

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vipidia 6,25 mg plėvele dengtos tabletės
Vipidia 12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Vipidia 25 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vipidia 6,25 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra alogliptino benzoato, atitinkančio 6,25 mg alogliptino.

Vipidia 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra alogliptino benzoato, atitinkančio 12,5 mg alogliptino.

Vipidia 25 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra alogliptino benzoato, atitinkančio 25 mg alogliptino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Vipidia 6,25 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai rožinės, ovalios (apie 9,1 mm ilgio ir 5,1 mm pločio), abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių viena pusė pilku rašalu paženklinta „TAK“ ir „ALG-6.25“.

Vipidia 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonos, ovalios (apie 9,1 mm ilgio ir 5,1 mm pločio), abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių viena pusė pilku rašalu paženklinta „TAK“ ir „ALG-12.5“.

Vipidia 25 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai raudonos, ovalios (apie 9,1 mm ilgio ir 5,1 mm pločio), abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių viena pusė pilku rašalu paženklinta „TAK“ ir „ALG-25“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vipidia skirtas II tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiems (18 metų ir vyresniems) pacientams glikemijos kontrolei pagerinti kartu su kitais gliukozės kiekį kraujyje mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną, kai vien jie, derinami su dieta ir fiziniais pratimais, neužtikrina pakankamos glikemijos kontrolės (informacija apie įvairius derinius su kitais vaistais pateikta 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Jei reikia skirti skirtingas vaisto dozes, galima rinktis Vipidia 25 mg, 12,5 mg ir 6,25 mg stiprumo Vipidia plėvele dengtas tabletes.

Suaugusieji pacientai (≥ 18 metų)

Rekomenduojama alogliptino dozė yra viena 25 mg tabletė kartą per parą, skiriama kaip papildomas gydymas vartojant metforminą, tiazolidinedioną, sulfanilšlapalo darinius ar insuliną arba kaip gydymas trijų preparatų deriniu kartu su metforminu ir tiazolidinedionu ar insulinu.

Jei alogliptinas vartojamas kartu su metforminu ir (arba) tiazolidinedionu, metformino ir (arba) tiazolidinediono dozė turi būti paliekama ta pati ir kartu vartojamas Vipidia.

Alogliptiną derinant su sulfanilšlapalo dariniais arba insulinu, sulfanilšlapalo darinių arba insulino dozė gali būti mažinama, kad sumažėtų hipoglikemijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Jei alogliptinas vartojamas kartu su metforminu ir tiazolidinedionu, reikia būti atsargiems, nes gydant šiais trimis preparatais buvo stebėta padidėjusi hipoglikemijos rizika (žr. 4.4 skyrių). Esant hipoglikemijai, gali tekti sumažinti tiazolidinediono arba metformino dozę.

Specialios pacientų grupės

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Dėl amžiaus dozės koreguoti nereikia. Tačiau vyresnio amžiaus pacientų gydymas skiriant alogliptino dozes turi būti konservatyvus, nes šios pacientų grupės inkstų funkcija gali būti susilpnėjusi.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas (KrKl) nuo > 50 iki ≤ 80 ml/min), alogliptino dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl nuo ≥ 30 iki ≤ 50 ml/min), reikia skirti pusę rekomenduojamos alogliptino dozės (12,5 mg kartą per parą; žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 30 ml/min) arba kurie serga galutinės stadijos inkstų liga, kai reikalinga dializė, reikia skirti ketvirtadalį rekomenduojamos alogliptino dozės (6,25 mg kartą per parą). Alogliptiną galima vartoti neatsižvelgiant į dializės procedūrų tvarkaraštį. Patirtis pacientams, kuriems reikia atlikti inkstų dializę, yra nedidelė. Alogliptino vartojimas pacientams, kuriems atliekama peritoninė dializė, netirtas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Prieš pradedant gydymą šiuo vaistu ir reguliariai gydymo metu rekomenduojama tinkamai įvertinti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (nuo 5 iki 9 pagal *Child-Pugh* skalę), dozės koreguoti nereikia. Alogliptino poveikis pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (daugiau nei 9 pagal *Child-Pugh* skalę), nebuvo tirtas, todėl šio vaistinio preparato tokiems pacientams vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Alogliptino saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams neištirtas. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Alogliptino negalima vartoti vaikų populiacijai dėl nepakankamo veiksmingumo. Žr. 5.1 skyrių.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Vipidia vartojamas vieną kartą per parą valgant arba kitu metu. Tabletę reikia praryti visą užgeriant vandeniu.

Prisiminęs užmirštą dozę, pacientas turi ją išgerti iš karto, tačiau negalima gerti dviejų dozių tą pačią dieną.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, arba anksčiau buvusi sunki padidėjusio jautrumo reakcija į bet kurį dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitorių, įskaitant anafilaksinę reakciją, anafilaksinį šoką ir angioneurozinę edemą (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji

Vipidia negalima vartoti pacientams, sergantiems I tipo cukriniu diabetu, arba gydant diabetinę ketoacidozę. Vipidia nėra insulino pakaitalas pacientams, kuriems reikalingas gydymas insulinu.

Vartojimas su kitais hiperglikemiją mažinančiais vaistiniais preparatais ir hipoglikemija

Dėl hipoglikemijos rizikos, padidėjusios vartojant su sulfanilšlapalo dariniais, insulinu arba vartojant kaip kombinuotojo gydymo dalį kartu su tiazolidinedionu ir metforminu, šių vaistinių preparatų dozę gali tekti sumažinti, kad sumažėtų hipoglikemijos rizika, kai šie vaistiniai preparatai vartojami kartu su alogliptinu (žr. 4.2 skyrių).

Deriniai, kurių vartojimas netirtas

Alogliptino vartojimas kartu su natrio ir gliukozės antrojo vienakrypčio nešiklio (angl. *sodium glucose cotransporter 2*, SGLT-2) inhibitoriais arba į gliukagoną panašaus peptido 1 (angl. *glucagon like peptide 1*, GLP-1) analogais ir vartojimas formaliai gydant trijų preparatų deriniu (t.y. kartu su metforminu ir sulfanilšlapalo dariniais) netirtas.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kadangi pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kurie serga galutinės stadijos inkstų liga (angl. *End-Stage Renal Disease*, ESRD), kai reikalinga dializė, alogliptino dozę reikia koreguoti, prieš pradedant gydymą alogliptinu ir periodiškai gydymo metu rekomenduojama tinkamai įvertinti inkstų funkciją (žr. 4.2 skyrių).

Patirtis pacientams, kuriems reikia atlikti inkstų dializę, yra nedidelė. Alogliptino vartojimas pacientams, kuriems atliekama peritoninė dializė, netirtas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Alogliptino poveikis pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (daugiau nei 9 pagal Child-Pugh skalę), nebuvo tirtas, todėl šio vaistinio preparato tokiems pacientams vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Širdies veiklos nepakankamumas

Alogliptino vartojimo klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo III ir IV funkcinų klasių (pagal Niujorko širdies asociacijos, angl. *New York Heart Association* – NYHA, klasifikaciją) staziniu širdies nepakankamumu sergantys pacientai, patirties yra nedaug ir tokiems pacientams šio vaisto reikėtų skirti atsargiai.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Pateikus vaistinį preparatą į rinką, gauta spontaninių pranešimų apie alogliptiną vartojančių pacientų padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksines reakcijas, angioneurozinę edemą ir eksfoliacines odos būkles, tokias kaip *Stevens-Johnson* sindromas ir daugiaformė eritema, stebėtas pavartojus DPP-4 inhibitorius. Atliekant klinikinius alogliptino tyrimus, anafilaksinių reakcijų atvejai buvo reti.

Ūminis pankreatitas

DPP-4 inhibitorių vartojimas buvo susijęs su ūminio pankreatito išsivystymo rizika. 13-os tyrimų duomenų bendroji analizė parodė bendrą pankreatito atvejų dažnį pacientų, vartojusių 25 mg alogliptino, 12,5 mg alogliptino, aktyvios kontrolės arba placebo grupėse, kuris atitinkamai buvo 2, 1, 1 arba 0 atvejų 1 000 pacientų per metus. Atliekant pasekmių širdžiai ir kraujagyslėms tyrimą pranešimų apie pankreatitą, pasireiškusių alogliptinu gydytiems ir placebo vartojusiems pacientams, dažnis buvo atitinkamai 3 arba 2 atvejai 1 000 pacientų per metus. Pateikus vaistinį preparatą į rinką, gauta spontaninių pranešimų apie nepageidaujamą reakciją – ūminį pankreatitą. Pacientai turi būti informuoti, kad nuolatinis ir stiprus pilvo skausmas, kuris gali plisti į nugarą, yra būdingas ūminio pankreatito simptomas. Jei yra įtariamas pankreatitas, Vipidia vartojimas turi būti nutrauktas; jei ūminis pankreatitas yra patvirtinamas, gydymo Vipidia atnaujinti negalima. Gydant pacientus, kurie anksčiau sirgo pankreatitu, reikia būti atsargiems.

Poveikis kepenims

Pateikus vaistinį preparatą į rinką, gauta pranešimų apie kepenų funkcijos sutrikimus, įskaitant kepenų nepakankamumą. Priežastinis ryšys nebuvo nustatytas. Pacientus reikia atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia galimi kepenų veiklos sutrikimai. Jei pasireiškia simptomai, leidžiantys įtarti kepenų pažeidimą, būtina nedelsiant atlikti tokių pacientų kepenų funkcijos tyrimą. Aptikus sutrikimą, tačiau nenustačius alternatyvios jo priežasties, reikia apsvarstyti gydymo alogliptinu nutraukimą.

Buliozinis (pūslinis) pemfigoidas

Po pateikimo į rinką, gauta pranešimų apie buliozinį (pūslinį) pemfigoidą, pasireiškusių DPP-4 inhibitorių, įskaitant alogliptiną, vartojantiems pacientams. Jeigu įtariamas buliozinis (pūslinis) pemfigoidas, alogliptino vartojimą reikia nutraukti.

Vipidia yra natrio

Šio vaisto tabletėje vienetu yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis alogliptinui

Alogliptinas pirmiausiai yra išskiriamas nepakitęs su šlapimu, o citochromo (CYP) P450 fermentinė sistema jo metabolizmui nereikšminga (žr. 5.2 skyrių). Taigi sąveika su CYP inhibitoriais nėra tikėtina ir nebuvo stebėta.

Klinikinių sąveikos tyrimų duomenys taip pat rodo, kad nėra kliniškai svarbių gemfibrozilio (CYP2C8/9 inhibitoriaus), flukonazolo (CYP2C9 inhibitoriaus), ketokonazolo (CYP3A4 inhibitoriaus), ciklosporino (P glikoproteino inhibitoriaus), voglibozės (alfa gliukozidazės inhibitoriaus), digoksino, metformino, cimetidino, pioglitazono ar atorvastatino poveikių alogliptino farmakokinetikai.

Alogliptino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

In vitro tyrimai rodo, kad alogliptinas neslopina ir neskatina CYP 450 izoformų esant koncentracijai, susidariusiai vartojant rekomenduojamą 25 mg alogliptino dozę (žr. 5.2 skyrių). Taigi sąveika su CYP 450 izoformų substratais nėra tikėtina ir nebuvo stebėta. *In vitro* tyrimai parodė, kad alogliptinas nėra su veikliosios medžiagos dispozicija inkstuose susijusių pagrindinių nešiklių – organinių anijonų nešiklio 1, organinių anijonų nešiklio 3 arba organinių katijonų nešiklio 2 (OCT2) – nei substratas, nei inhibitorius. Be to, klinikinių tyrimų duomenys nerodo sąveikos su P glikoproteino inhibitoriais arba substratais.

Klinikinių tyrimų metu alogliptinas nedarė kliniškai reikšmingo poveikio kofeino, (R)-varfarino, pioglitazono, gliburido, tolbutamino, (S)-varfarino, dekstrometorfano, atorvastatino, midazolamo, geriamųjų kontraceptikų (noretindrono ir etinilestradiolio), digoksino, feksofenadino, metformino arba cimetidino farmakokinetikai, o tai rodo, kad *in vivo* jo polinkis sąveikauti su CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, P glikoproteino ir OCT2 substratais yra mažas.

Sveikiems asmenims skiriant alogliptiną kartu su varfarinu, alogliptinas neturėjo įtakos nei protrombino laikui, nei tarptautiniam normalizuotam santykiui (angl. International Normalised Ratio, INR).

Derinys su kitais vaistiniais preparatais, skirtais cukriniam diabetui gydyti

Tyrimai su metforminu, pioglitazonu (tiazolidinedionu), vogliboze (alfa gliukozidazės inhibitoriumi) ir gliburidu (sulfanilšlapalu) kliniškai svarbių farmakokinetinių sąveikų neparodė.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie alogliptino vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu alogliptino geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar alogliptinas išsiskiria į motinos pieną. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad alogliptinas išsiskiria į motinos pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomam kūdikiui negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo alogliptinu naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti gydymą alogliptinu.

Vaisingumas

Alogliptino poveikis žmonių vaisingumui netirtas. Su gyvūnais atlikti tyrimai nepageidaujamo poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vipidia gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau pacientai turi būti įspėti apie hipoglikemijos riziką, ypač jei vartoja šį vaistą kartu su sulfanilšlapalo dariniais, insulinu arba kaip kombinuotojo gydymo dalį kartu su tiazolidinedionu ir metforminu.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Pateikta informacija pagrįsta iš viso 9 405 pacientais, sergančiais II tipo cukriniu diabetu, įskaitant 3 750 pacientų, gydytų 25 mg alogliptino, ir 2 476 pacientus, gydytus 12,5 mg alogliptino, kurie dalyvavo viename 2-os fazės arba 12-oje 3-ios fazės dvigubai akluose, placebo arba aktyviai kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, duomenimis. Be to, buvo atliktas pasekmių širdžiai ir kraujagyslėms tyrimas, kuriame dalyvavo 5 380 II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, kuriems neseniai pasireiškė ūminis koronarinis sindromas; jį atliekant 2 701 pacientas buvo atsitiktinės atrankos būdu priskirtas vartoti alogliptino, 2 679 – placebo. Šių tyrimų metu vertintas alogliptino poveikis glikemijos kontrolei ir jo saugumas vartojant kaip monoterapiją, kaip pradinį gydymą derinant su metforminu arba tiazolidinedionu ir kaip papildomą gydymą vartojant kartu su metforminu arba sulfanilšlapalu, arba tiazolidinedionu (su metforminu arba be jo, arba su sulfanilšlapalu arba be jo), arba insulinu (su metforminu arba be jo).

13-os tyrimų duomenų bendrosios analizės metu gautas bendras nepageidajamų reiškinių dažnis, sunkių nepageidajamų reiškinių dažnis ir nepageidajamų reiškinių, dėl kurių buvo nutrauktas gydymas, dažnis buvo panašūs pacientams, vartojusiems 25 mg alogliptino, 12,5 mg alogliptino, aktyvios kontrolės preparatus arba placebo.

Dažniausia nepageidaujama reakcija, pasireiškusią pacientams, gydytiems 25 mg alogliptino, buvo galvos skausmas.

Alogliptino saugumas senyviems (≥ 65 metų amžiaus) ir kitiems (< 65 metų amžiaus) pacientams buvo vienodas.

Nepageidajamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidajamos reakcijos pateikiamos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Jų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Pagrindinių III fazės kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu, kuriuose 5 659 pacientai vartojo alogliptiną kaip monoterapiją ir kaip papildomą gydymą, stebėtos nepageidajamos reakcijos yra išvardytos žemiau (1 lentelė).

1 lentelė: nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemos klasė Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamų reakcijų dažnis
Infekcijos ir infestacijos viršutinių kvėpavimo takų infekcija nazofaringitas	dažni dažni
Imuninės sistemos sutrikimai padidėjęs jautrumas	dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai hipoglikemija	dažni
Nervų sistemos sutrikimai galvos skausmas	dažni
Virškinimo trakto sutrikimai pilvo skausmas gastroezofaginio reflukso liga viduriavimas ūminis pankreatitas	dažni dažni dažni dažnis nežinomas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai kepenų funkcijos sutrikimai, įskaitant kepenų nepakankamumą	dažnis nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai niežulys išbėrimas eksfoliacinės odos būklės, įskaitant <i>Stevens-Johnson</i> sindromą daugiaformė eritema angioneurozinė edema dilgėlinė buliozins (pūslinis) pemfigoidas	dažni dažni dažnis nežinomas dažnis nežinomas dažnis nežinomas dažnis nežinomas dažnis nežinomas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai intersticinis nefritas	dažnis nežinomas

Vaikų populiacija

Klinikinio alogliptino tyrimo, kuriame dalyvavo 10–17 metų pacientai vaikai, sergantys II tipo cukriniu diabetu, metu nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į pastebėtas suaugusiesiems.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Didžiausia klinikinių tyrimų metu vartota alogliptino vienkartinė dozė buvo 800 mg sveikiems tiriamiesiems ir 400 mg vieną kartą per parą 14 dienų II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams (atitinkamai 32 ir 16 kartų didesnės dozės nei rekomenduojama 25 mg alogliptino paros dozė).

Gydymas

Perdozavus reikia taikyti atitinkamas palaikomąsias priemones atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę.

Hemodialize galima pašalinti nedidelį alogliptino kiekį (vienos 3 valandų trukmės hemodializės metu buvo pašalinta apie 7 % medžiagos). Taigi perdozavus hemodializė nėra kliniškai labai naudinga. Nežinoma, ar alogliptiną galima pašalinti pilvaplėvės dialize.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai cukriniam diabetui gydyti; dipeptidilpeptidazės 4 (DPP-4) inhibitoriai.

ATC kodas – A10BH04.

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Alogliptinas yra stiprus bei labai selektyvus DPP-4 inhibitorius ir yra 10 000 kartų selektyvesnis DPP-4 nei kiti susiję fermentai, įskaitant DPP-8 ir DPP-9. DPP-4 yra pagrindinis fermentas, dalyvaujantis sparčiai skaidant hormonus inkretinus – į gliukagoną panašų peptidą 1 (angl. *glucagon-like peptide-1*, *GLP-1*) ir GIP (nuo gliukozės priklausomą insulinotropinį polipeptidą), kuriuos išskiria žarnynas ir kurių kiekis didėja dėl atsako į maistą. GLP-1 ir GIP padidina insulino biosintezę ir išskyrimą iš kasos beta ląstelių, o GLP-1 taip pat slopina gliukagono sekreciją ir gliukozės gamybą kepenyse. Taip alogliptinas pagerina glikemijos kontrolę per nuo gliukozės priklausomą veikimo mechanizmą, nes esant aukštai gliukozės koncentracijai insulino išskyrimas didinamas, o gliukagono kiekis mažinamas.

Klinikinis veiksmingumas

Alogliptinas buvo tirtas vartojant jį kaip monoterapiją, kaip pradinį gydymą derinant su metforminu arba tiazolidinedionu ir kaip papildomą gydymą vartojant kartu su metforminu arba sulfanilslapalu, arba tiazolidinedionu (su metforminu arba be jo, arba su sulfanilslapalu arba be jo), arba insulinu (su metforminu arba be jo).

Paskyrus 25 mg alogliptino II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, DPP-4 inhibicijos pikas gautas per 1–2 valandas ir viršijo 93 % tiek po vienkartinės 25 mg dozės, tiek po 14 dienų vieną kartą per parą vartotos dozės. Po 14 dienų vieną kartą per parą dozės vartojimo, DPP-4 inhibicija išliko daugiau kaip 81 % 24 valandas. Kai gliukozės koncentracijos praėjus 4 valandoms po valgio vidurkis buvo apskaičiuotas pavalgius pusryčius, priešpiečius ir pietus, 14 dienų gydymas 25 mg alogliptino nulėmė -35,2 mg/dl vidutinį placebo koreguotą sumažėjimą nuo pradinio lygio.

Tiek vienas 25 mg alogliptinas, tiek jo ir 30 mg pioglitazono derinys ženkliai sumažino gliukozės bei gliukagono koncentracijas po valgio ir ženkliai padidino aktyvaus į gliukagoną panašaus peptido 1 (angl. *glucagon-like peptide-1*, *GLP-1*) kiekį po valgio 16-ąją savaitę, palyginti su placebo ($p < 0,05$). Be to, vienas 25 mg alogliptinas, taip pat jo ir 30 mg pioglitazono derinys 16-ąją savaitę statistiškai patikimai ($p < 0,001$) sumažino bendrą trigliceridų kiekį, išmatavus $AUC_{(0-8)}$ padidėjimą po valgio nuo pradinio lygio, palyginti su placebo.

Iš viso 14 779 pacientai, sergantys II tipo cukriniu diabetu, įskaitant 6 448 pacientus, gydytus 25 mg alogliptino, ir 2 476 pacientus, gydytus 12,5 mg alogliptino, dalyvavo viename 2-os fazės arba 13-oje trečios fazės (įskaitant pasekmių širdžiai ir kraujagyslėms tyrimą) dvigubai akluose, placebo arba aktyviai kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, atliktuose siekiant įvertinti alogliptino poveikį glikemijos kontrolei ir jo saugumą. Šiuose tyrimuose dalyvavo 2 257 alogliptinu gydyti pacientai, sulaukę ≥ 65 metų amžiaus, ir 386 alogliptinu gydyti pacientai, sulaukę ≥ 75 metų amžiaus. Alogliptinu buvo gydyti tyrimuose dalyvavę 5 744 pacientai, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, 1 290 pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, ir 82 pacientai, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas/ galutinės stadijos inkstų liga.

Apskritai, gydymas vartojant rekomenduojamą 25 mg alogliptino paros dozę pagerino glikemijos kontrolę taikant kaip monoterapiją, kaip pradinį gydymą arba kaip papildomą gydymą. Tokia išvada buvo padaryta nustačius kliniškai svarbų ir statistiškai reikšmingą glikozilinto hemoglobino (HbA1c)

kiekio ir gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius sumažėjimą, palyginti su kontroline grupe nuo pradinio lygio iki tyrimo pabaigos. HbA1c kiekio sumažėjimas skirtinguose pogrupiuose buvo panašus, atsižvelgiant į inkstų funkcijos sutrikimą, amžių, lytį ir kūno masės indeksą, o skirtumai tarp rasių (pvz., baltosios ir nebaltaosios) buvo maži. Vartojant 25 mg alogliptino dozę, kliniškai svarbus HbA1c kiekio sumažėjimas, palyginti su kontroline grupe, taip pat buvo stebėtas nepaisant foninio gydymo pradinio lygio. Didesnis pradinis HbA1c lygis buvo susijęs su didesniu HbA1c sumažėjimu. Apskritai, alogliptino poveikis kūno masei ir lipidams buvo neutralus.

Alogliptino vartojimas kaip monoterapija

Gydymas 25 mg alogliptino doze kartą per parą statistiškai žymiai labiau pagerino HbA1c ir gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius nuo pradinio lygio 26-ąją savaitę, palyginti su placebo kontrole (2 lentelė).

Alogliptino vartojimas kaip papildomas gydymas vartojant metforminą

25 mg alogliptino skyrimas kartą per parą kaip papildomas gydymas vartojant metformino hidrochloridą (vidutinė dozė = 1 847 mg) statistiškai žymiai labiau pagerino HbA1c ir gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius nuo pradinio lygio 26-ąją savaitę, palyginti su papildomai skirtu placebo (2 lentelė). Ženkliai daugiau pacientų, kurie vartojo 25 mg alogliptino (44,4 %), 26-ąją savaitę pasiekė tikslinį $\leq 7,0$ % HbA1c lygį, palyginti su vartojusiais placebo (18,3 %) ($p < 0,001$).

Gydymo metformino hidrochloridu (vidutinė 1 835 mg dozė) papildymas 25 mg alogliptino, skiriamo kartą per parą, sukėlė HbA1c pagerėjimą nuo pradinio lygio 52 –ąją savaitę ir 104 –ąją savaitę. 52 –ąją savaitę HbA1c sumažėjimas dėl 25 mg alogliptino, vartojamo kartu su metforminu (-0,76 %, 3 lentelė) buvo panašus į gautą gydant glipizidu (vidutinė 5,2 mg dozė), vartojamu kartu su metformino hidrochloridu (vidutinė 1 824 mg dozė, -0,73 %). 104 –ąją savaitę HbA1c sumažėjimas dėl 25 mg alogliptino, vartojamo kartu su metforminu (-0,72 %, 3 lentelė) buvo didesnis, nei dėl glipizido, vartojamo kartu su metforminu (-0,59 %). Be to, gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius vidutinis pokytis nuo pradinio lygio 52-ąją savaitę, vartojant 25 mg alogliptino kartu su metforminu, buvo reikšmingai didesnis nei pacientų, vartojusių glipizido ir metformino ($p < 0,001$). 104-ąją savaitę vidutinis gliukozės kiekio plazmoje nevalgius pokytis nuo pradinio lygio 25 mg alogliptino, vartojamo kartu su metforminu, grupėje buvo -3,2 mg/dl, palyginus su 5,4 mg/dl glipizido, vartojamo kartu su metforminu. Tikslinį HbA1c lygį $\leq 7,0$ % pasiekė daugiau pacientų, vartojusių 25 mg alogliptino kartu su metforminu (48,5 %), palyginus su vartojusiais glipizido kartu su metforminu (42,8 %) ($p=0,004$).

Alogliptino vartojimas kaip papildomas gydymas vartojant sulfanilslapalo darinius

25 mg alogliptino skyrimas kartą per parą kaip papildomas gydymas gydant gliburidu (vidutinė dozė = 12,2 mg) statistiškai žymiai labiau pagerino HbA1c koncentraciją nuo pradinio lygio 26-ąją savaitę, palyginti su papildomai skirtu placebo (2 lentelė). Gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius vidutinis pokytis nuo pradinio lygio 26-ąją savaitę, vartojant 25 mg alogliptino, parodė 8,4 mg/dL sumažėjimą, palyginti su 2,2 mg/dl padidėjimu, kai buvo vartojamas placebo. Ženkliai daugiau pacientų, vartojusių 25 mg alogliptino (34,8 %), 26-ąją savaitę pasiekė tikslinį $\leq 7,0$ % HbA1c lygį, palyginti su vartojusiais placebo (18,2 %) ($p = 0,002$).

Alogliptino vartojimas kaip papildomas gydymas vartojant tiazolidinedioną

25 mg alogliptino skyrimas kartą per parą kaip papildomas gydymas vartojant pioglitazoną (vidutinė dozė = 35,0 mg, su metforminu ar be jo arba su sulfanilslapalo dariniu ar be jo) statistiškai žymiai labiau pagerino HbA1c ir gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius nuo pradinio lygio 26-ąją savaitę, palyginti su papildomai skirtu placebo (2 lentelė). Vartojant 25 mg alogliptino dozę, kliniškai svarbus HbA1c kiekio sumažėjimas, palyginti su placebo, taip pat buvo stebėtas nepaisant to, ar pacientai kartu vartojo metforminą arba sulfanilslapalo darinius, ar nevartojo. Ženkliai daugiau pacientų, vartojusių 25 mg alogliptino (49,2 %), 26-ąją savaitę pasiekė tikslinį $\leq 7,0$ % HbA1c lygį, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo (34,0 %) ($p=0,004$).

Alogliptino vartojimas kaip papildomas gydymas vartojant tiazolidinedioną su metforminu

25 mg alogliptino skyrimas kartą per parą kaip papildomas gydymas vartojant 30 mg pioglitazono kartu su metformino hidrochloridu (vidutinė dozė = 1 867,9 mg) pagerino HbA1c lygį nuo pradinio

lygio 52-ąją savaitę, o šis pagerėjimas buvo ne mažesnis ir statistiškai didesnis nei gautas gydant 45 mg pioglitazono ir metformino hidrochlorido deriniu (vidutinė dozė = 1 847,6 mg, 3 lentelė). Vartojant 25 mg alogliptino kartu su 30 mg pioglitazono ir metformino deriniu, visų 52 savaitių gydymo laikotarpiu buvo stebėtas ženklus HbA1c sumažėjimas, palyginti su pacientais, vartojusiais 45 mg pioglitazono ir metformino derinį ($p < 0,001$ visu laikotarpiu). Be to, gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius vidutinis pokytis nuo pradinio lygio 52-ąją savaitę, vartojant 25 mg alogliptino su 30 mg pioglitazono ir metformino deriniu, buvo ženkliai didesnis nei pacientų, vartojusių 45 mg pioglitazono ir metformino derinį ($p < 0,001$). Ženkliai daugiau pacientų, vartojusių 25 mg alogliptino su 30 mg pioglitazono ir metformino deriniu (33,2 %), 52-ąją savaitę pasiekė tikslinį $\leq 7,0$ % HbA1c lygį, palyginti su pacientais, vartojusiais 45 mg pioglitazono su metformino derinį (21,3 %) ($p < 0,001$).

Alogliptino vartojimas kaip papildomas gydymas vartojant insuliną (su metforminu ar be jo)

25 mg alogliptino skyrimas kartą per parą kaip papildomas gydymas vartojant insuliną (vidutinė dozė = 56,5 TV, su metforminu ar be jo) statistiškai žymiai labiau pagerino HbA1c ir gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius nuo pradinio lygio 26-ąją savaitę, palyginti su papildomai skirtu placebo (2 lentelė). Vartojant 25 mg alogliptino dozę, kliniškai svarbus HbA1c kiekio sumažėjimas, palyginti su placebo, taip pat buvo stebėtas nepaisant to, ar pacientai kartu vartojo metforminą, ar nevartojo. Ženkliai daugiau pacientų, vartojusių 25 mg alogliptino (7,8 %), 26-ąją savaitę pasiekė tikslinį $\leq 7,0$ % HbA1c lygį, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo (0,8 %).

2 lentelė. HbA1c pokytis (proc.) 26-ąją savaitę nuo pradinio lygio, vartojant 25 mg alogliptino, placebo kontroliuojamo tyrimo duomenimis (FAS, LOCF)			
Tyrimas	Vidutinis pradinis HbA1c lygis (%) (SD)	Vidutinis HbA1c pokytis nuo pradinio lygio (%)[†] (SE)	Placebu koreguotas HbA1c pokytis nuo pradinio lygio (%)[†] (dvipusis 95 % PI)
<i>Monoterapijos placebo kontroliuojamas tyrimas</i>			
25 mg alogliptino kartą per parą (n=128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80, -0,35)
<i>Papildomo gydymo placebo kontroliuojami tyrimai</i>			
25 mg alogliptino kartą per parą su metforminu (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
25 mg alogliptino kartą per parą su sulfanilšlapalo dariniais (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
25 mg alogliptino kartą per parą su tiazolidinedionu ± metforminu arba sulfanilšlapalo dariniais (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
25 mg alogliptino kartą per parą su insulinu ± metforminu (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = visas analizės rinkinys (angl. <i>Full Analysis Set</i>) LOCF = paskutinio stebėto atvejo duomenų perkėlimas į priekį (angl. <i>Last Observation Carried Forward</i>) [†] Mažiausių kvadratų vidurkiai koreguoti pagal ankstesnio gydymo gliukozės kiekį kraujyje mažinančiais vaistais būseną ir pradinio lygio vertes * $p < 0,001$, palyginti su placebo arba placebo+kombinuotuoju gydymu			

3 lentelė. HbA1c pokytis (proc.) nuo pradinio lygio, vartojant 25 mg alogliptino, aktyviai kontroliuojamo tyrimo duomenimis (PPS, LOCF)			
Tyrimas	Vidutinis pradinis HbA1c lygis (%) (SD)	Vidutinis HbA1c pokytis nuo pradinio lygio (%)[†] (SE)	Gydymu koreguotas HbA1c pokytis nuo pradinio lygio (%)[†] (vienpusis PI)
<i>Papildomo gydymo tyrimai</i>			
25 mg alogliptino kartą per parą su metforminu, palyginti su sulfanilšlapalo dariniais + metforminu			
Pokytis 52-ąją savaitę (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-begalybė, 0,059)
Pokytis 104-ąją savaitę (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-begalybė, -0,006)
25 mg alogliptino kartą per parą su tiazolidinedionu + metforminu, palyginti su titruotu tiazolidinedionu + metforminu			
Pokytis 26-ąją savaitę (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-begalybė, -0,35)
Pokytis 52-ąją savaitę (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-begalybė, -0,28)
PPS = protokolą atitinkančių duomenų rinkinys (angl. <i>Per Protocol Set</i>) LOCF = paskutinio stebėto atvejo duomenų perkėlimas į priekį (angl. <i>Last Observation Carried Forward</i>) * Ne mažesnis efektyvumas ir didesnis efektyvumas patvirtinti statistiškai [†] Mažiausių kvadratų vidurkiai koreguoti pagal ankstesnio gydymo gliukozės kiekį kraujyje mažinančiais vaistais būseną ir pradinio lygio vertes			

Pacientai su inkstų funkcijos sutrikimu

Alogliptino rekomenduojamų dozių veiksmingumas ir saugumas buvo atskirai tiriamas II tipo cukriniu diabetu ir sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu / galutinės stadijos inkstų liga sergančių pacientų pogrupyje atliekant placebo kontroliuojamą tyrimą (6 mėnesių trukmės tyrime 59 pacientai vartojo alogliptiną, o 56 pacientai – placebo) ir nustatyta, kad jis atitinka pacientų, kurių inkstų funkcija nesutrikusi, duomenis.

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Penkių 26-osios savaitės placebo kontroliuojamų tyrimų bendrosios analizės duomenimis, alogliptino veiksmingumas ≥ 65 metų amžiaus pacientams, sergantiems II tipo cukriniu diabetu, buvo toks kaip ir < 65 metų amžiaus pacientams.

Be to, 25 mg alogliptino vieną kartą per parą vartojimas pagerino HbA1c koncentraciją 52-ąją savaitę nuo pradinio lygio, o šis poveikis buvo panašus kaip ir vartojant glipizidą (vidutinė dozė = 5,4 mg). Svarbu, kad nors alogliptinas ir glipizidas sukelia panašius HbA1c ir gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius pokyčius nuo pradinio lygio, hipoglikemijos epizodai buvo ženkliai retesni tarp pacientų, vartojusių 25 mg alogliptino (5,4 %), palyginti su glipizidą vartojusiais pacientais (26,0 %).

Klinikinis saugumas

Širdies ir kraujagyslių saugumas

13-os tyrimų jungtinės analizės duomenimis, bendras pacientų, gydytų 25 mg alogliptino, aktyviai kontroliuotų ar vartojusių placebo, mirties dėl širdies ir kraujagyslių sutrikimų, nemirtinų miokardo infarktų ir nemirtinų smegenų insultų dažnis buvo panašus.

Be to, buvo atliktas perspektyvinis atsitiktinių imčių pasekmių širdžiai ir kraujagyslėms saugumo tyrimas, kuriame dalyvavusiems 5 380 pacientams buvo didelė širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizika. Tyrimu siekta nustatyti alogliptino poveikį, palyginti su placebo (šiais vaistiniais preparatais papildant standartinį gydymą) pagrindiniams nepageidaujamiems širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniams (MACE), įskaitant laiką iki bet kurio sudėtinės vertinamosios dalies komponento (mirties dėl širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių, nemirtino miokardo infarkto ir nemirtino insulto) pirmojo pasireišimo pacientams, kuriems neseniai (nuo 15 iki 90 parų) yra buvęs ūminis koronarinis reiškinys. Tyrimo pradžioje pacientų vidutinis amžius buvo 61 metai, vidutinė sirgimo diabetu trukmė – 9,2 metų ir HbA1c vidurkis – 8,0 %.

Tyrimo duomenys parodė, kad vartojant alogliptiną MACE rizika nebuvo didesnė, nei vartojant placebo [santykinė rizika: 0,96; vienpusis 99 % patikimumo intervalas: 0-1,16]. Alogliptinu gydytųjų grupėje 11,3 % pacientų pasireiškė MACE, palyginti su 11,8 % placebo vartojusių grupės pacientų.

4 lentelė. MACE, apie kurias pranešta atliekant pasekmių širdžiai ir kraujagyslėms tyrimą		
	Pacientų skaičius (%)	
	Alogliptinas 25 mg	Placebas
	N=2 701	N=2 679
Pagrindinė sudėtinė vertinamoji baigtis [pirmasis mirtis dėl širdies ir kraujagyslių sutrikimų, nemirtino miokardo infarkto ir nemirtino smegenų insulto atvejis]	305 (11,3)	316 (11,8)
Mirtis dėl širdies ir kraujagyslių sutrikimo*	89 (3,3)	111 (4,1)
Nemirtinas miokardo infarktas	187 (6,9)	173 (6,5)
Nemirtinas smegenų insultas	29 (1,1)	32 (1,2)
*Iš viso buvo 153 pacientai alogliptinu gydytųjų grupėje (5,7 %) ir 173 pacientai placebo vartojusiųjų grupėje (6,5 %), kurie mirė (dėl bet kokios priežasties).		

703 pacientai patyrė antrinės MACE sudėtinės vertinamosios baigties atvejį (pirmąją mirties dėl širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių, nemirtino miokardo infarkto, nemirtino insulto ir skubios revaskuliarizacijos dėl nestabilios krūtinės anginos atvejį). Alogliptino grupėje 12,7 % pacientų (344 tiriamieji) patyrė antrinės MACE sudėtinės vertinamosios baigties atvejį, palyginus su 13,4 % pacientų (359 tiriamaisiais) placebo grupėje [santykinė rizika = 0,95; vienpusis 99 % patikimumo intervalas: 0-1,14].

Hipoglikemija

12-os tyrimų duomenų bendroji analizė parodė, kad bendras bet kokių hipoglikemijos epizodų dažnis buvo mažesnis tarp pacientų, vartojusių 25 mg alogliptino, palyginti su pacientais, vartojusiais 12,5 mg alogliptino, aktyvios kontrolės preparatą arba placebo (atitinkamai 3,6 %, 4,6 %, 12,9 % ir 6,2 %). Pagal intensyvumą didžioji dalis šių epizodų buvo nuo lengvų iki vidutinio sunkumo. Bendras sunkios hipoglikemijos epizodų dažnis atitiko 25 mg arba 12,5 mg alogliptino vartojusių pacientų, ir buvo mažesnis nei pacientų, vartojusių aktyvios kontrolės preparatą arba placebo (atitinkamai 0,1 %, 0,1 %, 0,4 % ir 0,4 %). Prospektyviniame atsitiktinių imčių kontroliuojamame širdies ir kraujagyslių sistemos išeičių tyrime tyrėjo užprotokuluotų hipoglikemijos atvejų kiekis pacientams, kuriems

įprastinis gydymas buvo papildytas placebo arba alogliptinu, buvo panašus (atitinkamai 6,5 % ir 6,7 %).

Klinikinių alogliptino monoterapijos tyrimų metu stebėtas hipoglikemijos dažnis buvo panašus kaip ir vartojant placebo, bet mažesnis nei stebėtas atliekant kitą tyrimą, kurio metu buvo skirtas kaip papildomas gydymas jau gydant sulfanilslapalo dariniais.

Didesnis hipoglikemijos dažnis stebėtas, kai alogliptinas buvo vartojamas gydant trijų preparatų deriniu kartu su tiazolidinedionu ir metforminu, taip pat vartojamas kartu su insulinu, tačiau tai pastebėta ir gydant kitais DPP-4 inhibitoriais.

Manoma, kad pacientai (≥ 65 metų amžiaus), sergantys II tipo cukriniu diabetu, turi didesnę polinkį hipoglikemijai išsivystyti nei < 65 metų amžiaus pacientai. 12-os tyrimų duomenų bendroji analizė parodė, kad bendras bet kokių hipoglikemijos epizodų dažnis buvo panašus tarp 25 mg alogliptino vartojusių ≥ 65 metų amžiaus pacientų (3,8 %) ir < 65 metų amžiaus pacientų (3,6 %).

Vaikų populiacija

Dvigubai koduotas, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas, daugianacionalinis (6 šalyse, 37 vietose) tyrimas buvo atliktas su pacientais vaikais (10–17 metų), sergančiais II tipo cukriniu diabetu, kuriems glikemijos kontrolė buvo nepakankama, nepaisant gydymo dieta ir (arba) fiziniais pratimais, su foniniu gydymu metforminu ir (arba) insulinu arba be jo. Iš viso 151 pacientas (iš jų 27 be foninio gydymo, 124 pacientai buvo gydomi metforminu ir (arba) insulinu) buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 1:1 ir buvo gydomi 25 mg alogliptino ($n = 75$) arba placebo ($n = 76$) vieną kartą per parą. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp gydymo 25 mg alogliptino ir placebo nepastebėta pagal pagrindinę veiksmingumo vertinamąją baigtį – HbA1c pokytį nuo pradinio lygio iki 26 savaitės tarp tiriamųjų, įtrauktų į pilnos analizės grupę (angl. *Full Analysis Set*, FAS) arba protokolo reikalavimus atitinkančią grupę (angl. *Per Protocol Set*, PPS), FAS jautrumo analizę arba bet kuriuose pogrupiuose, įskaitant pacientus, kuriems nebuvo taikomas foninis gydymas nuo cukrinio diabeto, ir pacientus, kurie buvo gydomi metforminu ir (arba) insulinu. FAS ir PPS tiriamiesiems buvo pastebėti panašūs antrinių vertinamųjų baigčių – HbA1c pokyčio nuo pradinio lygio 12, 18, 39 ir 52 savaitę rodikliai. Šio tyrimo rezultatai pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė. HbA1c pokytis nuo pradinio lygio 26 savaitę pacientams vaikams (10–17 metų), sergantiems II tipo cukriniu diabetu, kurie vartojo 25 mg alogliptino arba placebo vieną kartą per parą		
Gydymo grupė	HbA1c (%)*	HbA1c (%) skirtumas tarp alogliptino ir placebo*
25 mg alogliptino	0,091 $\pm$ 0,288 ($n = 54$)	0,102 [-0,627; 0,831]
Placebas	-0,011 $\pm$ 0,281 ($n = 56$)	
* Mažiausiųjų kvadratų vidurkis $\pm$ S.P. [] rodo dvipusį 95 % patikimumo intervalą S.P. = standartinė paklaida		

5.2 Farmakokinetinės savybės

Sveikų asmenų ir pacientų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, alogliptino farmakokinetika yra panaši.

Absorbcija

Absoliutus biologinis alogliptino prieinamumas yra maždaug 100 proc.

Skyrimas su riebiu maistu nepakeitė bendros ir pikinės alogliptino ekspozicijos. Todėl Vipidia galima vartoti valgant arba kitu metu.

Sveikų tiriamųjų, išgėrusių vieną iki 800 mg dozę, organizme alogliptinas buvo greitai absorbuotas, o didžiausia koncentracija plazmoje stebėta praėjus 1–2 val. (T_{maks} , mediana).

Po kelių dozių suvartojimo nei sveikų asmenų, nei pacientų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, organizme nestebėtas joks kliniškai svarbus kaupimasis.

Bendra ir pikinė alogliptino ekspozicija padidėjo proporcingai vienkartinei nuo 6,25 mg iki 100 mg alogliptino dozei (atitinka terapinės dozės intervalą). Atskirų pacientų organizmuose alogliptino ploto po kreive (angl. Area Under the Curve, AUC) variacijos koeficientas buvo mažas (17 proc.).

Pasiskirstymas

Po vienos 12,5 mg alogliptino injekcijos į veną, jo pasiskirstymo tūris sveikų asmenų organizmuose galutinės fazės metu buvo 417 l, o tai rodo, kad veiklioji medžiaga gerai pasiskirsto audiniuose.

20–30 % alogliptino yra susijungę su plazmos baltymais.

Biotransformacija

Alogliptinas mažai metabolizuojamas, 60–70 % dozės išskiriama kaip nepakitusi veiklioji medžiaga su šlapimu.

Asmenų, išgėrusių [^{14}C] alogliptino dozę, organizme buvo rasti du nežymūs metabolitai – N-demetilintas alogliptinas M-I (< 1 % pirminio junginio) ir N-acetilintas alogliptinas M-II (< 6 % pirminio junginio). M-I yra aktyvus metabolitas ir labai selektyvus DPP-4 inhibitorius, panašiai kaip alogliptinas; M-II nepasižymi jokių inhibuojamųjų poveikiu DPP-4 arba kitiems su DPP susijusiems fermentams. *In vitro* tyrimai rodo, kad CYP2D6 ir CYP3A4 prisideda prie alogliptino riboto metabolizmo.

In vitro tyrimai rodo, kad alogliptinas neskatina CYP1A2, CYP2B6 bei CYP2C9 ir neslopina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 arba CYP3A4 esant koncentracijoms, pasiektoms vartojant rekomenduojamą 25 mg alogliptino dozę. *In vitro* tyrimai rodo, kad alogliptinas yra lengvo poveikio CYP3A4 induktorius, tačiau *in vivo* tyrimai rodo, kad alogliptinas neindukuoja CYP3A4.

In vitro tyrimai rodo, kad alogliptinas nėra šių nešiklių inkstuose inhibitorius: OAT1, OAT3 ir OCT2.

Alogliptinas daugiausia egzistuoja kaip (R)–enantiomeras (> 99 proc.) ir *in vivo* mažai arba visai nevirsta (S)–enantiomeru. Vartojant terapines dozes (S)–enantiomeras neaptinkamas.

Eliminacija

Alogliptinas pašalinamas per apytiksliai 21 valandos vidutinį galinį pusinį eliminacijos laiką ($T_{1/2}$).

Iš asmenų, išgėrusių [^{14}C] alogliptino dozę, organizmo 76 % bendrojo radioaktyvumo pašalinama su šlapimu ir 13 % – su išmatomis.

Vidutinis alogliptino inkstų klirensas (170 ml/min) buvo didesnis nei vidutinis apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (apie 120 ml/min), todėl manoma, kad dalis alogliptino per inkstus išskiriama aktyviai.

Priklausomybė nuo laiko

Bendra alogliptino ekspozicija ($AUC_{(0-\infty)}$) po vienkartinės dozės buvo panaši į gautą gydant vienos dozės intervalu ($AUC_{(0-24)}$) po 6 dienų vartojimo vieną kartą per parą. Tai rodo, kad po kelių dozių vartojimo alogliptino kinetika nepriklauso nuo laiko.

Specialios pacientų grupės

Inkstų funkcijos sutrikimas

50 mg alogliptino vienkartinė dozė buvo skirta 4 grupių pacientams, sergantiems įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu (KrKl naudojant Cockcroft-Gault formulę) – lengvu (KrKl nuo ≥ 50 iki ≤ 80 ml/min), vidutinio sunkumo (KrKl nuo ≥ 30 iki ≤ 50 ml/min), sunkiu (KrKl < 30 ml/min) ir galutinės stadijos inkstų liga, kai reikalinga hemodializė.

Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, stebėtas alogliptino ploto po kreive (angl. Area Under the Curve, AUC) padidėjimas, lygus apytiksliai 1,7 karto. Tačiau atsižvelgiant į tai, kad alogliptino AUC verčių pasiskirstymas šiuose pacientuose buvo toks pats kaip ir kontrolės grupės asmenyse, dozės pacientams su lengvu inkstų funkcijos sutrikimu koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas arba kurie serga galutinės stadijos inkstų liga, kai reikalinga hemodializė, stebėtas alogliptino sisteminės ekspozicijos padidėjimas, lygus apytiksliai atitinkamai 2 ir 4 kartams. (Pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, po alogliptino vartojimo buvo nedelsiant atlikta hemodializė. Remiantis vidutine dializato koncentracija, per 3 valandas trukusį hemodializės seansą buvo pašalinta apytiksliai 7 % veikliosios medžiagos.) Taigi, siekiant palaikyti alogliptino sisteminę ekspoziciją, panašią į pacientų su įprasta inkstų funkcija, pacientai su vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu arba sergantys galutinės stadijos inkstų liga, kai reikalinga hemodializė, turi vartoti mažesnes alogliptino dozes (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų su kepenų funkcijos sutrikimu bendra alogliptino ekspozicija buvo apytiksliai 10 % mažesnė, o pikinė ekspozicija – apytiksliai 8 % mažesnė, palyginti su kontrolės grupės sveikais asmenimis. Šių sumažėjimų dydis nebuvo laikomas kliniškai svarbiu. Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (nuo 5 iki 9 pagal Child-Pugh skalę), dozės koreguoti nereikia. Alogliptino poveikis pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (> 9 pagal Child-Pugh skalę, žr. 4.2 skyrių), netirtas.

Amžius, lytis, rasė, kūno masė

Amžius (65–81 metai), lytis, rasė (baltieji, juodaodžiai ir azijiečiai) ir kūno masė neturi jokio kliniškai svarbaus poveikio alogliptino farmakokinetikai. Dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Alogliptino farmakokinetika po geriamųjų alogliptino benzoato dozių vartojimo buvo įvertinta 10–17 metų vaikams, sergantiems II tipo cukriniu diabetu. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, vidutinė ekspozicija vaikams buvo šiek tiek mažesnė, t. y. skyrėsi mažiau nei 25 % nuo suaugusiųjų ekspozicijos AUC_t ir C_{max} , po kartotinių 25 mg per parą dozių vartojimo (žr. 4.2 skyrių). Vaikų kūno svoris svyravo nuo 54,5 iki 195 kg, o suaugusiųjų - nuo 71,7 iki 130 kg.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių įprastų farmakologinio saugumo ir toksiškumo tyrimų duomenys nerodo specifinio pavojaus žmonėms.

Atlikus kartotinių dozių nepastebimo nepageidaujamo poveikio lygmens (NNPL) toksiškumo žiurkėms ir šunims tyrimus, trukusius iki 26 ir iki 39 savaičių, buvo nustatytos ekspozicijos ribos, kurios atitinkamai buvo apytiksliai 147 ir 227 kartus didesnės nei ekspozicija žmogaus organizme, vartojant rekomenduojamą 25 mg alogliptino dozę.

Standartinių genotoksinio poveikio tyrimų rinkinys *in vitro* ir *in vivo* alogliptino genotoksinio poveikio neparodė.

2-jų metų trukmės kancerogeniškumo žiurkėms ir pelėms tyrimų metu alogliptinas kancerogeninio poveikio nesukėlė. Žiurkių patinams duodant mažiausią dozę (27 kartus didesnę nei žmonėms), pasireiškė minimali arba lengva šlapimo pūslės pereinamųjų ląstelių hiperplazija, o nepastebimo poveikio lygmuo (NPL) nebuvo aiškiai nustatytas.

Žiurkėms, kurioms alogliptino sisteminė ekspozicija buvo daug didesnė nei susidaranti žmogaus organizme vartojant rekomenduojamą dozę, alogliptino nepageidaujamų poveikių vaisingumui, reprodukcinei funkcijai ar ankstyvam embriono vystymuisi nestebėta. Nors poveikis vaisingumui nestebėtas, pastebėtas nedidelis, statistinis žiurkių patinų nenormalios spermos atvejų skaičiaus padidėjimas, kai alogliptino ekspozicija buvo daug didesnė nei susidaranti žmogaus organizme vartojant rekomenduojamą dozę.

Žiurkėms alogliptinas perduodamas per placentą.

Alogliptinas nebuvo teratogeniškas žiurkėms ir triušiams, kai alogliptino sisteminė ekspozicija nepastebimo nepageidaujamo poveikio lygmenyse (NNPL) buvo daug didesnė nei susidaranti žmogaus organizme vartojant rekomenduojamą dozę. Didesnės alogliptino dozės nebuvo teratogeniškos, tačiau lėmė toksiškumą motinai, taip pat buvo susijusios su vėluojančiu ir (arba) nepakankamu kaulų kaulėjimu ir sumažėjusia vaisiaus kūno mase.

Prenatalinio ir postnatalinio žiurkių vystymosi tyrimo metu alogliptino ekspozicija, kuri buvo daug didesnė nei susidaranti žmogaus organizme vartojant rekomenduojamą dozę, nedarė kenksmingo poveikio besivystančiam embrionui arba jauniklio augimui bei vystymuisi. Didesnės alogliptino dozės sumažino jauniklio kūno masę ir darė tam tikrą poveikį vystymuisi, tačiau šis poveikis buvo laikomas antriniu dėl mažos kūno masės.

Tyrimai su žindančiomis žiurkėmis parodė, kad alogliptinas yra išskiriamas su pienu.

Nesubrendusioms žiurkėms, vartojusioms kartotines alogliptino dozes 4 ir 8 savaites, jokio su alogliptinu susijusio nepageidaujamo poveikio nestebėta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Manitolis

Mikrokristalinė celiuliozė

Hidroksipropilceliuliozė

Kroskarmeliozės natrio druska

Magnio stearatas

Plėvelė

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Makrogolis 8000

Spausdinimo rašalas

Šelakas
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Polichlorotrifluoroetileno (PCTFE) / polivinilchlorido (PVC) lizdinės plokštelės su išspaudžiama dengiamąja aliuminio folija. Pakuočių dydžiai – 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/844/001-030

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. rugsėjo 19 d.
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. gegužės 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Airija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vipidia 6,25 mg plėvele dengtos tabletės

alogliptinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 6,25 mg alogliptino (benzoato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
84 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/844/001 10 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/844/002 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/844/003 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/13/844/004 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/844/005 56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/13/844/006 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/844/007 90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/844/008 98 plėvele dengtos tabletės
EU/1/13/844/009 100 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/844/028 84 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Vipidia 6,25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vipidia 6,25 mg tabletės

alogliptinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Takeda

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vipidia 12,5 mg plėvele dengtos tabletės

alogliptinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 12,5 mg alogliptino (benzoato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
84 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/844/010 10 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/844/011 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/844/012 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/13/844/013 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/844/014 56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/13/844/015 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/844/016 90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/844/017 98 plėvele dengtos tabletės
EU/1/13/844/018 100 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/844/029 84 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Vipidia 12,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vipidia 12,5 mg tabletės

alogliptinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Takeda

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vipidia 25 mg plėvele dengtos tabletės

alogliptinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 25 mg alogliptino (benzoato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
84 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/844/019 10 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/844/020 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/844/021 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/13/844/022 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/844/023 56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/13/844/024 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/844/025 90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/844/026 98 plėvele dengtos tabletės
EU/1/13/844/027 100 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/844/030 84 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Vipidia 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vipidia 25 mg tabletės

alogliptinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Takeda

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Vipidia 25 mg plėvele dengtos tabletės
Vipidia 12,5 mg plėvele dengtos tabletės
Vipidia 6,25 mg plėvele dengtos tabletės
alogliptinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Vipidia ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Vipidia
3. Kaip vartoti Vipidia
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Vipidia
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Vipidia ir kam jis vartojamas

Vipidia sudėtyje yra veikliosios medžiagos alogliptino, kuris priklauso vaistų, vadinamų DPP-4 inhibitoriais (dipeptidilpeptidazės 4 inhibitoriais), kurie yra „geriamieji vaistai, skirti cukriniam diabetui gydyti“, grupei. Jis vartojamas suaugusiųjų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, gliukozės kiekiui kraujyje sumažinti. II tipo cukrinis diabetas dar vadinamas nuo insulino nepriklausomu cukriniu diabetu arba NINCD.

Vipidia veikia didindamas insulino kiekį organizme po valgio ir mažindamas gliukozės kiekį kraujyje. Jis turi būti vartojamas kartu su kitais vaistiniais preparatais cukriniam diabetui gydyti, kuriuos Jums paskirs Jūsų gydytojas, tokiais kaip sulfanilšlapalo dariniai (pvz., glipizidas, tolbutamidas, glibenklamidas), metforminas ir (arba) tiazolidinedionai (pvz., pioglitazonas) ir metforminas ir (arba) insulinas.

Vipidia vartojamas, kai gliukozės kiekis kraujyje nėra pakankamai gerai kontroliuojamas laikantis dietos, rekomendacijų dėl fizinio krūvio bei vartojant vieną arba daugiau kitų geriamųjų vaistinių preparatų cukriniam diabetui gydyti. Svarbu toliau vartoti kitus Jūsų vaistus cukriniam diabetui gydyti ir laikytis Jūsų slaugytojos ar gydytojo pateiktų patarimų dėl dietos ir fizinio krūvio.

2. Kas žinotina prieš vartojant Vipidia

Vipidia vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija alogliptinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums buvo pasireiškusi sunki alerginė reakcija bet kokiems kitiems panašioms vaistams, kuriuos vartojote gliukozės kiekiui kraujyje reguliuoti. Sunkios alerginės reakcijos simptomai gali būti šie: išbėrimas, iškilos raudonos dėmės odoje (dilgėlinė); veido, lūpų, liežuvio ir gerklės patinimas, dėl kurio gali pasunkėti kvėpavimas ar rijimas. Gali pasireikšti šie papildomi simptomai: viso kūno niežulys ir karščio pojūtis, ypač galvos odos, burnos, gerklės, delnų arba padų srityse (*Stevens-Johnson sindromas*).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Vipidia:

- jeigu sergate I tipo cukriniu diabetu (t. y. Jūsų organizmas negamina insulino);
- jeigu yra diabetinė ketoacidozė (cukrinio diabeto komplikacija, kuri pasireiškia, kai organizmas nebesugeba suskaidyti gliukozės dėl nepakankamo insulino kiekio); simptomai yra didelis troškulys, dažnas šlapinimasis, apetito netekimas, pykinimas ar vėmimas ir spartus kūno masės mažėjimas;
- jeigu cukriniam diabetui gydyti vartojate vaistinius preparatus, žinomus kaip sulfanilšlapalo dariniai (pvz., glipizidas, tolbutamidas, glibenklamidas), arba insuliną; Jūsų gydytojas gali nuspręsti sumažinti Jūsų sulfanilšlapalo darinių arba insulino dozę, jeigu vartosite ją kartu su Vipidia, kad cukraus kiekis kraujyje netaptų per mažas (hipoglikemija);
- jeigu sergate inkstų liga, vis tiek galite vartoti šį vaistą, tačiau Jūsų gydytojas gali sumažinti skiriamą dozę;
- jeigu sergate kepenų liga;
- jeigu sergate širdies nepakankamumu;
- jeigu vartojate insuliną ar cukriniam diabetui gydyti skirtą vaistą ir bet kurį iš jų vartosite kartu su Vipidia, Jūsų gydytojas gali Jums skirti mažesnę kito cukriniam diabetui gydyti skirto vaisto ar insulino dozę, kad būtų išvengta gliukozės kiekio kraujyje sumažėjimo.
- jeigu Jūs sergate ar sirgote kasos liga.

Jeigu ant odos atsiranda pūslių, kreipkitės į gydytoją, kadangi tai gali būti bėklės, kuri vadinama bulioziniu (pūsliu) pemfigoidu, požymis. Gydytojas gali nurodyti nutraukti alogliptino vartojimą.

Vaikams ir paaugliams

Nerekomenduojama Vipidia vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams dėl nepakankamo veiksmingumo tokiems pacientams.

Kiti vaistai ir Vipidia

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vipidia vartojimo patirties nėštumo arba žindymo metu nėra. Vipidia negalima vartoti nėštumo arba žindymo laikotarpiu. Gydytojas padės nuspręsti, ar tęsti žindymą, ar tęsti Vipidia vartojimą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nežinoma, ar Vipidia daro poveikį Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vartojant Vipidia kartu su kitais vaistais cukriniam diabetui gydyti, tokiais kaip sulfanilšlapalo dariniai, insulinas, arba kaip kombinuotojo gydymo dalį kartu su tiazolidinedionu ir metforminu, gliukozės kiekis kraujyje gali sumažėti (hipoglikemija), o tai gali daryti poveikį Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Vipidia yra natrio

Šio vaisto tabletėje vienetu yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Vipidia

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jūsų gydytojas paskirs Vipidia kartu su vienu ar daugiau kitų vaistų gliukozės kiekiui Jūsų kraujyje kontroliuoti. Jūsų gydytojas pasakys, ar turite koreguoti kitų savo vartojamų vaistinių preparatų dozes.

Rekomenduojama Vipidia dozė yra 25 mg vieną kartą per parą.

Pacientai, sergantys inkstų liga

Jeigu sergate inkstų liga, Jūsų gydytojas gali Jums skirti mažesnę dozę. Ji gali būti 12,5 mg arba 6,25 mg vieną kartą per parą, atsižvelgiant į Jūsų inkstų ligos sunkumą.

Pacientai, sergantys kepenų liga

Jeigu sergate lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, rekomenduojama Vipidia dozė yra 25 mg vieną kartą per parą. Nerekomenduojama vartoti šį vaistą pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nes trūksta duomenų apie šio vaisto vartojimą tokiems pacientams.

Tabletę (-es) reikia nuryti nepažeistą (-as), užgeriant vandeniu, valgant arba kitu laiku.

Ką daryti pavartojus per didelę Vipidia dozę?

Jeigu išgėrėte daugiau tablečių nei turėjote, arba jeigu kas nors kitas arba vaikas vartojo Jūsų vaistų, nedelsdami susisieki su artimiausia gydymo įstaiga arba nuvykite ten. Pasiimkite šį lapelį arba kelias tabletes su savim, kad Jūsų gydytojas žinotų, ką tiksliai vartojote.

Pamiršus pavartoti Vipidia

Jeigu pamiršote išgerti dozę, išgerkite ją iškart, kai tik prisiminsite. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Vipidia

Nepasitarę su savo gydytoju, Vipidia vartojimo nenutraukite. Nutraukus Vipidia vartojimą, gali padidėti cukraus kiekis Jūsų kraujyje.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami NUTRAUKITE Vipidia vartojimą ir kreipkitės į gydytoją, jeigu pasireiškia kuris nors iš šių **rimtų šalutinių poveikių**:

dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- **alerginė reakcija.** Gali pasireikšti šie simptomai: bėrimas, dilgėlinė, rijimo arba kvėpavimo problemos, lūpų, veido, gerklės arba liežuvio tinimas ir alpuls;
- **sunki alerginė reakcija:** odos pažeidimai ar dėmės, galinčios progresuoti iki blyškiais ar raudonais žiedais apjuostų odos opų, pūslių ir (arba) odos lupimosi, kartu gali pasireikšti tokie simptomai kaip niežėjimas, karščiavimas, bloga bendroji savijauta, sąnarių maudimas, regos sutrikimas, akių deginimas, skausmas ar niežėjimas ir burnos opos (*Stevens-Johnson* sindromas ir daugiaformė eritema).
- **stiprus ir nuolatinis juosiantis skausmas** pilve (skrandžio plote), kuris gali plisti į nugarą, taip pat pykinimas ir vėmimas, nes gali būti kasos uždegimo (pankreatito) požymis.

Taip pat turėtumėte **pasitarti su savo gydytoju**, jeigu pasireiškia kuris nors iš šių šalutinių poveikių:

dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- **mažo gliukozės kiekio kraujyje simptomai** (hipoglikemija) gali pasireikšti tada, kai Vipidia vartojamas kartu su insulinu arba sulfanilšlapalo dariniais (pvz., glipizidu, tolbutamidu, glibenklamidu). **Gali pasireikšti šie simptomai:** drebulys, prakaitavimas, nerimas, daiktų matymas lyg per miglą, lūpų dilgčiojimas, išblyškimas, nuotaikos pokytis ar sumišimas. Cukraus kiekis Jūsų kraujyje gali nukristi žemiau įprasto lygio, tačiau jį galite padidinti

- pavartoję cukraus. Rekomenduojama nešiotis su savimi cukraus gabalėlių, saldinių, sausainių ar saldžių vaisių sulčių.
- peršalimo simptomai, tokie kaip gerklės skausmas, nosies užgulimas arba užsikimšimas;
 - išbėrimas;
 - odos niežulys;
 - galvos skausmas;
 - pilvo skausmas;
 - viduriavimas;
 - blogas virškinimas, rėmuo.

dažnis nežinomas:

- kepenų sutrikimai, tokie kaip pykinimas ar vėmimas, pilvo skausmas, neįprastas ar nepaaiškinamas nuovargis, apetito netekimas, šlapimo patamsėjimas arba odos ar akių odenos pageltimas.
- inkstų jungiamojo audinio uždegimas (intersticinis nefritas);
- pūslių ant odos (buliozinis (pūslinis) pemfigoidas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Vipidia

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“/„EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Vipidia sudėtis

- **Veiklioji medžiaga** yra alogliptinas.

Kiekvienoje 25 mg tabletėje yra alogliptino benzoato, atitinkančio 25 mg alogliptino.

- **Pagalbinės medžiagos** yra manitolis, mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), makrogolis 8000, šelakas ir juodasis geležies oksidas (E172).

Kiekvienoje 12,5 mg tabletėje yra alogliptino benzoato, atitinkančio 12,5 mg alogliptino.

- **Pagalbinės medžiagos** yra manitolis, mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), makrogolis 8000, šelakas ir juodasis geležies oksidas (E172).

Kiekvienoje 6,25 mg tabletėje yra alogliptino benzoato, atitinkančio 6,25 mg alogliptino.

- **Pagalbinės medžiagos** yra manitolis, mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), makrogolis 8000, šelakas ir juodasis geležies oksidas (E172).

Vipidia išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Vipidia 25 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra šviesiai raudonos, ovalios (apie 9,1 mm ilgio ir 5,1 mm pločio), abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių viena pusė pilku rašalu paženklinta „TAK“ ir „ALG-25“.
- Vipidia 12,5 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra geltonos, ovalios (apie 9,1 mm ilgio ir 5,1 mm pločio), abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių viena pusė pilku rašalu paženklinta „TAK“ ir „ALG-12.5“.
- Vipidia 6,25 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra šviesiai rožinės, ovalios (apie 9,1 mm ilgio ir 5,1 mm pločio), abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių viena pusė pilku rašalu paženklinta „TAK“ ir „ALG-6.25“.

Vipidia tiekiamas lizdinių plokštelių pakuotėse po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 arba 100 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.