeptidil-peptidaze-4 (DPP-4) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Vipidia se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 ili za liječenje dijabetičke ketoacidoze. Vipidia nije zamjena za inzulin u bolesnika kojima je on potreban.

Primjena s drugim antihiperglikemijskim lijekovima i hipoglikemija

Zbog povećanog rizika od hipoglikemije u kombinaciji sa sulfonilurejom, inzulinom ili kombiniranom terapijom s tiazolidindionom i metforminom, radi smanjenja rizika od hipoglikemije potrebno je razmotriti nižu dozu tih lijekova kad se primjenjuju u kombinaciji s alogliptinom (vidjeti dio 4.2).

Kombinacije koje nisu ispitane

Alogliptin nije ispitan u kombinaciji s inhibitorima natrij-glukoza kotransportera 2 (engl. SGLT-2) ili analozima glukagonu sličnog peptida 1 (engl. GLP-1), niti formalno kao trojna terapija s metforminom i sulfonilurejom.

Oštećenje funkcije bubrega

S obzirom na potrebu prilagodbe doze u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega, ili završnim stadijem bolesti bubrega koji zahtijeva dijalizu, prije početka i povremeno tijekom liječenja alogliptinom potrebna je odgovarajuća procjena funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Iskustvo u bolesnika kojima je potrebna dijaliza je ograničeno. Alogliptin nije ispitan u bolesnika na peritonejskoj dijalizi (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Alogliptin nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh indeks > 9) te se stoga u takvih bolesnika njegova primjena ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Zatajenje srca

Iskustvo s primjenom alogliptina u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca funkcionalnih klasa III i IV prema *New York Heart Association* (NYHA) klasifikaciji je ograničeno te je u tih bolesnika potreban oprez.

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti, uključujući i anafilaktičke reakcije, angioedem i ekfolijativna stanja kože uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i multiformni eritem opaženi su za DPP-4 inhibitore i spontano su prijavljeni za alogliptin nakon stavljanja lijeka u promet. U kliničkim ispitivanjima alogliptina, anafilaktičke reakcije su prijavljene s niskom incidencijom.

Akutni pankreatitis

Primjena DPP-4 inhibitora povezana je s rizikom razvoja akutnog pankreatitisa. U analizi objedinjenih podataka iz 13 ispitivanja, ukupne stope prijava pankreatitisa u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina, 12,5 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placebom bile su 2, 1, 1 odnosno 0 događaja na

1000 bolesnik godina. U ispitivanjima kardiovaskularnih ishoda stopa prijavljenih pankreatitisa u bolesnika liječenih alogliptinom ili placeboom bila je 3 odnosno 2 događaja na 1000 bolesnik godina. Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je spontano prijavljenih nuspojava akutnog pankreatitisa. Bolesnike treba upozoriti na karakteristični simptom akutnog pankreatitisa: ustrajnu, jaku bol u abdomenu koja se može širiti prema leđima. Ako se sumnja na pankreatitis, liječenje lijekom Vipidia treba prekinuti; ako se potvrdi akutni pankreatitis, Vipidia se ne smije ponovno primjenjivati. Nužan je oprez u bolesnika s pankreatitisom u anamnezi.

Učinci na jetru

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi disfunkcije jetre uključujući zatajenje jetre. Uzročna povezanost nije ustanovljena. Bolesnika treba pomno pratiti zbog mogućih abnormalnosti jetre. U bolesnika sa simptomima koji ukazuju na oštećenje funkcije jetre treba odmah napraviti pretrage jetrene funkcije. Ako se pronađe abnormalnost i ne utvrdi se alternativna etiologija, treba razmotriti prekid liječenja alogliptinom.

Bulozni pemfigoid

Postoje izvješća nakon stavljanja lijeka u promet o buloznom pemfigoidu u bolesnika koji uzimaju inhibitore DPP-4, uključujući alogliptin. Ako se sumnja na bulozni pemfigoid, treba se prekinuti s alogliptinom.

Vipidia sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na alogliptin

Alogliptin se prvenstveno izlučuje nepromijenjen u mokraći, a metabolizam putem enzimskog sustava citokroma (CYP) P450 mu je zanemariv (vidjeti dio 5.2.). Interakcije sa CYP inhibitorima se stoga ne očekuju niti su dokazane.

Rezultati kliničkih ispitivanja interakcija pokazuju da nema klinički značajnih učinaka gemfibrozila (inhibitor CYP2C8/9), flukonazola (CYP2C9 inhibitor), ketokonazola (CYP3A4 inhibitor), ciklosporina (inhibitor p-glikoproteina), vogliboze (inhibitor alfa-glukozidaze), digoksina, metformina, cimetidina, pioglitazona ili atrovastatina na farmakokinetiku alogliptina.

Učinci alogliptina na druge lijekove

In vitro ispitivanja pokazuju da, u koncentracijama koje se postižu s preporučenom dozom od 25 mg, alogliptin ne inhibira niti inducira CYP 450 izoenzime (vidjeti dio 5.2). Interakcije sa supstratima CYP 450 izoenzima se stoga ne očekuju niti su dokazane. U *in vitro* ispitivanjima nađeno je da alogliptin nije supstrat niti inhibitor ključnih transportera povezanih s dispozicijom djelatne tvari u bubrezima: transportera organskih aniona-1 (engl. *organic anion transporter-1*, OAT-1), prijenosnika organskih aniona-3 (engl. *organic anion transporter-3*, OAT-3) ili prijenosnika organskih kationa-2 (engl. *organic cation transporter-2*, OCT2). Nadalje, klinički podaci ne ukazuju na interakciju s inhibitorima ili supstratima p-glikoproteina.

U kliničkim ispitivanjima alogliptin nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku kofeina, (R)-varfarina, pioglitazona, gliburida, tolbutamida, (S)-varfarina, dekstrometorfana, atorvastatina, midazolama, oralnog kontraceptiva (noretindron i etinilestradiol), digoksina, feksofenadina, metformina ili cimetidina, potvrđujući i *in vivo* niski potencijal uzrokovanja interakcije sa supstratima za CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glikoprotein i OCT2.

U zdravih ispitanika, alogliptin nije imao učinak na protrombinsko vrijeme ili internacionalni normalizirani omjer (INR) kada se primjenjivao istodobno s varfarinom.

Kombinacije s drugim antidijabetičkim lijekovima

Rezultati iz ispitivanja s metforminom, pioglitazonom (tiazolidindion), voglibozom (inhibitor alfa-glukozidaze) i gliburidom (sulfonilureja) nisu pokazali klinički značajne farmakokinetičke interakcije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni alogliptina u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu alogliptina tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se alogliptin u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se alogliptin izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Rizik za dojeno dijete se ne može isključiti.

Potrebno je odlučiti o prekidu dojenja ili prekidu terapije alogliptinom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije alogliptinom za ženu.

Plodnost

Učinak alogliptina na plodnost u ljudi nije ispitan. U ispitivanjima na životinjama nisu opaženi štetni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vipidia ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike međutim treba upozoriti na rizik od hipoglikemije, naročito kad se kombinira sa sulfonilurejom, inzulinom ili kombiniranom terapijom s tiazolidindionom i metforminom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Informacije se temelje na ukupno 9405 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, uključujući 3750 bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina i 2476 bolesnika liječenih s 12,5 mg alogliptina, koji su sudjelovali u jednom ispitivanju faze 2 ili 12 dvostruko-slijepih, placebo ili aktivnom kontrolom kontroliranih kliničkih ispitivanja faze 3. Dodatno je provedeno ispitivanje kardiovaskularnih ishoda na 5380 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i nedavnim događajem akutnog koronarnog sindroma, od kojih je 2701 randomiziran na alogliptin i 2679 na placebo. U ispitivanjima su ocijenjeni učinci alogliptina na kontrolu glikemije te njegova sigurnost kao monoterapije, kao inicijalne kombinirane terapije s metforminom ili tiazolidindionom, te kao dodatne terapije uz metformin ili sulfonilureju ili tiazolidindion (s ili bez metformina ili sulfonilureje) ili inzulin (s ili bez metformina).

U analizi objedinjenih podataka iz 13 ispitivanja, ukupna incidencija nuspojava, ozbiljnih štetnih događaja i štetnih događaja koji su rezultirali prekidom terapije bila je usporediva u bolesnika koji su liječeni s 25 mg alogliptina, 12,5 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placebo. Najčešća nuspojava u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina bila je glavobolja.

Sigurnost alogliptina u starijih (≥ 65 godina starosti) bila je slična kao i u ostalim dobnim skupinama (< 65 godina starosti).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene u skladu s klasifikacijom organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave opažene u objedinjenim ključnim kliničkim ispitivanjima faze 3 alogliptina kao monoterapije ili kao dodatne kombinirane terapije, koja su uključivala ukupno 5659 bolesnika, navedene su u nastavku (tablica 1).

Tablica 1: Nuspojave

Organski sustav Nuspojava	Učestalost nuspojava
Infekcije i infestacije infekcije gornjeg respiratornog trakta nazofaringitis	često često
Poremećaji imunološkog sustava preosjetljivost	nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane hipoglikemija	često
Poremećaji živčanog sustava glavobolja	često
Poremećaji probavnog sustava bol u abdomenu gastroezofagealna refluksna bolest diareja akutni pankreatitis	često često često nepoznato
Poremećaji jetre i žuči disfunkcija jetre uključujući zatajenje jetre	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva pruritis osip eksfolijativna stanja kože uključujući Stevens-Johnsonov sindrom multiformni eritem angioedem urtikarija bulozni pemfigoid	često često nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava intersticijski nefritis	nepoznato

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima alogliptina u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina sa šećernom bolešću tipa 2, profil nuspojava bio je usporediv s onim uočenim u odraslih osoba.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Najviše doze alogliptina primijenjene u kliničkim ispitivanjima bile su jednokratne doze od 800 mg zdravim ispitanicima i doze od 400 mg jedanput na dan tijekom 14 dana u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (što je 32 puta, odnosno 16 puta više od preporučene dnevne doze od 25 mg alogliptina).

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja potrebno je poduzeti odgovarajuće potporne mjere koje odgovaraju kliničkom statusu bolesnika.

Hemodijalizom se mogu ukloniti minimalne količine alogliptina (tijekom 3-satne hemodijalize uklonjeno je oko 7% tvari). Stoga hemodijaliza kod predoziranja ima mali klinički učinak. Nije poznato može li se alogliptin ukloniti peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje šećerne bolesti; inhibitori dipeptidil-peptidaze-4 (DPP-4).

ATK oznaka: A10BH04.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Alogliptin je potentan i visoko selektivan inhibitor DPP-4, s $> 10\,000$ puta većom selektivnošću za DPP-4 nego za druge srodne enzime, uključujući DPP-8 i DPP-9. DPP-4 je glavni enzim uključen u brzu razgradnju inkretinskih hormona, glukagonu sličnog peptida 1 (GLP-1) i GIP (inzulinotropnog polipeptida ovisnog o glukozu), koji se izlučuju u crijevu i razine su im povišene kao odgovor na obrok. GLP-1 i GIP povećavaju biosintezu inzulina i lučenje iz beta-stanica gušterače, dok GLP-1 također inhibira lučenje glukagona i stvaranje glukoze u jetri. Alogliptin stoga poboljšava kontrolu glikemije putem mehanizma ovisnog o glukozu, pri čemu se pri visokim razinama glukoze pojačava lučenje inzulina i suprimiraju razine glukagona.

Klinička djelotvornost

Alogliptin je ispitan kao monoterapija, kao inicijalna kombinirana terapija s metforminom ili s tiazolidindionom, kao dodatak terapiji metforminu, ili sulfonilureji, ili tiazolidindionu (s ili bez metformina ili sulfonilureje), ili inzulinu (s ili bez metformina).

Primjenom 25 mg alogliptina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 postignut je maksimum inhibicije DPP-4 unutar 1 do 2 sata koji prelazi 93% i nakon primjene jednokratne doze od 25 mg i nakon 14 dana doziranja jedanput na dan. Inhibicija DPP-4 zadržala se iznad 81% tijekom 24 sata i nakon 14 dana doziranja. Ako se koncentracija glukoze 4 sata nakon obroka preračuna na prosječnu vrijednost doručka, ručka i večere, 14 dana liječenja s 25 mg alogliptina dovelo je do srednje vrijednosti smanjenja razine glukoze koja nakon korekcije na temelju placeba iznosi -35,2 mg/dl u odnosu na početnu vrijednost.

U 16. tjednu primjene 25 mg alogliptina, samog i u kombinaciji s 30 mg pioglitazona, postigla su se u odnosu na placebo značajna smanjenja postprandijalne glukoze i postprandijalnog glukagona uz značajno povećanje postprandijalnih razina aktivnog GLP-1 ($p < 0,05$). Dodatno, 25 mg alogliptina, samog ili u kombinaciji s 30 mg pioglitazona, dovelo je u 16. tjednu u odnosu na placebo do statistički značajnog ($p < 0,001$) sniženja ukupnih triglicerida izmjerenih kao postprandijalna inkrementalna promjena $AUC_{(0-8)}$ od početne vrijednosti.

Ukupno 14779 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, uključujući 6448 bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina i 2476 bolesnika liječenih s 12,5 mg alogliptina sudjelovalo je u jednom ispitivanju faze 2 ili 13 dvostruko slijepih ispitivanja faze 3 (uključujući ispitivanje kardiovaskularnih ishoda) kontroliranih placebom ili aktivnom kontrolom u kojima su procijenjeni djelovanje alogliptina na kontrolu glikemije i njegova sigurnost. U tim je ispitivanjima 2257 bolesnika liječenih alogliptinom bilo u dobi ≥ 65 godina starosti, a 386 bolesnika liječenih alogliptinom imalo je ≥ 75 godina starosti. U ispitivanjima je alogliptinom liječeno 5744 bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega, 1290 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i 82 bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega/završnim stadijem bolesti bubrega.

Sveukupno, liječenje preporučenom dnevnom dozom od 25 mg alogliptina u monoterapiji, inicijalnoj kombiniranoj terapiji ili kao dodatak postojećoj terapiji poboljšalo je kontrolu glikemije. To je utvrđeno klinički i statistički značajnim sniženjima glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) i glukoze natašte u usporedbi s kontrolnom skupinom od početne vrijednosti do ishoda ispitivanja. Smanjenja HbA1c bila su slična u različitim podskupinama uključujući oštećenje funkcije bubrega, dob, spol i indeks tjelesne mase, dok su razlike između rasa (npr. bijelci i ne-bijelci) bile male. U skupini liječenoj s 25 mg alogliptina klinički značajna smanjenja HbA1c opažena su bez obzira na osnovno liječenje. Viša početna vrijednost HbA1c bila je povezana s većim smanjenjem HbA1c. Općenito, učinci alogliptina na tjelesnu težinu i lipide bili su neutralni.

Alogliptin kao monoterapija

Liječenje s 25 mg alogliptina jedanput na dan dovelo je u usporedbi s kontrolnom skupinom do statistički značajnih poboljšanja vrijednosti HbA1c i glukoze u plazmi natašte u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (tablica 2).

Alogliptin kao dodatna terapija metforminu

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji metforminkloridom (srednja vrijednost doze = 1847 mg) dovelo je u usporedbi s placebom do statistički značajnih poboljšanja vrijednosti HbA1c i glukoze u plazmi natašte u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (tablica 2). U 26. tjednu je ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo značajno više bolesnika koji su primali alogliptin (44,4%) nego oni koji su primali placebo (18,3%) ($p < 0,001$).

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji metforminkloridom (srednja vrijednost doze = 1835 mg) dovelo je do poboljšanja od početne vrijednosti HbA1c u 52. i 104. tjednu. U 52. tjednu, smanjenje HbA1c s 25 mg alogliptina plus metformin (-0,76%, tablica 3) bilo je slično onome postignutom liječenjem s glipizidom (srednja vrijednost doze = 5,2 mg) plus terapija metforminkloridom (srednja vrijednost doze = 1824 mg, -0,73%). U 104. tjednu, smanjenje HbA1c s 25 mg alogliptina plus metformin (-0,72%, tablica 3) bilo je veće od onog postignutog liječenjem glipizidom plus metformin (-0,59%). Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze natašte u 52. tjednu bila je za 25 mg alogliptina i metformin značajno veća nego za glipizid i metformin ($p < 0,001$). Do 104. tjedna srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze u plazmi natašte bila je za 25 mg alogliptina i metformin -3,2 mg/dl u usporedbi s 5,4 mg/dl za glipizid s metforminom. Ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo je više bolesnika koji su primali 25 mg alogliptina s metforminom (48,5%) nego onih koji su primali glipizid s metforminom (42,8%) ($p = 0,004$).

Alogliptin kao dodatna terapija sulfonilureji

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji gliburidom (srednja vrijednost doze = 12,2 mg) dovelo je u usporedbi s placebom do statistički značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (tablica 2). Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze u plazmi natašte u 26. tjednu pokazala je smanjenje od 8,4 mg/dl za 25 mg alogliptina u usporedbi s povećanjem od 2,2 mg/dl za placebo. U 26. tjednu je ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo značajno više bolesnika koji su primali alogliptin (34,8%) nego oni koji su primali placebo (18,2%) ($p < 0,002$).

Alogliptin kao dodatna terapija tiazolidindionu

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji pioglitazonom (srednja vrijednost doze = 35,0 mg, s ili bez metformina ili sulfonilureje) dovelo je u usporedbi s placebom do statistički značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c i glukoze u plazmi natašte u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (tablica 2). Klinički značajno smanjenje HbA1c u usporedbi s placebom je za 25 mg alogliptina opaženo bez obzira na to jesu li bolesnici primali istodobno terapiju metforminom ili sulfonilurejom. U 26. tjednu je ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo značajno više bolesnika koji su primali alogliptin (49,2%) nego oni koji su primali placebo (34,0%) ($p < 0,004$).

Alogliptin kao dodatna terapija tiazolidindionu i metforminu

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji s 30 mg pioglitazona s metforminkloridom (srednja vrijednost doze = 1867,9 mg) dovelo je u 52. tjednu do poboljšanja vrijednosti HbA1c koje se pokazalo neinferiornim i statistički superiornim onome postignutom terapijom s 45 mg pioglitazona s metforminom (srednja vrijednost doze = 1847,6 mg, tablica 3). Značajno smanjenje HbA1c opaženo za 25 mg alogliptina s 30 mg pioglitazona i metforminom u usporedbi s 45 mg pioglitazona s metforminkloridom bio je dosljedno tijekom čitavog 52-tjednog razdoblja liječenja ($p < 0,001$ u svim vremenskim točkama). Dodatno, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze u plazmi natašte bila je u 52. tjednu značajno veća za 25 mg alogliptina s 30 mg pioglitazona i metforminom nego za 45 mg pioglitazona s metforminom ($p < 0,001$). U 52. tjednu je ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo značajno više bolesnika koji su primali 25 mg alogliptina s 30 mg pioglitazona i metforminom (33,2%) nego oni koji su primali 45 mg pioglitazona s metforminom (21,3%) ($p < 0,001$).

Alogliptin kao dodatna terapija inzulinu (s ili bez metformina)

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan liječenju inzulinom (srednja vrijednost doze = 56,5 i.j., s ili bez metformina) dovelo je u usporedbi s placebom do statistički značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c i glukoze i plazmi natašte u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (tablica 2). Klinički značajno smanjenje HbA1c u usporedbi s placebom je za 25 mg alogliptina opaženo bez obzira na to jesu li bolesnici usporedno uzimali terapiju metforminom. U 26. tjednu je ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo više bolesnika koji su primali 25 mg alogliptina (7,8%) nego oni koji su primali placebo (0,8%) ($p < 0,001$).

Tablica 2: Promjena HbA1c (%) od početne vrijednosti za alogliptin 25 mg u 26. tjednu u ispitivanju kontroliranom placebom (FAS, LOCF)			
Ispitivanje	Srednja početna vrijednost HbA1c (%) (SD)	Srednja promjena od početne vrijednosti HbA1c (%) [†] (SE)	Promjena od početne vrijednosti korigirana za placebo HbA1c (%) [†] (2-strani 95% CI)
<i>Ispitivanje monoterapije kontrolirano placebom</i>			
Alogliptin 25 mg jedanput na dan (n = 128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80; -0,35)
<i>Ispitivanja dodatka kombiniranoj terapiji kontroliranoj placebom</i>			
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s metforminom (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67; -0,30)
Alogliptin 25 mg jedanput na dan sa sulfonilurejom (n = 197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73; -0,33)
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s tiazolidindionom ± metformin ili sulfonilureja (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s inzulinom ± metforminom (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)
FAS = analiza svih uključenih bolesnika (engl. <i>full analysis set</i>) LOCF = zadnje opažanje preneseno nadalje (engl. <i>last observation carried forward</i>) [†] Srednja vrijednost metodom najmanjih kvadrata prilagođena prema prvobitnom antihyperglikemijskom terapijskom statusu i početnim vrijednostima * p<0,001 u usporedbi s placebom ili placebo+kombinirano liječenje			

Tablica 3: Promjena HbA1c (%) od početne vrijednosti s alogliptinom 25 mg u ispitivanju kontroliranom aktivnom kontrolom (PPS, LOCF)			
Ispitivanje	Srednja početna vrijednost HbA1c (%) (SD)	Srednja promjena od početne vrijednosti HbA1c (%)[†] (SE)	Promjena od početne vrijednosti HbA1c korigirana za liječenje (%)[†] (1-strani CI)
<i>Ispitivanja dodatka drugim terapijama</i>			
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s metforminom naspram sulfonilureja+metformin			
Promjena u 52. tjednu (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-beskonačno; 0,059)
Promjena u 104. tjednu (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-beskonačno, -0,006)
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s tiazolidindionom±metformin naspram titrirani tiazolidindion±metformin			
Promjena u 26. tjednu (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-beskonačno; -0,35)
Promjena u 52. tjednu (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-beskonačno; -0,28)
PPS = bolesnici koji su završili ispitivanje po protokolu (engl. <i>per protocol set</i>) LOCF = zadnje opažanje preneseno nadalje (engl. <i>last observation carried forward</i>) * Dokazana statistička neinferiornost i superiornost [†] Srednja vrijednost metodom najmanjih kvadrata prilagođena prema prvobitnom antihiperglikemijskom terapijskom statusu i početnim vrijednostima			

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Djelotvornost i sigurnost preporučenih doza alogliptina zasebno su ispitane u podskupini bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i teškim oštećenjem funkcije bubrega/završnim stadijem bolesti bubrega u placebom kontroliranom ispitivanju (59 bolesnika na alogliptinu i 56 bolesnika na placebo tijekom 6 mjeseci), te je nađeno da dosljedno odgovaraju profilu dobivenom u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina starosti)

Djelotvornost alogliptina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i ≥ 65 godina starosti je u analizi objedinjenih podataka iz pet 26-tjednih placebom kontroliranih ispitivanja bila jednaka kao i u bolesnika < 65 godina starosti.

Dodatno, liječenje s 25 mg alogliptina jedanput na dan dovelo je u 52. tjednu do poboljšanja vrijednosti HbA1c u odnosu na početnu vrijednost koje je bilo slično onom postignutom s glipizidom (srednja vrijednost doze = 5,4 mg). Značajno je da su, iako alogliptin i glipizid postižu sličnu promjenu HbA1c i glukoze u plazmi natašte, epizode hipoglikemije bile značajno manje učestale u bolesnika koji su primali 25 mg alogliptina (5,4%) u usporedbi s onima koji su primali glipizid (26,0%).

Klinička sigurnost

Kardiovaskularna sigurnost

U analizi objedinjenih podataka iz 13 ispitivanja, ukupne incidencije kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i moždanog udara bez smrtnog ishoda bile su usporedive u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placebo.

Dodatno, prospektivno randomizirano ispitivanje sigurnosti s obzirom na kardiovaskularne ishode provedeno je na 5380 bolesnika s visokim podležećim kardiovaskularnim rizikom kako bi se ispitao učinak alogliptina u usporedbi s placebo (kao dodatak standardnoj terapiji) na velike kardiovaskularne štetne događaje (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) uključujući i vrijeme do prve pojave bilo kojeg od događaja kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i moždanog udara bez smrtnog ishoda u bolesnika s nedavnim (15 do 90 dana) akutnim koronarnim događajem. Pri uključivanju u ispitivanje bolesnici su imali u prosjeku 61 godinu, prosječno trajanje dijabetesa 9,2 godina i prosječni HbA1c od 8,0%.

Ispitivanje je pokazalo da alogliptin nije povećao rizik za MACE u usporedbi s placebo [omjer hazarda: 0,96; 1-stran 99% Interval pouzdanosti: 0-1,16]. U skupini na alogliptinu, 11,3% bolesnika razvilo je MACE u usporedbi s 11,8% bolesnika u placebo skupini.

Tablica 4. MACE prijavljeni u ispitivanju kardiovaskularnih ishoda		
	Broj bolesnika (%)	
	alogliptin 25 mg	placebo
	N = 2701	N = 2679
Primarni kompozitni ishod [prvi događaj KV smrti, IM bez smrtnog ishoda i moždanog udara bez smrtnog ishoda]	305 (11,3)	316 (11,8)
Kardiovaskularna smrt*	89 (3,3)	111 (4,1)
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda	187 (6,9)	173 (6,5)
Moždani udar bez smrtnog ishoda	29 (1,1)	32 (1,2)
*Ukupno je umrlo (svi uzroci smrti) 153 ispitanika (5,7%) u skupini na alogliptinu i 173 ispitanika (6,5%) u skupini na placebo.		

U 703 bolesnika javio se događaj unutar sekundarnog MACE kompozitnog ishoda (prvi događaj kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda i hitnog postupka revaskularizacije zbog nestabilne angine). U skupini na alogliptinu, 12,7% (344 ispitanika) imalo je događaj unutar sekundarnog MACE kompozitnog ishoda, u usporedbi s 13,4% (359 ispitanika) u skupini na placebo [omjer hazarda = 0,95; 1-stran 99% Interval pouzdanosti: 0-1,14].

Hipoglikemija

U analizi objedinjenih podataka iz 12 ispitivanja, ukupna incidencija epizoda hipoglikemije bila je niža u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina nego u bolesnika liječenih s 12,5 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placebo (3,6%, 4,6%, 12,9% i 6,2%, istim redoslijedom). Većina tih epizoda bila je blagog do umjerenog intenziteta. Ukupna incidencija epizoda teške hipoglikemije bila je usporediva u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina ili 12,5 mg alogliptina, te niža od incidencije u bolesnika liječenih aktivnom kontrolom ili placebo (0,1%, 0,1%, 0,4% i 0,4%, istim redoslijedom). U prospektivnom randomiziranom kontroliranom ispitivanju kardiovaskularnih ishoda, događaji hipoglikemije koje su prijavili ispitivači bili su slični u bolesnika koji su primali placebo (6,5%) i bolesnika koji su primali alogliptin (6,7%) kao dodatak standardnoj terapiji.

U kliničkom ispitivanju alogliptina kao monoterapije, incidencija hipoglikemije bila je slična kao za placebo, odnosno niža nego za placebo u drugom ispitivanju alogliptina kao dodatka sulfonilureji.

Više stope hipoglikemije opažene su s trojnom terapijom s tiazolidindionom i metforminom, te u kombinaciji s inzulinom, kako je opaženo i s drugim DPP-4 inhibitorima.

Bolesnici (≥ 65 godina starosti) sa šećernom bolešću tipa 2 smatraju se podložnijima epizodama hipoglikemije nego bolesnici < 65 godina starosti. U analizi objedinjenih podataka iz 12 ispitivanja, ukupna incidencija svih epizoda hipoglikemije bila je u bolesnika s ≥ 65 godina starosti liječenih s 25 mg alogliptina (3,8%) slična kao i u onih < 65 godina starosti (3,6%).

Pedijatrijska populacija

Dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano, višenacionalno (6 zemalja, 37 mjesta) ispitivanje provedeno je u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 10 do 17 godina) sa šećernom bolešću tipa 2 s nedovoljnom kontrolom glikemije, unatoč dijeti i/ili terapiji tjelovježbom, s ili bez metformina i/ili osnovne terapije inzulinom. Ukupno 151 bolesnik (uključujući 27 bez osnovne terapije, 124 na terapiji metforminom i/ili inzulinom) randomiziran je u omjeru 1:1 te liječen ili s 25 mg alogliptina ($n = 75$) ili placebo ($n = 76$) jedanput na dan. Nije primijećena statistički značajna razlika između bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina u usporedbi s placebo za primarnu mjeru ishoda djelotvornosti, tj. promjenu vrijednosti HbA1c od početne vrijednosti do 26. tjedna među ispitanicima iz analize svih uključenih bolesnika (FAS) ili bolesnika koji su završili ispitivanje po protokolu (PPS), za analizu osjetljivosti FAS-a ili bilo koju podskupinu, uključujući bolesnike bez osnovne antidiabetičke terapije i bolesnike na osnovnoj terapiji metforminom i/ili inzulinom. Slični rezultati primijećeni su za sekundarne mjere ishoda promjene vrijednosti HbA1c u odnosu na početnu vrijednost u 12., 18., 39. i 52. tjednu među ispitanicima u FAS-u i PPS-u. Rezultati ovog ispitivanja prikazani su u Tablici 5.

Tablica 5. Promjena HbA1c od početne vrijednosti u 26. tjednu u pedijatrijskih bolesnika (10-17 godina) sa šećernom bolešću tipa 2 uz primjenu alogliptina 25 mg ili placeba jedanput na dan		
Terapijska skupina	HbA1c (%)*	Razlika u HbA1c (%) alogliptin u usporedbi s placebo*
alogliptin 25 mg	0,091 $\pm$ 0,288 ($n = 54$)	0,102 [-0,627; 0,831]
placebo	-0,011 $\pm$ 0,281 ($n = 56$)	
*srednje vrijednosti procijenjene metodom najmanjih kvadrata $\pm$ S.E. [] pokazuje dvostrani interval pouzdanosti 95% S.E. = standardna pogreška		

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika alogliptina bila je slična u zdravih ispitanika i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost alogliptina je približno 100%.

Primjenom uz obrok s visokim sadržajem masti nije bilo promjene u ukupnoj i vršnoj izloženosti alogliptinu. Vipidia se, stoga, može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Nakon primjene jednokratnih peroralnih doza do 800 mg u zdravih ispitanika, alogliptin se brzo apsorbirao i postizao vršne koncentracije u plazmi nakon 1 do 2 sata (medijan T_{max}) nakon doziranja.

Nakon višestrukog doziranja nije opažena klinički značajna akumulacija ni u zdravih ispitanika niti u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Ukupna i vršna izloženost alogliptinu se proporcionalno povećavala povišenjem jednokratnih doza od 6,25 mg do 100 mg alogliptina (što obuhvaća raspon terapijskih doza). Koeficijent varijacije za AUC alogliptina u pojedinačnih ispitanika bio je mali (17%).

Distribucija

Nakon primjene jednokratne intravenske doze od 12,5 mg alogliptina zdravim ispitanicima, volumen distribucije tijekom terminalne faze bio je 417 l što pokazuje da se djelatna tvar dobro distribuira u tkiva.

Vezanje alogliptina za proteine plazme je 20-30%.

Biotransformacija

Alogliptin ne prolazi ekstenzivni metabolizam te se 60-70% doze izlučuje kao nepromijenjena djelatna tvar u mokraći.

Nakon primjene peroralne doze [^{14}C] alogliptina pronađena su dva manje zastupljena metabolita, N-demetilirani alogliptin, M-I (< 1% izvornog spoja) i N-acetilirani alogliptin, M-II (< 6% izvornog spoja). M-I je aktivni metabolit i visoko je selektivni inhibitor DPP-4 slično alogliptinu; M-II ne pokazuje nikakvu inhibicijsku aktivnost na DPP-4 ili bilo koji drugi DPP enzim. *In vitro* podaci pokazuju da u ograničenom metabolizmu alogliptina sudjeluju CYP2D6 i CYP3A4.

In vitro ispitivanja pokazuju da u koncentracijama koje se postižu preporučenom dozom od 25 mg, alogliptin ne inducira CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C9 niti inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4. Ispitivanja *in vitro* su pokazala da je alogliptin blagi induktor CYP3A4, međutim ispitivanja *in vivo* nisu pokazala da alogliptin inducira CYP3A4.

U ispitivanjima *in vitro*, alogliptin nije inhibirao sljedeće bubrežne transportere: OAT1, OAT3 i OCT2.

In vivo alogliptin postoji predominantno kao (R)-enantiomer (> 99%) i malo se ili nimalo ne konvertira u kiralni (S)-enantiomer. (S)-enantiomer nije pronađen u terapijskim dozama.

Eliminacija

Alogliptin se eliminira sa srednjim terminalnim poluvijekom ($T_{1/2}$) od približno 21 sat.

Nakon primjene peroralne doze [^{14}C] alogliptina, 76% ukupne radioaktivnosti eliminirano je mokraćom, a 13% stolicom.

Prosječni bubrežni klirens alogliptina (170 ml/min) bio je veći od prosječne procijenjene brzine glomerularne filtracije (približno 120 ml/min), što ukazuje na izvjesnu aktivnu bubrežnu ekskreciju.

Vremenska ovisnost

Ukupna izloženost ($AUC_{(0-\infty)}$) alogliptinu nakon primjene prve jednokratne doze bila je slična izloženosti tijekom intervala od 6 dana primjene jedanput na dan ($AUC_{(0-24)}$). To ukazuje da kinetika alogliptina ne ovisi o vremenu ni nakon višestrukog doziranja.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Jednokratna doza od 50 mg alogliptina primijenjena je u 4 skupine bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega (CrCl prema Cockcroft-Gault formuli):

blago ($CrCl = > 50$ do ≤ 80 ml/min), umjereno ($CrCl = \geq 30$ do ≤ 50 ml/min),

teško ($CrCl = < 30$ ml/min) i završni stadij bolesti bubrega na hemodijalizi.

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega opaženo je povećanje AUC od približno 1,7 puta. Međutim, kako je distribucija AUC vrijednosti za alogliptin u tih bolesnika bila unutar istog raspona kao i u kontrolnih ispitanika, prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega, ili završnim stadijem bolesti bubrega na hemodijalizi, opaženo je povećanje sistemske izloženosti alogliptinu od približno 2 i 4 puta. (Bolesnici sa završnim stadijem bolesti bubrega su podvrgnuti hemodijalizi odmah nakon doziranja alogliptina. Temeljem srednjih koncentracija dijalizata, tijekom 3-satne hemodijalize ukloni se približno 7% djelatne tvari). Stoga, kako bi se održale sistemske izloženosti alogliptinu slične onima opaženih u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, te završnim stadijem bolesti bubrega na dijalizi, potrebno je primjenjivati niže doze alogliptina (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre ukupna izloženost alogliptinu bila je približno 10% niža, a vršna izloženost alogliptinu bila je približno 8% niža u usporedbi s kontrolnim zdravim ispitanicima. Smatra se da opseg takvog sniženja nije klinički značajan. Stoga u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh indeks 5 do 9) nije potrebna prilagodba doze. Alogliptin nije ispitan u bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh indeks > 9 , vidjeti dio 4.2).

Dob, spol, rasa, tjelesna težina

Dob (65-81 godina starosti), spol, rasa (bijela, crna i Azijati) i tjelesna težina nisu imali nikakav klinički značajan učinak na farmakokinetiku alogliptina. Prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika alogliptina procijenjena je u djece sa šećernom bolešću tipa 2 u dobi od 10 do 17 godina nakon oralnih doza alogliptinbenzoata. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, srednje vrijednosti izloženosti u pedijatrijskih bolesnika bile su umjereno niže, tj. manje od 25% razlike u AUC_T i C_{max} izloženosti u odraslih nakon višestrukih dnevnih doza od 25 mg (vidjeti dio 4.2). Raspon tjelesne težine bio je od 54,5 do 195 kg u djece i od 71,7 do 130 kg u odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksikologije.

Razina bez opaženih štetnih učinaka (engl. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u štakora i pasa u trajanju do 26 i 39 tjedana pokazala je granice izloženosti koje su približno 147, odnosno 227 puta veće od izloženosti koja se kod ljudi postiže pri preporučenoj dozi od 25 mg alogliptina.

Alogliptin nije bio genotoksičan u standardnom setu *in vitro* i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti.

Alogliptin nije bio karcinogen u 2-godišnjim ispitivanjima karcinogenosti provedenim na štakorima i miševima. Minimalna do blaga jednostavna hiperplazija tranzicijskih stanica viđena je u mokraćnom mjehuru muških štakora, kod najmanje primijenjene doze (27 puta veće od izloženosti kod ljudi) bez jasno utvrđenog NOEL.

Nisu opažene nuspojave na plodnost, reprodukciju ili rani embrionalni razvoj štakora sve do sistemske izloženosti koja je daleko iznad izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dozi. Iako nije bilo utjecaja na plodnost, u mužjaka je pri izloženosti koja je daleko iznad izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dozi opaženo blago, statističko povećanje broja abnormalnih spermija.

U štakora alogliptin prolazi posteljicu.

Alogliptin nije bio teratogen u štakora ili kunića pri sistemskoj izloženosti na razinama NOAEL daleko iznad izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dozi. Više doze alogliptina nisu bile teratogene, ali su izazvale toksičnost u majke te su bile povezane s odgođenim i/ili nedovoljnim okoštavanjem kostiju i smanjenom fetalnom tjelesnom težinom.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, izloženosti daleko iznad izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dozi nisu naštetile razvoju embrija niti utjecale na rast i razvoj mladunčadi. Više doze alogliptina smanjile su tjelesnu težinu mladunčadi te dovele do razvojnih učinaka koji se smatraju posljedicom niske tjelesne težine.

Ispitivanja u štakora u laktaciji pokazuju da se alogliptin izlučuje u mlijeko.

U mladih štakora nakon uzastopne primjene tijekom 4 i 8 tjedana nisu opaženi učinci povezani s alogliptinom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol
celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Film-ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
makrogol 8000

Tinta za označavanje

šelak
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri od poliklorotrifluoroetilen (PCTFE)/polivinil klorida (PVC) sa protisnom aluminijskom folijom. Veličine pakiranja od 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 ili 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danska
medinfoEMA@takeda.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/844/001-030

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. rujna 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. svibnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjenje u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim vezijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Vipidia 6,25 mg filmom obložene tablete

alogliptin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 6,25 mg alogliptina (u obliku alogliptinbenzoata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

10 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
84 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Vipidia 6,25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Vipidia 6,25 mg tablete
alogliptin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Vipidia 12,5 mg filmom obložene tablete

alogliptin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 12,5 mg alogliptina (u obliku alogliptinbenzoata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

10 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
84 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Vipidia 12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Vipidia 12,5 mg tablete

alogliptin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Vipidia 25 mg filmom obložene tablete

alogliptin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 25 mg alogliptina (u obliku alogliptinbenzoata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

10 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
84 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Vipidia 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Vipidia 25 mg tablete

alogliptin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Vipidia 25 mg filmom obložene tablete
Vipidia 12,5 mg filmom obložene tablete
Vipidia 6,25 mg filmom obložene tablete
alogliptin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Vipidia i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Vipidia
3. Kako uzimati lijek Vipidia
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Vipidia
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Vipidia i za što se koristi

Vipidia sadrži djelatnu tvar alogliptin koja pripada skupini lijekova koji se zovu DPP-4 inhibitori (inhibitori dipeptidil-peptidaze-4) koji su „oralni antidiijabetici“. Koristi se za snižavanje razina šećera u krvi u odraslih sa šećernom bolešću tipa 2. Šećerna bolest tipa 2 također se zove i dijabetes melitus neovisan o inzulinu.

Vipidia djeluje tako da povišuje razine inzulina u tijelu nakon obroka i smanjuje količinu šećera u tijelu. Mora se uzimati zajedno s drugim antidiijabetičkim lijekovima koje Vam je propisao liječnik, poput sulfonilureja (npr. glipizid, tolbutamid, glibenklamid), metformina i/ili tiazolidindiona (npr. pioglitazon) i metformina i/ili inzulina.

Vipidia se uzima kad se šećer u krvi ne može odgovarajuće kontrolirati dijetom, tjelovježbom i s jednim ili više drugih antidiijabetičkih lijekova. Važno je da nastavite uzimati druge antidiijabetičke lijekove, te da nastavite slijediti savjete o dijeti i tjelovježbi koje ste dobili od medicinske sestre ili liječnika.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Vipidia

Nemojte uzimati lijek Vipidia

- ako ste alergični na alogliptin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste imali ozbiljnu alergijsku reakciju na neki drugi slični lijek koji uzimate radi kontrole šećera u krvi. Simptomi ozbiljne alergijske reakcije mogu uključivati: osip, izdignute crvene mrlje na koži (koprivnjača), oticanje lica, usnica, jezika i grla što može uzrokovati teškoće pri disanju ili gutanju. Dodatni simptomi mogu uključivati opći svrbež i osjećaj vrućine koji posebice zahvaća vlasište, usta, grlo, dlanove ruku i tabane nogu (Stevens-Johnsonov sindrom).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Vipidia:

- ako imate šećernu bolest tipa 1 (Vaše tijelo ne stvara inzulin)

- ako imate dijabetičku ketoacidozu (komplikaciju šećerne bolesti koja se javlja kad se zbog nedostatka inzulina glukoza u tijelu ne može razgraditi). Simptomi uključuju izrazitu žeđ, često mokrenje, gubitak teka, mučninu ili povraćanje te brzi gubitak težine.
- ako uzimate antidijabetički lijek poznat kao sulfonilureja (npr. glipizid, tolbutamid, glibenklamid) ili inzulin. Liječnik će možda htjeti sniziti dozu sulfonilureje ili inzulina ako uz bilo koji od njih uzimate lijek Vipidia kako bi se izbjeglo pretjerano sniženje šećera u krvi (hipoglikemija)
- ako imate bolest bubrega, moći ćete uzimati ovaj lijek, ali liječnik će možda sniziti dozu
- ako imate bolest jetre
- ako patite od zatajenja srca
- ako uzimate inzulin ili antidijabetički lijek, liječnik će možda htjeti sniziti dozu drugog antidijabetičkog lijeka ili inzulina ako bilo koji od njih uzimate zajedno s lijekom Vipidia kako bi se izbjeglo pretjerano sniženje šećera u krvi.
- ako imate ili ste imali bolest gušterače.

Obratite se liječniku ako Vam se pojave mjehurići na koži jer oni mogu biti znak kožnog stanja zvanog bulozni pemfigoid. Vaš liječnik može zatražiti od vas da prestanete uzimati alogliptin.

Djeca i adolescenti

Vipidia se ne preporučuje djeci i adolescentima u dobi do 18 godina zbog nedostatka djelotvornosti u tih bolesnika.

Drugi lijekovi i Vipidia

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nema iskustava o primjeni lijeka Vipidia u trudnica ili tijekom dojenja. Vipidia se ne smije koristiti tijekom trudnoće ili dojenja. Vaš će vam liječnik pomoći u odluci da li da nastavite s dojenjem ili da nastavite koristiti lijek Vipidia.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije poznato da Vipidia utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Uzimanje lijeka Vipidia u kombinaciji s drugim lijekovima za šećernu bolest zvanim sulfonilureje, inzulinom ili kombiniranom terapijom s tiazolidindionom uz metformin može uzrokovati preniske razine šećera u krvi (hipoglikemija), što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Vipidia sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Vipidia

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će lijek Vipidia preporučiti zajedno s jednim ili više drugih lijekova za kontrolu šećera u krvi. Liječnik će Vam reći trebate li promijeniti količinu drugih lijekova koje uzimate.

Preporučena doza lijeka Vipidia je 25 mg jedanput na dan.

Osobe s bolešću bubrega

Ako imate bolest bubrega liječnik će Vam možda propisati sniženu dozu. To može biti 12,5 mg ili 6,25 mg jedanput na dan, ovisno o težini bolesti bubrega.

Osobe s bolešću jetre

Ako imate blago ili umjereno smanjenu funkciju jetre, preporučena doza lijeka Vipidia je 25 mg jedanput na dan. Ovaj lijek se ne preporučuje bolesnicima s teško smanjenom funkcijom jetre jer nema podataka o primjeni u tih bolesnika.

Tabletu progutajte cijelu s vodom. Ovaj lijek možete uzeti s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više lijeka Vipidia nego što ste trebali

Ako uzmete više tableta nego što ste trebali, ili ako netko drugi ili dijete uzme Vaš lijek, odmah se obratite Vašem liječniku ili najbližoj Hitnoj službi. Ponesite sa sobom ovu uputu ili nekoliko tableta kako bi liječnik točno znao što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Vipidia

Ako ste zaboravili uzeti dozu, uzmite je čim se sjetite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek Vipidia

Ne prekidajte uzimanje lijeka Vipidia bez savjetovanja s liječnikom. Nakon prekida uzimanja lijeka Vipidia mogu porasti razine šećera u krvi.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

PREKINITE uzimanje lijeka Vipidia i odmah se javite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka):

- **Alergijska reakcija.** Simptomi mogu uključivati: osip, koprivnjaču, teškoće pri gutanju ili disanju, oticanje usnica, lica, grla ili jezika, te osjećaj nesvjestice.
- **Teška alergijska reakcija:** oštećenja ili mrlje na koži, koje mogu napredovati do rana okruženih blijedim ili crvenim prstenovima, stvaranje mjehura i/ili ljuštenje kože, moguće sa simptomima poput svrbeža, vrućice, općeg lošeg osjećanja, bolnih zglobova, problema s vidom, pečenja, boli ili svrbeža očiju, te rana po sluznici usta (Stevens-Johnsonov sindrom i multiformni eritem).
- **Jaka i ustrajna bol** u trbuhu (u području želuca) koja može sezati do leđa, kao i mučnina i povraćanje, što može biti znak upale gušterače (pankreatitis).

Savjetujte se s liječnikom ako primijetite sljedeće nuspojave:

Česte (mogu se javiti u manje od 1 od 10 osoba):

- **Simptomi niskog šećera u krvi** (hipoglikemija) mogu se javiti kada se Vipidia uzima u kombinaciji s inzulinom ili sulfonilurejama (npr. glipizid, tolbutamid, glibenklamid). **Simptomi mogu uključivati:** drhtavicu, znojenje, tjeskobu, zamućen vid, trnce u usnicama, bljedilo, promjena raspoloženja i osjećaj smetenosti. Šećer u krvi može pasti ispod normalne razine, ali može se ponovno povisiti uzimanjem šećera. Preporučuje se da uz sebe imate kocke šećera, slatkiše, kekse ili slatki voćni sok.
- simptomi nalik prehladi poput grlobolje, punog ili začepljenog nosa,
- osip
- svrbež kože
- glavobolja
- bol u trbuhu
- proljev

- probavne tegobe, žgaravica

Nepoznate učestalosti

- problemi s jetrom poput mučnine ili povraćanja, boli u trbuhu, neobičnog ili neobjašnjivog umora, gubitka teka, tamne mokraće ili žutila kože ili bjeloočnica.
- upala vezivnog tkiva u bubrezima (intersticijski nefritis),
- pojava mjehurića na koži (bulozni pemfigoid).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Vipidia

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i na blisteru iza „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vipidia sadrži

- **Djelatna tvar** je alogliptin.

Svaka tableta od 25 mg sadrži 25 mg alogliptina u obliku alogliptinbenzoata

- **Drugi sastojci** su: manitol, mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, hipromeloza, titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), makrogol 8000, šelak i crni željezov oksid (E172).

Svaka tableta od 12,5 mg sadrži 12,5 mg alogliptina u obliku alogliptinbenzoata

- **Drugi sastojci** su: manitol, mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, hipromeloza, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), makrogol 8000, šelak i crni željezov oksid (E172).

Svaka tableta od 6,25 mg sadrži 6,25 mg alogliptina u obliku alogliptinbenzoata

- **Drugi sastojci** su: manitol, mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, hipromeloza, titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), makrogol 8000, šelak i crni željezov oksid (E172).

Kako Vipidia izgleda i sadržaj pakiranja

- Vipidia 25 mg filmom obložene tablete (tablete) su svijetlocrvene, ovalne (otprilike 9,1 mm duge i 5,1 mm široke), bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „TAK“ i „ALG-25“ otisnutom sivom tintom na jednoj strani.
- Vipidia 12,5 mg filmom obložene tablete (tablete) su žute, ovalne (otprilike 9,1 mm duge i 5,1 mm široke), bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „TAK“ i „ALG-12.5“ otisnutom sivom tintom na jednoj strani.

- Vipidia 6,25 mg filmom obložene tablete (tablete) su svijetloružičaste, ovalne (otprilike 9,1 mm duge i 5,1 mm široke), bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „TAK“ i „ALG-6.25“ otisnutom sivom tintom na jednoj strani.

Vipidia je dostupna u blister pakiranjima koja sadrže 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ili 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja:

Nositelj odobrenja

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

Proizvođač

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.