

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vipidia 6,25 mg apvalkotās tabletes
Vipidia 12,5 mg apvalkotās tabletes
Vipidia 25 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vipidia 6,25 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur alogliptīna benzoātu, kas atbilst 6,25 mg alogliptīna (*alogliptin*).

Vipidia 12,5 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur alogliptīna benzoātu, kas atbilst 12,5 mg alogliptīna (*alogliptin*).

Vipidia 25 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur alogliptīna benzoātu, kas atbilst 25 mg alogliptīna (*alogliptin*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Vipidia 6,25 mg apvalkotās tabletes

Gaiši sārtas, ovālas (aptuveni 9,1 mm garas un 5,1 mm platas), abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar pelēkas tintes uzdruku “TAK” un “ALG-6.25” vienā pusē.

Vipidia 12,5 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenas, ovālas (aptuveni 9,1 mm garas un 5,1 mm platas), abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar pelēkas tintes uzdruku “TAK” un “ALG-12.5” vienā pusē.

Vipidia 25 mg apvalkotās tabletes

Gaiši sarkanas, ovālas (aptuveni 9,1 mm garas un 5,1 mm platas), abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar pelēkas tintes uzdruku “TAK” un “ALG-25” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vipidia indicēts pieaugušajiem ar 2. tipa cukura diabētu no 18 gadu vecuma glikēmijas kontroles uzlabošanai kombinācijā ar citām glikozes līmeni pazeminošām zālēm, tai skaitā arī insulīnu, kad šīs zāles kopā ar diētu un fiziskām aktivitātēm nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli (pieejamo informāciju par dažādām kombinācijām skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Dažādu devu shēmu īstenošanai Vipidia ir pieejamas ar šādiem stiprumiem: 25 mg, 12,5 mg un 6,25 mg apvalkotās tabletes.

Pieaugušie (≥ 18 gadus veci)

Ieteicamā alogliptīna deva ir viena 25 mg tablete vienreiz dienā papildus metformīnam, tiazolidīndionam, sulfonilurīnvielas atvasinājumam vai insulīnam vai trīskāršas terapijas veidā kopā ar metformīnu un tiazolidīndionu vai insulīnu.

Lietojot alogliptīnu kombinācijā ar metformīnu un/vai tiazolidīndionu, metformīna un/vai tiazolidīndiona deva jāsaglabā nemainīga un tai papildus jālieto Vipidia.

Lietojot alogliptīnu kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai insulīnu, var apsvērt mazākas sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devas lietošanu, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot alogliptīnu kombinācijā ar metformīnu un tiazolidīndionu, jāievēro piesardzība, jo šīs trīskāršas terapijas gadījumā ir novērots palielināts hipoglikēmijas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Hipoglikēmijas gadījumā var apsvērt mazākas tiazolidīndiona vai metformīna devas lietošanu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

Devas pielāgošana, pamatojoties uz vecumu, nav nepieciešama. Tomēr gados vecākiem pacientiem alogliptīna deva jānosaka piesardzīgi, jo šajā populācijā ir iespējama pavājināta nieru darbība.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss (CrCl) > 50 līdz ≤ 80 ml/min), alogliptīna deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl ≥ 30 līdz ≤ 50 ml/min) jālieto puse no ieteicamās alogliptīna devas (12,5 mg vienreiz dienā, skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl < 30 ml/min) vai nieru slimību galējā stadijā, kam jāveic dialīze, jālieto ceturtdaļa ieteicamās alogliptīna devas (6,25 mg vienreiz dienā). Alogliptīnu drīkst lietot neatkarīgi no dialīzes veikšanas laika. Pieredze par lietošanu pacientiem, kuriem nepieciešama nieru dialīze, ir ierobežota. Alogliptīns nav pētīts pacientiem, kuri saņem peritoneālo dialīzi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas sākuma un periodiski pēc tam ieteicams atbilstoši izvērtēt nieru darbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (vērtējums pēc *Child-Pugh* skalas no 5 līdz 9) devas pielāgošana nav nepieciešama. Alogliptīns nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (vērtējums pēc *Child-Pugh* skalas > 9) un tādēļ to nav ieteicams lietot šādiem pacientiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Alogliptīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt. Alogliptīnu nedrīkst lietot pediatriskajā populācijā, jo tas nav efektīvs. Lūdzu skatīt 5.1. apakšpunktu.

Lietošanas veids

Perorālai lietošanai.

Vipidia jālieto vienreiz dienā kopā ar uzturu vai bez tā. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni.

Ja aizmirsts lietot devu, pacientam tā jālieto, tiklīdz viņš par to atceras. Vienā dienā nedrīkst lietot divkārt devu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai smaga paaugstinātas jutības reakcija, tostarp arī anafilaktiska reakcija, anafilaktisks šoks un angioneirotiska tūska, pret jebkuru dipeptidilpeptidāzes-4 (DPP-4) inhibitoru anamnēzē (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi

Vipidia nedrīkst lietot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu vai diabētiskās ketoacidozes ārstēšanai. Vipidia neaizvieto insulīnu pacientiem, kam tas nepieciešams.

Lietošana kopā ar citām hipoglikemizējošām zālēm un hipoglikēmija

Ņemot vērā palielināto hipoglikēmijas risku, ja tiek lietota kombinācija ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, insulīnu vai kombinēta terapija kopā ar tiazolidīndionu un metformīnu, lietojot šīs zāles kombinācijā ar alogliptīnu, var apsvērt mazākas minēto zāļu devas lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kombinācijas, kuru lietošana nav pētīta

Alogliptīns nav pētīts kombinācijā ar nātrija glikozes kotransportētāja 2 (SGLT-2) inhibitoriem vai glikagonam līdzīgā peptīda 1 (GLP-1) analogiem, ne arī formāli trīskāršajā terapijā kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, kā arī pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā, kam nepieciešama dialīze, jāpielāgo deva, pirms alogliptīna terapijas sākuma un periodiski pēc tam ieteicams veikt atbilstošu nieru darbības izvērtējumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pieredze par lietošanu pacientiem, kuriem nepieciešama nieru dialīze, ir ierobežota. Alogliptīns nav pētīts pacientiem, kuri saņem peritoneālo dialīzi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Alogliptīns nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (vērtējums pēc *Child-Pugh* skalas > 9) un tādēļ to nav ieteicams lietot šādiem pacientiem (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Sirds mazspēja

Klīniskajos pētījumos gūtā pieredze par alogliptīna lietošanu pacientiem ar III un IV funkcionālās klases sastrēguma sirds mazspēju pēc Ņujorkas Sirds slimību asociācijas (*NYHA*) klasifikācijas ir ierobežota un šiem pacientiem nepieciešama piesardzība.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Saistībā ar DPP-4 inhibitoriem ir novērotas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilaktiskas reakcijas, angioedēma un eksfoliatīvi ādas stāvokļi, to skaitā arī Stīvensa-Džonsona sindroms un daudzformu eritēma, un par tām ir saņemti arī spontāni ziņojumi pēc alogliptīna reģistrācijas. Alogliptīna klīniskajos pētījumos par anafilaktiskām reakcijām ziņots kā par reti sastopamām.

Akūts pankreatīts

DPP-4 inhibitoru lietošanu saista ar akūta pankreatīta rašanās risku. Apvienotā analīzē, izmantojot datus no 13 pētījumiem, kopējais pankreatīta biežums starp pacientiem, kas ārstēti ar alogliptīnu 25 mg devā, alogliptīnu 12,5 mg devā, aktīvajām salīdzinājuma zālēm vai placebo, bija attiecīgi 2, 1, 1 vai 0 gadījumi uz 1 000 pacientgadiem. Kardiovaskulāro iznākumu pētījumā pankreatīta biežums pacientiem, kurus ārstēja ar alogliptīnu vai placebo, bija attiecīgi 3 vai 2 gadījumi uz 1 000 pacientgadiem. Pēcregistrācijas fāzē ir saņemti spontāni ziņojumi par blakusparādību — akūtu pankreatītu. Pacienti jāinformē par akūta pankreatīta raksturīgajiem simptomiem: nepārejošām, stiprām vēdersāpēm, kas var izstarot uz muguru. Ja ir aizdomas par pankreatītu, Vipidia lietošana jāpārtrauc; ja tiek apstiprināta akūta pankreatīta diagnoze, Vipidia lietošanu nedrīkst atsākt. Pacientiem, kam anamnēzē ir pankreatīts, jāievēro piesardzība.

Ietekme uz aknām

Pēc zāļu reģistrācijas ir saņemti ziņojumi par aknu disfunkciju, ieskaitot aknu mazspēju. Cēloņsakarība nav pierādīta. Pacienti rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas iespējami aknu darbības traucējumi. Pacientiem, kam ir simptomi, kas liecina par aknu bojājumu, steidzami jāveic aknu funkcionālās pārbaudes. Ja tiek konstatētas vērtību novirzes un netiek apstiprināta cita etioloģija, jāapsver alogliptīna terapijas pārtraukšana.

Bullozs pemfigoīds

Pēcregistrācijas periodā ir ziņojumi par bullozo pemfigoīdu pacientiem, kuri lieto DPP-4 inhibitorus, ieskaitot alogliptīnu. Ja ir aizdomas par bullozo pemfigoīdu, alogliptīna lietošana jāpārtrauc.

Vipidia satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz alogliptīnu

Alogliptīns pamatā izdalās neizmainītā veidā ar urīnu, un metabolisms, ko nodrošina citohroma (CYP) P450 enzīmu sistēma, ir minimāls (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ mijiedarbība ar CYP inhibitoriem nav paredzama un arī nav konstatēta.

Klīnisko mijiedarbības pētījumu rezultāti liecina arī par to, ka alogliptīna farmakokinētiku klīniski nozīmīgā apmērā neietekmē gemfibrozils (CYP2C8/9 inhibitors), flukonazols (CYP2C9 inhibitors), ketokonazols (CYP3A4 inhibitors), ciklosporīns (p-glikoproteīna inhibitors), vogliboze (alfa glikozidāzes inhibitors), digoksīns, metformīns, cimetidīns, pioglitazons vai atorvastatīns.

Alogliptīna ietekme uz citām zālēm

In vitro pētījumi liecina, ka koncentrācijā, kāda tiek sasniegta, lietojot ieteikto devu, proti, 25 mg alogliptīna, tas neinhibē un neinducē CYP 450 izoformas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ mijiedarbība ar CYP 450 izoformu substrātiem nav paredzama un arī nav konstatēta. *In vitro* pētījumos konstatēts, ka alogliptīns nav ne substrāts, ne inhibitors svarīgākajiem transportētājiem, kas saistīti ar aktīvās vielas darbību nierēs: organiskajam anjonu transportētājam-1, organiskajam anjonu transportētājam-3 vai organiskajam katjonu transportētājam-2 (OKT2). Turklāt klīniskie dati neliecina par mijiedarbību ar p-glikoproteīna inhibitoriem vai substrātiem.

Klīniskajos pētījumos alogliptīnam nekonstatēja klīniski nozīmīgu ietekmi uz kofeīna, (R)-varfarīna, pioglitazona, gliburīda, tolbutamīda, (S)-varfarīna, dekstrometorfāna, atorvastatīna, midazolāma, perorālo kontracepcijas līdzekļu (noretindrona un etinilestradiola), digoksīna, feksofenadīna,

metformīna vai cimetidīna farmakokinētiku, tādējādi *in vivo* pierādot šīs vielas nelielo tendenci izraisīt mijiedarbību ar CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glikoproteīnu un OKT2.

Veseliem indivīdiem alogliptīns neietekmēja protrombīna laiku vai starptautisko standartizēto koeficientu (INR), lietojot vienlaikus ar varfarīnu.

Kombinācija ar citām pretdiabēta zālēm

Rezultāti no pētījumiem ar metformīnu, pioglitazonu (tiazolidīndions), voglibozi (alfa glikozidāzes inhibitors) un gliburīdu (sulfonilurīnvielas atvasinājums) neliecina par klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par alogliptīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no alogliptīna lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai alogliptīns izdalās cilvēka pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka alogliptīns izdalās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt alogliptīna lietošanu, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no alogliptīna terapijas sievietei.

Fertilitāte

Alogliptīna ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta. Pētījumos ar dzīvniekiem negatīva ietekme uz fertilitāti nav novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vipidia neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacienti jābrīdina par hipoglikēmijas risku, īpaši, ja zāles tiek kombinētas ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, insulīnu vai tiazolidīndiona un metformīna kombināciju.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Sniegtās informācijas pamatā ir dati par kopumā 9 405 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, tostarp par 3 750 pacientiem, kas ārstēti ar alogliptīnu 25 mg devā, un par 2476 pacientiem, kas ārstēti ar alogliptīnu 12,5 mg devā, kuri piedalījušies vienā II fāzes pētījumā vai kādā no 12 dubultmaskētajiem, ar placebo vai aktīvu līdzekli kontrolētajiem III fāzes klīniskajiem pētījumiem. Turklāt ar 5 380 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un nesenu akūtu koronāro sindromu veica kardiovaskulāro iznākumu pētījumu, kurā 2 701 pacientus randomizēja alogliptīna lietošanai, bet 2 679 pacientus randomizēja placebo lietošanai. Šajos pētījumos vērtēta alogliptīna ietekme uz glikēmisko kontroli un tā drošums, lietojot monoterapijas veidā, sākotnējās kombinētās terapijas veidā ar metformīnu vai tiazolidīndionu, kā arī papildinošās terapijas veidā kopā ar metformīnu, sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai tiazolidīndionu (kopā ar metformīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai bez tiem), vai insulīnu (ar metformīnu vai bez tā).

Apkopotā veidā analizējot datus no 13 pētījumiem, kopējais nevēlamo blakusparādību, būtisko nevēlamo blakusparādību un nevēlamo blakusparādību, kuru rezultātā terapija tika pārtraukta, biežums

starp pacientiem, kas ārstēti ar alogliptīnu 25 mg devā, alogliptīnu 12,5 mg devā, aktīvajām kontroles zālēm vai placebo, bija līdzīgs. Biežākā nevēlamā blakusparādība pacientiem, kurus ārstēja ar 25 mg alogliptīna, bija galvassāpes.

Alogliptīna drošums gados vecākiem cilvēkiem (≥ 65 gadus veci) un gados jaunākiem cilvēkiem (< 65 gadus veciem) bija līdzīgs.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc orgānu sistēmām un biežuma. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Turpmāk uzskaitītas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas apkopotos, kontrolētos 3. fāzes pamata klīniskajos pētījumos par alogliptīna monoterapiju un papildus kombinētu terapiju, kuros piedalījušies 5 659 pacienti (1. tabula).

1.tabula Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase Nevēlamā blakusparādība	Nevēlamo blakusparādību biežums
Infekcijas un infestācijas augšējo elpceļu infekcijas nazofaringīts	bieži bieži
Imūnās sistēmas traucējumi paaugstināta jutība	nav zināmi
Vielmaiņas un uztures traucējumi hipoglikēmija	bieži
Nervu sistēmas traucējumi galvassāpes	bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi sāpes vēderā gastroezofageālā atvīļņa slimība caureja akūts pankreatīts	bieži bieži bieži nav zināmi
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi aknu disfunkcija, tostarp arī aknu mazspēja	nav zināmi
Ādas un zemādas audu bojājumi nieze izsitumi eksfoliatīvi ādas stāvokļi, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu daudzformu eritēma angioedēma nātrene bullozs pemfigoīds	bieži bieži nav zināmi nav zināmi nav zināmi nav zināmi nav zināmi
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi intersticiāls nefrīts	nav zināmi

Pediatriskā populācija

Klīniskajā pētījumā ar alogliptīnu bērniem ar 2. tipa cukura diabētu vecumā no 10 līdz 17 gadiem nevēlamo blakusparādību profils bija līdzīgs pieaugušajiem novērotajam.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos lielākās lietotās alogliptīna devas bija vienreizēja 800 mg deva veseliem indivīdiem un 400 mg deva vienreiz dienā 14 dienu garumā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (atbilst attiecīgi 32 reizes un 16 reizes pārsniegtai ieteiktajai dienas devai, kas ir 25 mg alogliptīna).

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā atbilstoši pacienta klīniskajam stāvoklim jāsāk piemērota uzturošā ārstēšana.

Hemodialīzes ceļā var izvadīt minimālu alogliptīna daudzumu (3 stundu hemodialīzes sesijas laikā tika izvadīti aptuveni 7% vielas). Tādēļ hemodialīzes klīniskā lietderība pārdozēšanas gadījumā ir minimāla. Nav zināms, vai alogliptīnu var izvadīt peritoneālās dialīzes ceļā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles cukura diabēta ārstēšanai, dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP-4) inhibitori.

ATĶ kods: A10BH04.

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Alogliptīns ir spēcīgs un ļoti selektīvs DPP-4 inhibitors, proti, > 10 000 reižu selektīvāks pret DPP-4 nekā pret citiem radniecīgajiem enzīmiem, tostarp DPP-8 un DPP-9. DPP-4 ir galvenais enzīms, kas iesaistīts inkretīna hormonu, proti, glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) un GIP (no glikozes atkarīgais insulīnotropais polipeptīds), kuri izdalās zarnās un kuru koncentrācija paaugstinās pēc ēšanas, ātrā noārdīšanās. GLP-1 un GIP pastiprina insulīna biosintēzi un izdalīšanos no aizkuņģa dziedzera β šūnām, turklāt GLP-1 inhibē arī glikagona sekrēciju un glikozes ražošanu aknās. Tādējādi alogliptīns uzlabo glikēmijas kontroli ar no glikozes atkarīga mehānisma starpniecību, veicinot insulīna izdalīšanos un pazeminot glikagona koncentrāciju, kad ir augsts glikozes līmenis.

Klīniskā efektivitāte

Alogliptīns ir pētīts, lietojot to monoterapijas veidā, sākotnējas kombinētas terapijas veidā ar metformīnu vai tiazolidīndionu un papildterapijas veidā metformīnam, sulfonilurīnvielas atvasinājumam vai tiazolidīndionam (kopā ar metformīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai bez tiem) vai insulīnam (kopā ar metformīnu vai bez tā).

Lietojojot alogliptīnu 25 mg devā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, maksimālā DPP-4 inhibīcija tika panākta 1 līdz 2 stundu laikā un pārsniedza 93% gan pēc vienreizējas 25 mg devas, gan pēc zāļu lietošanas vienreiz dienā 14 dienu garumā. Pēc zāļu lietošanas 14 dienu garumā DPP-4 inhibīcija pēc 24 stundām saglabājās virs 81%. Kad tika aprēķinātas vidējās glikozes koncentrācijas vērtības četras stundas pēc ēšanas (pēc brokastīm, pusdienām un vakariņām), 14 dienas ilga ārstēšana ar alogliptīnu 25 mg devā bija devusi vidējo pēc placebo koriģēto samazinājumu salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem par -35,2 mg/dl.

Lietojojot alogliptīnu 25 mg devā vienu pašu un kombinācijā ar pioglitazonu 30 mg devā, tika pierādīts būtisks postprandiālās glikozes un postprandiālā glikagona vērtības samazinājums, kā arī būtiski paaugstināts postprandiālā aktīvā GLP-1 līmenis 16. nedēļā salīdzinājumā ar placebo ($p < 0,05$). Turklāt alogliptīna monoterapija, lietojot 25 mg devu, un kombinācija ar pioglitazonu 30 mg devā nodrošināja

statistiski nozīmīgu ($p < 0,001$) kopējā triglicerīdu daudzuma samazinājumu 16. nedēļā, mērot postprandiālās pakāpeniskās AUC₍₀₋₈₎ izmaiņas no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo.

Vienā II fāzes un trīspadsmit III fāzes dubultmaskētos (tostarp kardiovaskulāro iznākumu pētījumā), ar placebo vai aktīvu līdzekli kontrolētos klīniskos pētījumos, kas veikti, lai novērtētu alogliptīna ietekmi uz glikēmijas kontroli un tā drošumu, piedalījās kopumā 14 779 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, to vidū 6 448 pacienti, kas ārstēti ar 25 mg alogliptīna, un 2 476 pacienti, kas ārstēti ar 12,5 mg alogliptīna. Šajos pētījumos 2 257 ar alogliptīnu ārstētie pacienti bija ≥ 65 gadus veci un 386 ar alogliptīnu ārstētais pacients bija ≥ 75 gadus vecs. Pētījumos piedalījās 5 744 pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem, 1 290 pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un 82 pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem/nieru slimību galējā stadijā, kurus ārstēja ar alogliptīnu.

Kopumā ārstēšana ar ieteikto alogliptīna 25 mg dienas devu uzlaboja glikēmijas kontroli, lietojot monoterapijas veidā un kā sākotnēju vai papildus kombinētu terapiju. To noteica pēc klīniski būtiska un statistiski nozīmīga glikolizētā hemoglobīna (HbA_{1c}) un glikozes līmeņa tukšā dūšā vērtības samazinājuma no pētījuma sākuma līdz beigām salīdzinājumā ar kontroles līdzekli. HbA_{1c} vērtības samazinājums bija līdzīgs dažādās apakšgrupās, tostarp dalot pacientus pēc nieru darbības traucējumiem, vecuma, dzimuma un ķermeņa masas indeksa, savukārt atšķirības starp rasēm (piemēram, starp baltās un ne-baltās rases pārstāvjiem) bija nelielas. Klīniski nozīmīgu HbA_{1c} vērtības samazinājumu, salīdzinot ar kontroles līdzekli, novēroja arī, lietojot 25 mg alogliptīna, neatkarīgi no sākotnējās fona terapijas. Augstāka sākotnējā HbA_{1c} vērtība bija saistīta ar izteiktāku HbA_{1c} vērtības samazinājumu. Alogliptīna ietekme uz ķermeņa masu un lipīdiem kopumā bija neitrāla.

Alogliptīns monoterapijas veidā

Ārstēšana ar alogliptīnu devā 25 mg vienreiz dienā nodrošināja statistiski nozīmīgu HbA_{1c} un glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā vērtības uzlabojumu 26. nedēļā pret pētījuma sākumu, salīdzinot ar placebo kontroli (3. tabula).

Alogliptīns kā metformīnu papildinoša terapija

Alogliptīna, lietota vienreiz dienā 25 mg devā, pievienošana metformīna hidrohlorīda terapijai (vidējā deva = 1 847 mg) nodrošināja statistiski nozīmīgu HbA_{1c} un glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā rādītāju uzlabojumu 26. nedēļā pret sākotnējiem rādītājiem, salīdzinot ar placebo pievienošanu (2. tabula). 26. nedēļā ievērojami lielākam skaitam pacientu, kuri saņēma alogliptīnu 25 mg devā (44,4%), bija sasniegta HbA_{1c} mērķa koncentrācija $\leq 7,0\%$, salīdzinot par pacientiem, kuri saņēma placebo (18,3%) ($p < 0,001$).

Alogliptīna, lietota vienreiz dienā 25 mg devā, pievienošana metformīna hidrohlorīda terapijai (vidējā deva = 1 835 mg) nodrošināja HbA_{1c} rādītāju uzlabojumu 52. nedēļā un 104. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem. 52. nedēļā HbA_{1c} vērtības samazināšanās, lietojot alogliptīnu 25 mg devā plus metformīnu (-0,76%, 3. tabula) bija līdzīga tai, kādu nodrošināja glipizīda (vidējā deva = 5,2 mg) plus metformīna hidrohlorīda terapija (vidēji deva = 1 824 mg, -0,73%). 104. nedēļā HbA_{1c} vērtības samazināšanās, lietojot alogliptīnu 25 mg devā plus metformīnu (-0,72%, 3. tabula) bija lielāka par to, kādu nodrošināja glipizīda plus metformīna terapija (-0,59%). 52. nedēļā 25 mg alogliptīna un metformīna grupā vidējās glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā vērtības izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem bija ievērojami lielāka nekā uz glipizīds un metformīnu ($p < 0,001$). 104. nedēļā 25 mg alogliptīna un metformīna grupā vidējās glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā vērtības izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, bija -3,2 mg/dl, salīdzinot ar 5,4 mg/dl glipizīda un metformīna grupā. Lielākam skaitam pacientu, kuri saņēma alogliptīnu 25 mg devā un metformīnu (48,5%) bija sasniegta HbA_{1c} mērķa koncentrācija $\leq 7,0\%$, salīdzinot par pacientiem, kuri saņēma glipizīdu un metformīnu (42,8%) ($p = 0,004$).

Alogliptīns kā sulfonilurīnvielas atvasinājumu papildinoša terapija

Alogliptīna, lietota vienreiz dienā 25 mg devā, pievienošana gliburīda terapijai (vidējā deva = 12,2 mg) nodrošināja statistiski nozīmīgu HbA_{1c} rādītāju uzlabojumu 26. nedēļā pret sākotnējiem rādītājiem, salīdzinot ar placebo pievienošanu (2. tabula). Vidējās glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā izmaiņas 26. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, 25 mg alogliptīna grupā bija

samazinājums par 8,4 mg/dl; salīdzinājumam, placebo grupā bija pieaugums par 2,2 mg/dl. 26. nedēļā ievērojami lielākam skaitam pacientu, kuri saņēma alogliptīnu 25 mg devā (34,8%), bija sasniegta HbA1c mērķa koncentrācija $\leq 7,0\%$, salīdzinot par pacientiem, kuri saņēma placebo (18,2%) ($p=0,002$).

Alogliptīns kā tiazolidīndionu papildinoša terapija

Alogliptīna, lietota vienreiz dienā 25 mg devā, pievienošana pioglitazona terapijai (vidējā deva = 35,0 mg, ar metformīnu vai sulfonilurīnvielas grupas līdzekli vai bez tiem) nodrošināja statistiski nozīmīgu HbA1c un glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā rādītāju uzlabojumu 26. nedēļā pret sākotnējiem rādītājiem, salīdzinot ar placebo pievienošanu (2. tabula). Klīniski nozīmīgu HbA1c vērtības samazinājumu salīdzinājumā ar placebo novēroja arī ar 25 mg devā lietotu alogliptīnu, neatkarīgi no tā, vai pacienti vienlaikus saņēma arī terapiju ar metformīnu vai sulfonilurīnvielas grupas zālēm. 26. nedēļā ievērojami lielākam skaitam pacientu, kuri saņēma alogliptīnu 25 mg devā (49,2%), bija sasniegta HbA1c mērķa koncentrācija $\leq 7,0\%$, salīdzinot par pacientiem, kuri saņēma placebo (34,0%) ($p=0,004$).

Alogliptīns kā tiazolidīndiona, kas lietots kopā ar metformīnu, papildinoša terapija

Alogliptīna, lietota 25 mg devā vienreiz dienā, pievienošana pioglitazona (30 mg) un metformīna hidrohlorīda terapijai (vidējā deva = 1867,9 mg) 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem nodrošināja HbA1c vērtības uzlabojumu, kas bija statistiski nozīmīgs un ne sliktāks par to, kādu deva 45 mg pioglitazona un metformīna hidrohlorīda terapija (vidējā deva = 1847,6 mg, 3. tabula). Būtiskais HbA1c vērtības samazinājums, kāds tika novērots, lietojot alogliptīnu 25 mg devā plus pioglitazonu 30 mg devā un metformīnu, saglabājās visā 52 nedēļas ilgajā ārstēšanas periodā, salīdzinot ar pioglitazonu 45 mg devā un metformīnu (visos laika punktos $p<0,001$). Turklāt 52. nedēļā 25 mg alogliptīna plus 30 mg pioglitazona un metformīna grupā bija būtiski lielākas vidējās glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā vērtības izmaiņas nekā 45 mg pioglitazona un metformīna grupā ($p<0,001$). 52. nedēļā ievērojami lielākam skaitam pacientu, kuri saņēma alogliptīnu 25 mg devā plus 30 mg pioglitazona un metformīnu (33,2%), bija sasniegta HbA1c mērķa koncentrācija $\leq 7,0\%$, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma 45 mg pioglitazona un metformīnu (21,3%, $p<0,001$).

Alogliptīns kā papildterapija insulīnam (kopā ar metformīnu vai bez tā)

Alogliptīna, lietota vienreiz dienā 25 mg devā, pievienošana insulīna terapijai (vidējā deva = 56,5 SV, kopā ar metformīnu vai bez tā) nodrošināja statistiski nozīmīgu HbA1c un glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā rādītāju uzlabojumu 26. nedēļā pret sākotnējiem rādītājiem, salīdzinot ar placebo pievienošanu (2. tabula). Klīniski nozīmīgu HbA1c vērtības samazinājumu salīdzinājumā ar placebo novēroja arī ar 25 mg devā lietotu alogliptīnu, neatkarīgi no tā, vai pacienti vienlaikus saņēma arī terapiju ar metformīnu. 26. nedēļā lielākam skaitam pacientu, kuri saņēma alogliptīnu 25 mg devā (7,8%), bija sasniegta HbA1c mērķa koncentrācija $\leq 7,0\%$, salīdzinot par pacientiem, kuri saņēma placebo (0,8%).

2. tabula. HbA1c vērtības izmaiņas (%) 26. nedēļā salīdzinājumā ar pētījuma sākumu, lietojot alogliptīnu 25 mg devā ar placebo kontrolētajā pētījumā (FAS, LOCF)			
Pētījums	Vidējā sākotnējā HbA1c vērtība (%) (SN)	Vidējās HbA1c vērtības izmaiņas no pētījuma sākuma (%)[†] (SK)	Atbilstoši ārstēšanai koriģētās vidējās HbA1c vērtības izmaiņas no pētījuma sākuma, mazāko kvadrātu metode (%)[†] (divpusējs 95% TI)
<i>Monoterapijas placebo kontrolēts pētījums</i>			
Alogliptīns 25 mg vienreiz dienā (n=128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80, -0,35)
<i>Papildu kombinētās terapijas placebo kontrolētie pētījumi</i>			
Alogliptīns 25 mg vienreiz dienā ar metformīnu (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
Alogliptīns 25 mg vienreiz dienā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Alogliptīns 25 mg vienreiz dienā ar tiazolidīndionu ± metformīns vai sulfonilurīnvielas (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
Alogliptīns 25 mg vienreiz dienā ar insulīnu ± metformīnu (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = <i>full analysis set</i> (pilns analīžu kopums) LOCF = <i>last observation carried forward</i> (pēdējā novērošana pārcelta uz priekšu) [†] Vidējie rādītāji pēc mazāko kvadrātu metodes koriģēti atbilstoši iepriekš veiktai antihiperglikēmiskai terapijai un sākotnējām vērtībām * p<0,001, salīdzinot ar placebo vai placebo+kombinētu terapiju			

3. tabula. HbA1c vērtības izmaiņas (%) no pētījuma sākumā, lietojot alogliptīnu 25 mg devā, ar aktīvu līdzekli kontrolētā pētījumā (PPS, LOCF)			
Pētījums	Vidējā sākotnējā HbA1c vērtība (%) (SN)	Vidējās HbA1c vērtības izmaiņas no pētījuma sākuma (%)[†] (SK)	Atbilstoši ārstēšanai koriģētās HbA1c vērtības izmaiņas no pētījuma sākuma (%)[†] (vienpusējs TI)
<i>Papildu kombinētās terapijas pētījumi</i>			
Alogliptīns 25 mg vienreiz dienā ar metformīnu, salīdzinot ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu + metformīnu			
Izmaiņas 52. nedēļā (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-bezgalība, 0,059)
Izmaiņas 104. nedēļā (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-bezgalība, -0,006)
Alogliptīns 25 mg vienreiz dienā ar tiazolidīndionu + metformīnu, salīdzinot ar tiazolidīndiona devas titrēšanu + metformīnu			
Izmaiņas 26. nedēļā (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47** (bezgalība, -0,35)
Izmaiņas 52. nedēļā (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42** (bezgalība, -0,28)
PPS = <i>per protocol set</i> (protokolam atbilstošā kopa) LOCF = <i>last observation carried forward</i> (pēdējā novērošana pārcelta uz priekšu) * Līdzvērtīgums un pārākums ir statistiski pierādīts [†] Vidējie rādītāji pēc mazāko kvadrātu metodes koriģēti atbilstoši iepriekš veiktai antihiperglikēmiskai terapijai un sākotnējām vērtībām			

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Alogliptīna ieteicamo devu efektivitāti un drošumu placebo kontrolētā pētījumā (59 pacienti, kam 6 mēnešus tika lietots alogliptīns, un 56 pacienti, kam 6 mēnešus tika lietots placebo) atsevišķi pētīja apakšgrupā, kurā iekļauti pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un smagiem nieru darbības traucējumiem/terminālu nieru slimību, un konstatēja, ka tā atbilst pacientiem ar normālu nieru darbību konstatētam profilam.

Gados vecāki cilvēki (≥65 gadus veci)

Apvienotajā analīzē, izmantojot datus no pieciem placebo kontrolētiem pētījumiem, kuru ilgums bija 26 nedēļas, tika konstatēts, ka alogliptīna efektivitāte pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuru vecums bija ≥ 65 gadi, bija līdzīga kā pacientiem, kuru vecums bija < 65 gadi.

Turklāt ārstēšana ar alogliptīnu 25 mg devā vienreiz dienā līdz 52. nedēļai bija uzlabojusi sākotnējo HbA1c vērtību, un uzlabojums bija līdzīgs glipizīda (vidējā deva = 5,4 mg) radītajam uzlabojumam. Svarīgi, ka, neraugoties uz līdzīgām HbA1c un glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā rādītāju izmaiņām salīdzinājumā ar pētījuma sākumu alogliptīna un glipizīda ietekmē, hipoglikēmijas epizodes retāk piedzīvoja pacienti, kuri saņēma alogliptīnu 25 mg devā (5,4%), nevis pacienti, kuri saņēma glipizīdu (26,0%).

Klīniskais drošums

Kardiovaskulārais drošums

Apvienotā analīzē, izmantojot datus no 13 pētījumiem, kopējā kardiovaskulāras nāves, neletāla miokarda infarkta un neletāla insulta sastopamība starp pacientiem, kurus ārstēja ar 25 mg alogliptīna, aktīvu kontroles līdzekli vai placebo, bija līdzīga.

Turklāt ar 5 380 pacientiem, kuriem bija augsts kardiovaskulārais risks, veica prospektīvu, randomizētu, kardiovaskulāro iznākumu drošuma pētījumu, lai izvērtētu alogliptīna ietekmi, salīdzinot ar placebo (kad tas iekļauts aprūpes standartā), attiecībā uz nozīmīgiem nevēlamiem kardiovaskulāriem notikumiem (*major adverse cardiovascular events, MACE*), ieskaitot laiku līdz pirmajam jebkāda veida notikumam no saliktā kritērija, kuru veidoja kardiovaskulārā nāve, neletāls miokarda infarkts un neletāls insults pacientiem ar nesenu (15 līdz 90 dienas) akūtu koronāru notikumu. Pēc sākotnējiem rādītājiem pacientu vidējais vecums bija 61 gads, vidējais ilgums ar cukura diabētu 9,2 gadi, un vidējā HbA1c vērtība 8,0%.

Pētījums pierādīja, ka alogliptīns nepalielināja MACE risku, salīdzinot ar placebo [riska attiecība: 0,96; vienpusējs 99% ticamības intervāls: 0-1,16]. Alogliptīna grupā 11,3% pacientu novēroja MACE, salīdzinot ar 11,8% pacientu placebo grupā.

4. tabula. MACE, par kuriem ziņots kardiovaskulāro iznākumu pētījumā		
	Pacientu skaits (%)	
	Alogliptīns 25 mg	Placebo
	N=2 701	N=2 679
Primārais saliktais mērķa kritērijs [pirmais notikums - KV nāve, neletāls MI un neletāls insults]	305 (11,3)	316 (11,8)
Kardiovaskulāra nāve*	89 (3,3)	111 (4,1)
Neletāls miokarda infarkts	187 (6,9)	173 (6,5)
Neletāls insults	29 (1,1)	32 (1,2)
*Kopumā letāls iznākums (visu cēloņu mirstība) bija 153 pacientiem (5,7%) alogliptīna grupā un 173 pacientiem (6,5%) placebo grupā.		

703 pacientiem novēroja notikumu sekundāra MACE saliktā mērķa kritērija ietvaros (pirmais notikums bija kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts, neletāls insults un steidzama revaskularizācijas nepieciešamība nestabilas stenokardijas dēļ). Alogliptīna grupā 12,7% (344 pacientiem) novēroja notikumu sekundārā MACE saliktā mērķa kritērija ietvaros, salīdzinot ar 13,4% (359 pacientiem) placebo grupā [riska attiecība = 0,95; vienpusējs 99% ticamības intervāls: 0-1,14].

Hipoglikēmija

Apvienotajā analīzē, kurā izmantoja datus no 12 pētījumiem, jebkādu hipoglikēmijas epizožu kopējā sastopamība pacientiem, kurus ārstēja ar 25 mg alogliptīna, bija mazāka nekā pacientiem, kurus ārstēja ar 12,5 mg alogliptīna, aktīvu kontroles līdzekli vai placebo (attiecīgi 3,6%, 4,6%, 12,9% un 6,2%). Vairumā šādu epizožu intensitāte bija no vieglas līdz vidēji smagai. Kopējā smagas hipoglikēmijas epizožu sastopamība starp pacientiem, kurus ārstēja ar 25 mg alogliptīna, un starp pacientiem, kurus ārstēja ar 12,5 mg alogliptīna, bija līdzīga, un mazāka nekā sastopamība pacientiem, kurus ārstēja ar aktīvo kontroles līdzekli vai placebo (attiecīgi 0,1%, 0,1%, 0,4% un 0,4%). Prospektīvā, randomizētā, kontrolētā kardiovaskulāro iznākumu pētījumā pētnieks ziņoja, ka hipoglikēmijas notikumi

pacienti, kuri saņēma placebo (6,5%) un pacientiem, kuri saņem alogliptīnu (6,7%) papildus standarta aprūpei, bija līdzīgi.

Klīniskajā pētījumā, lietojot alogliptīnu monoterapijas veidā, hipoglikēmijas sastopamība bija līdzīga tai, kāda novērota, lietojot placebo, un mazāka nekā placebo, lietojot citā pētījumā papildus sulfonilurīnvielas atvasinājumam.

Lielāku hipoglikēmijas biežumu konstatēja trīskāršas terapijas gadījumā kopā ar tiazolidīndionu un metformīnu un kombinācijā ar insulīnu, kā novērots arī citiem DPP-4 inhibitoriem.

Uzskata, ka pacienti (vecums ≥ 65 gadi) ar 2. tipa cukura diabētu ir pakļauti lielākam hipoglikēmijas epizožu riskam nekā pacienti, kuru vecums ir < 65 gadi. Apvienotajā analizē, izmantojot datus no 12 pētījumiem, kopējā jebkādu hipoglikēmijas epizožu sastopamība starp pacientiem, kuru vecums bija ≥ 65 gadi un kurus ārstēja ar 25 mg alogliptīna (3,8%), bija līdzīgs kā pacientiem, kuru vecums bija < 65 gadi (3,6%).

Pediatriskā populācija

Tika veikts dubultmaskēts, randomizēts, placebo kontrolēts, starptautisks pētījums (6 valstis, 37 vietas) ar bērniem (no 10 līdz 17 gadus veciem), kuriem ir 2. tipa cukura diabēts ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, neskatoties uz diētu un/vai fiziskiem vingrinājumiem, terapija ar vai bez metformīna un/vai insulīna fona terapijas. Kopumā 151 pacients (ieskaitot 27 bez fona terapijas, 124 ar metformīna un/vai insulīna terapiju) tika randomizēts 1:1 un saņēma ārstēšanu ar 25 mg alogliptīna ($n=75$) vai placebo ($n=76$) vienu reizi dienā. Netika novērota statistiski nozīmīga atšķirība starp ārstēšanu ar 25 mg alogliptīna, salīdzinot ar placebo attiecībā uz primāro efektivitātes mērķa kritēriju HbA1c izmaiņām no sākuma stāvokļa līdz 26. nedēļai starp personām pilnas analīzes kopā (*full analysis set-FAS*) vai protokolam atbilstošā kopā (*per protocol set-PPS*), FAS sensitivitātes analizē vai jebkurās apakšgrupās, tostarp pacientiem bez fona pretidiabēta terapijas un pacientiem, kas saņem metformīna un/vai insulīna fona terapiju. Līdzīgi rezultāti tika novēroti attiecībā uz HbA1c izmaiņu sekundārajiem mērķa kritērijiem, salīdzinot ar sākuma stāvokli 12., 18., 39. un 52. nedēļā starp cilvēkiem FAS un PPS grupās.

Šī pētījuma rezultāti ir parādīti 5. tabulā.

5.tabula. HbA1c izmaiņas no sākuma stāvokļa 26.nedēļā pediatriskajiem pacientiem (10-17 gadi) ar 2.tipa cukura diabētu, lietojot 25 mg alogliptīnu vai placebo vienu reizi dienā		
Terapijas grupa	HbA1c (%)*	HbA1c (%) atšķirība alogliptīns vs. placebo*
25 mg alogliptīns	0,091 $\pm$ 0,288 (n= 54)	0,102 [-0,627, 0,831]
placebo	-0,011 $\pm$ 0,281 (n= 56)	
*vidējie rādītāji pēc mazāko kvadrātu metodes $\pm$ S.K. [] uzrāda divpusēju 95% ticamības intervālu S.K. – standarta kļūda		

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ir pierādīts, ka alogliptīna farmakokinētika veseliem indivīdiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ir līdzīga.

Uzsūkšanās

Alogliptīna absolūtā biopieejamība ir aptuveni 100%.

Lietošana ēdienreizes ar augstu tauku saturu laikā nemainīja kopējo un maksimālo alogliptīna iedarbības līmeni. Tādēļ Vipidia var lietot ēdienreīžu laikā vai neatkarīgi no tām.

Pēc vienreizējas perorālas līdz 800 mg lielas devas lietošanas veseliem indivīdiem alogliptīns strauji uzsūcās, un maksimālā koncentrācija plazmā tika konstatēta 1 līdz 2 stundu laikā (vidējais T_{max}) pēc zāļu lietošanas.

Ne veseliem indivīdiem, ne pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu nenovēroja klīniski nozīmīgu uzkrāšanos pēc vairākkārtējas lietošanas.

Kopējais un maksimālais alogliptīna iedarbības līmenis paaugstinājās proporcionāli vienreizējo devu amplitūdā no 6,25 mg līdz 100 mg (aptverot visu terapeitisko devu amplitūdu). Alogliptīna AUC individuālo variāciju koeficients bija neliels (17%).

Izkliede

Pēc vienreizējas 12,5 mg lielas alogliptīna devas lietošanas veseliem indivīdiem sadalījuma tilpums terminālās fāzes laikā bija 417 l, kas liecina par labu aktīvās vielas sadalījumu audos.

Ar plazmas olbaltumvielām alogliptīns saistās 20–30% apmērā.

Biotransformācija

Alogliptīns nav pakļauts plašam metabolismam, 60-70% no aktīvās vielas devas izdalās neizmainītā veidā ar urīnu.

Pēc perorālas [^{14}C] alogliptīna devas lietošanas nelielā daudzumā konstatēja divus metabolītus, proti, N-demetilētu alogliptīnu, M-I (< 1% no pamatsavienojuma), un N-acetilētu alogliptīnu, M-II (< 6% no pamatsavienojuma). M-I ir aktīvs metabolīts, un tas, līdzīgi alogliptīnam, ir ļoti selektīvs DPP-4 inhibitors; M-II nepiemīt nekāda inhibējoša aktivitāte pret DPP-4 vai citiem ar DPP saistītiem enzīmiem. *In vitro* dati liecina, ka ierobežotajā alogliptīna metabolismā iesaistīti CYP2D6 un CYP3A4.

In vitro pētījumi liecina, ka alogliptīns neinducē CYP1A2, CYP2B6 vai CYP2C9 un neinhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A4 tādā koncentrācijā, kāda tiek sasniegta, lietojot ieteikto alogliptīna dienas devu, proti, 25 mg. *In vitro* pētījumi liecina, ka alogliptīns ir vājš CYP3A4 inducētājs, taču *in vivo* pētījumos nav pierādīts, ka alogliptīns inducētu CYP3A4.

In vitro pētījumos alogliptīns neinhibēja šādus renālos transportētājus: OAT1, OAT3 un OCT2.

Alogliptīns galvenokārt pastāv (R)-enantiomēra formā (> 99%), un tam nepiemīt vai minimāli piemīt spēja hīrāli pārveidoties par (S)-enantiomēru *in vivo*. Lietojot terapeitiskās devas, (S)-enantiomērs nav konstatējams.

Eliminācija

Alogliptīns tika eliminēts ar vidējo terminālo pusperiodu ($T_{1/2}$) aptuveni 21 stunda.

Pēc perorālas [^{14}C] alogliptīna devas lietošanas 76% no kopējās radioaktivitātes tika izvadīti ar urīnu, bet 13% — ar fēcēm.

Alogliptīna vidējais renālais klīrens (170 ml/min) bija lielāks nekā vidējais aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aptuveni 120 ml/min), kas liecina par zināmu aktīvu izdalīšanos caur nierēm.

Atkarība no laika

Alogliptīna kopējā sistēmiskā iedarbība ($\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$) pēc vienreizējas devas lietošanas bija līdzīga kā sistēmiskā iedarbība vienā devas intervālā ($\text{AUC}_{(0-24)}$) pēc 6 dienām, kad zāles tika lietotas vienreiz dienā. Tas liecina, ka pēc vairākkārtējas lietošanas alogliptīna kinētika nav atkarīga no laika.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Vienreizēju 50 mg lielu alogliptīna devu lietoja 4 pacientu grupām ar atšķirīgu nieru darbības traucējumu pakāpi (CrCl , izmantojot *Cockcroft-Gault* formulu): viegliem ($\text{CrCl} = > 50$ līdz ≤ 80 ml/min), vidēji smagiem ($\text{CrCl} = \geq 30$ līdz ≤ 50 ml/min) un smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{CrCl} = < 30$ ml/min) un ar nieru slimību galējā stadijā, kad tiek veikta hemodialīze.

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem novēroja aptuveni 1,7 reizes lielu AUC pieaugumu. Tomēr, tā kā alogliptīna AUC vērtību sadalījums šiem pacientiem iekļāvās tajās pašās robežās kā kontroles indivīdiem, deva pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību galējā stadijā, kad tiek veikta hemodialīze, novērots alogliptīna sistēmiskās iedarbības pieaugums attiecīgi par 2 un 4 reizēm. (Pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā tika veikta hemodialīze uzreiz pēc alogliptīna lietošanas. Pamatojoties uz vidējo koncentrāciju dializātā, 3 stundas ilgā hemodialīzes sesijā tika izvadīti aptuveni 7% aktīvās vielas.) Tādēļ, lai saglabātu tādu pašu alogliptīna sistēmisko iedarbību, kādu novēro pacientiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem, pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem vai pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā, kad nepieciešama dialīze, jālieto mazākas alogliptīna devas (skatīt iepriekš un 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem alogliptīna kopējā sistēmiskā iedarbība bija aptuveni par 10% mazāka, un maksimālā iedarbība bija aptuveni par 8% mazāka nekā veselīgiem indivīdiem kontroles grupā. Šādas pakāpes samazinājumu neuzskatīja par klīniski nozīmīgu. Tādēļ pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (vērtējums pēc *Child-Pugh* skalas no 5 līdz 9) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pētījumi par alogliptīna lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (vērtējums pēc *Child-Pugh* skalas > 9 , skatīt 4.2. apakšpunktu) nav veikti.

Vecums, dzimums, rase, ķermeņa masa

Vecums (vecums no 65 līdz 81 gadam), dzimums, rase (baltā, melnā un aziātu) un ķermeņa masa neradīja nekādu klīniski nozīmīgu ietekmi uz alogliptīna farmakokinētiku. Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Alogliptīna farmakokinētika pēc iekšķīgas alogliptīna benzoāta devu lietošanas tika novērtēta bērniem ar 2. tipa cukura diabētu vecumā no 10 līdz 17 gadiem. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vidējā iedarbība bērniem bija nedaudz zemāka, t.i., mazāka par 25% atšķirībā no AUC_{τ} un C_{max} pieaugušajiem ar iedarbību pēc vairākām 25 mg devām dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ķermeņa masas diapazons bija no 54,5 līdz 195 kg bērniem un no 71,7 līdz 130 kg pieaugušajiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un toksisku ietekmi neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Līmenis, kādā nenovēroja nevēlamu ietekmi (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem, kuru ilgums bija attiecīgi līdz 26 un 39 nedēļām, ļāva noteikt sistēmiskās iedarbības robežvērtības, kas bija aptuveni attiecīgi 147 un 227 reizes augstākas par sistēmisko iedarbību cilvēkiem, lietojot ieteikto dienas devu, proti, 25 mg alogliptīna.

Standarta genotoksicitātes pētījumos *in vitro* un *in vivo* alogliptīns nebija genotoksisks.

Alogliptīns nebija kancerogēns 2 gadus ilgos kancerogenitātes pētījumos, ko veica ar žurkām un pelēm. Lietojot mazāko devu (kas 27 reizes pārsniedz iedarbības līmeni cilvēkam), žurku tēviņu urīnpūslī novēroja minimālu vai nelielu vienkāršā pārējas epitēlija šūnu hiperplāziju; līmenis bez novērotas ietekmes (*no observed effect level*; NOEL) nav skaidri noteikts.

Sistēmiskajai iedarbībai ievērojami pārsniedzot sistēmisko iedarbību cilvēkiem ieteiktās devas lietošanas gadījumā, nenovēroja alogliptīna nevēlamu ietekmi uz žurku auglību, reprodukciju vai agrīno embrionālo attīstību. Lai gan fertilitāte netika ietekmēta, tēviņiem novēroja nelielu, statistisku patoloģisku spermas rādītāju gadījumu skaita pieaugumu, taču ar tādu sistēmiskās iedarbības līmeni, kas ievērojami pārsniedza sistēmiskās iedarbības līmeni cilvēkiem ieteiktās devas lietošanas gadījumā.

Žurkām alogliptīns šķērso placentāro barjeru.

Alogliptīns nebija teratogēns žurkām vai trušiem, sistēmiskās iedarbības līmenim NOAEL ievērojami pārsniedzot sistēmiskās iedarbības līmeni cilvēkiem ieteiktās devas lietošanas gadījumā. Lielākas alogliptīna devas nebija teratogēnas, taču bija toksiskas mātītei un bija saistītas ar kavētu un/vai iztrūkstošu kaulu pārkaulošanos un samazinātu augļa svaru.

Pre- un postnatālās attīstības pētījumā ar žurkām, sistēmiskajai iedarbībai ievērojami pārsniedzot to, kāda vērojama cilvēkiem pēc ieteiktās devas lietošanas, kaitīgu ietekmi uz embrija attīstību vai uz mazuļu augšanu un attīstību nenovēroja. Lielākas alogliptīna devas samazināja mazuļu svaru un izraisīja noteiktu ietekmi uz attīstību, ko uzskatīja par sekundāru un saistītu ar nelielo svaru.

Pētījumi ar žurkām laktācijas periodā liecina, ka alogliptīns izdalās pienā.

Jaunām žurkām pēc atkārtotu devu lietošanas 4 un 8 nedēļu garumā ar alogliptīnu saistīta ietekme nav novērota.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts
Mikrokristāliskā celuloze
Hidroksipropilceluloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Makrogols 8000

Apdrukāšanas tinte

Šellaka
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Polihlortrifluoretilēna (PHTFE)/polivinilhlorīda (PVH) blisteri ar caurspiežamu pārsedzošu alumīnija foliju. Iepakojuma lielums par 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 vai 100 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/844/001-030

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 19. septembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 24. maijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Īrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vipidia 6,25 mg apvalkotās tabletes
alogliptin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 6,25 mg alogliptīna (benzoāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Perorālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Vipidia 6,25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vipidia 6,25 mg tabletes

alogliptin

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Takeda

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vipidia 12,5 mg apvalkotās tabletes

alogliptin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 12,5 mg alogliptīna (benzoāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Perorālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vipidia 12,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vipidia 12,5 mg tabletes

alogliptin

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Takeda

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vipidia 25 mg apvalkotās tabletes

alogliptin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 25 mg alogliptīna (benzoāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Perorālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vipidia 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18.	UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA
------------	---

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vipidia 25 mg tabletes

alogliptin

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Takeda

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Vipidia 25 mg apvalkotās tabletes Vipidia 12,5 mg apvalkotās tabletes Vipidia 6,25 mg apvalkotās tabletes *alogliptin*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vipidia un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vipidia lietošanas
3. Kā lietot Vipidia
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vipidia
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Vipidia un kādam nolūkam tās lieto

Vipidia satur aktīvo vielu alogliptīnu, kas pieder pie zāļu grupas, ko dēvē par DPP-4 inhibitoriem (dipeptidilpeptidāzes-4 inhibitori), kas ir „perorālie pretdiabēta līdzekļi”. To lieto cukura līmeņa asinīs pazemināšanai pieaugušiem cilvēkiem ar 2. tipa cukura diabētu. 2. tipa cukura diabētu sauc arī par insulīnneatkarīgo cukura diabētu jeb INCD.

Vipidia darbojas, lai palielinātu insulīna daudzumu organismā pēc ēdienreizes un lai samazinātu cukura daudzumu organismā. Vipidia jālieto kopā ar citām pretdiabēta zālēm, kuras ārsts Jums ir parakstījis, piemēram, ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem (piemēram, glipizīdu, tolbutamīdu, glibenklamīdu), metformīnu un/vai tiazolidīndioniem (piemēram, pioglitazonu) un metformīnu un/vai insulīnu.

Vipidia lieto, ja Jūsu glikozes līmeni asinīs nav iespējams pietiekami kontrolēt ar diētu, fiziskām aktivitātēm un vienu vai vairākām no šīm citām iekšķīgi lietojamām pretdiabēta zālēm. Svarīgi, lai Jūsu turpinātu lietot citas Jums nozīmētās pretdiabēta zāles, kā arī ievērot Jūsu medmāsas vai ārsta sniegtos norādījumus par diētu un fiziskām aktivitātēm.

2. Kas Jums jāzina pirms Vipidia lietošanas

Nelietojiet Vipidia šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret alogliptīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir bijusi smaga alerģiska reakcija pret jebkurām citām līdzīgām zālēm, kuras Jūs lietojat, lai kontrolētu cukura līmeni asinīs. Smagas alerģiskas reakcijas simptomi var būt, piemēram, šādi: izsitumi, virs ādas virsmas pacelti sarkani plankumi uz ādas (nātrene), sejas, lūpu, mēles un rīkles tūska, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu. Papildus simptomi var būt, piemēram, vispārēja nieze un karstuma sajūta, īpaši galvas matainās daļas, mutes, rīkles, delnu un pēdu apakšas rajonā (Stīvensa-Džonsona sindroms)

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Vipidia lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts (Jūsu organismā vispār neveidojas insulīns);
- ja Jums ir diabētiskā ketoacidozē (cukura diabēta komplikācija, kas rodas, kad organisms nespēj noārdīt glikozi nepietiekama insulīna daudzuma dēļ). Simptomi ietver pārmērīgas slāpes, biežu urinēšanu, ēstgribas trūkumu, slikto dūšu vai vemšanu un strauju ķermeņa masas samazināšanos;
- ja Jūs lietojat pret diabēta līdzekļus, ko sauc par sulfonilurīnvielas atvasinājumiem (piem., glipizīds, tolbutamīds, glibenklamīds), vai insulīnu. Lai izvairītos no pārāk zema cukura līmeņa asinīs (hipoglikēmijas), Jūsu ārsts var vēlēties samazināt Jūsu lietoto sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devu, ja Jūs lietojat kādu no tiem kopā ar Vipidia;
- ja Jums ir nieru slimība, Jūs aizvien varat lietot šīs zāles, bet Jūsu ārsts var samazināt to devu;
- ja Jums ir aknu slimība;
- ja Jums ir sirds mazspēja;
- ja kopā ar Vipidia Jūs lietojat insulīnu vai zāles cukura diabēta ārstēšanai, Jūsu ārsts var vēlēties samazinātu citu cukura diabēta ārstēšanai paredzēto zāļu vai insulīna devu, lai izvairītos no zema cukura līmeņa asinīs;
- ja Jums pašlaik ir vai agrāk ir bijusi aizkuņģa dziedzera slimība.

Sazinieties ar ārstu, ja novērojat pūšļus uz ādas, jo tās var būt pazīmes stāvoklim, ko sauc par bullozo pemfigoīdu. Ārsts var lūgt Jūs pārtraukt alogliptīna lietošanu.

Bērni un pusaudži

Vipidia nav ieteicama bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo šiem pacientiem tās nav iedarbīgas.

Citas zāles un Vipidia

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nav pieredzes, lietojot Vipidia grūtniecēm vai barošanas ar krūti periodā. Vipidia nedrīkst lietot grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā. Ārsts palīdzēs Jums izlemt vai turpināt barot bērnu ar krūti, vai turpināt lietot Vipidia.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav zināms, ka Vipidia ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Vipidia lietošana kombinācijā ar citām pret diabēta zālēm, ko sauc par sulfonilurīnvielas atvasinājumiem un insulīnu, vai kombinēto terapiju, kas ietver tiazolidīndionu un metformīnu, var izraisīt pārāk zemu cukura līmeni asinīs (hipoglikēmiju), kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Vipidia satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Vipidia

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Ārsts Jums nozīmēs Vipidia kopā ar vienām vai vairākām citām zālēm glikozes līmeņa kontrolei asinīs. Jūsu ārsts Jums norādīs, vai Jums jāmaina citu Jūsu lietoto zāļu daudzums.

Ieteicamā Vipidia deva ir 25 mg vienreiz dienā.

Pacienti ar nieru slimību

Ja Jums ir nieru slimība, Jūsu ārsts var parakstīt Jums mazāku devu. Tā var būt 12,5 mg vai 6,25 mg vienreiz dienā atkarībā no Jūsu nieru slimības smaguma pakāpes.

Pacienti ar aknu slimību

Ja Jums ir viegli vai vidēji smagi aknu darbības traucējumi, ieteicamā Vipidia deva ir 25 mg vienreiz dienā. Šīs zāles nav ieteicamas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, jo nav datu par šiem pacientiem.

Norijiet tableti(-es) veselu(-as), uzdzerot ūdeni. Jūs varat lietot šīs zāles kopā ar uzturu vai neatkarīgi no tā.

Ja esat lietojis Vipidia vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu nekā nepieciešams, vai ja šīs zāles lietojis kāds cits cilvēks vai bērns, nekavējoties sazinieties ar vai dodieties uz tuvāko neatliekamās palīdzības centru. Paņemiet līdzi šo instrukciju vai dažas tabletes, lai Jūsu ārsts zinātu, tieši ko esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Vipidia

Ja esat aizmirsis lietot vienu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Vipidia

Nepārtrauciet lietot Vipidia bez iepriekšējas konsultēšanās ar ārstu. Pārtraucot lietot Vipidia, Jums var paaugstināties cukura līmenis asinīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

PĀRTRAUCIET lietot Vipidia un nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja pamanāt jebkuru no šādām būtiskām blakusparādībām:

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- **Alerģiska reakcija.** Simptomi var būt šādi: izsitumi, nātrene, apgrūtināta rīšana vai elpošana, lūpu, sejas, rīkles vai mēles pietūkums un ģībonis.
- **Smaga alerģiska reakcija:** ādas bojājumi vai plankumi uz ādas, kas var progresēt līdz jēlumam, kam apkārt veidojas bāli vai sarkani gredzeni, pūšļi un vai/ādas lobīšanās ar tādiem iespējamiem simptomiem kā nieze, drudzis, vispārēja vājuma sajūta, sāpes locītavās, redzes problēmas, dedzināšana, sāpes vai nieze acīs un mutes čūlas (Stīvensa-Džonsona sindroms un daudzformu eritēma).
- **Smagas un nepārejošas sāpes vēderā** (kuņģa apvidū), kas var izstarot uz muguru, kā arī slikta dūša un vemšana, jo tā var būt aizkuņģa dziedzera iekaisuma (pankreatīta) pazīme.

Jums **jākonsultējas ar ārstu** arī tad, ja Jums rodas šādas blakusparādības.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- Lietojot Vipidia kombinācijā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas grupas zālēm (piem., ar glipizīdu, tolbutamīdu, glibenklamīdu), var rasties **zema cukura līmeņa asinīs** (hipoglikēmijas) **simptomi. Simptomi var būt šādi:** trīce, svīšana, trauksme, redzes miglošanās, lūpu tirpšana, bālums, garastāvokļa pārmaiņas vai apjukums. Jums zem normas robežas var pazemināties

- cukura līmenis asinīs, bet to var atkal paaugstināt, lietojot cukuru. Ieteicams nēsāt līdzī dažus cukurgraudus, saldumus, cepumus vai saldu augļu sulu.
- Simptomi, kas līdzinās saaukstēšanās simptomiem, piemēram, rīkles iekaisums, aizlikts vai nosprostots deguns;
 - Izsitumi;
 - Niezoša āda;
 - Galvassāpes;
 - Sāpes vēderā;
 - Caureja;
 - Gremošanas traucējumi, grēmas.

Nav zināmi:

- Aknu darbības traucējumi, piemēram, slikta dūša vai vemšana, sāpes vēderā, neparasts vai neizskaidrojams nogurums, ēstgribas zudums, tumšas krāsas urīns vai iedzeltena ādas vai acu baltumu krāsa.
- Saistaudu iekaisums nierēs (intersticiāls nefrīts);
- Pūšļi uz ādas (bullozs pemfigoīds).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vipidia

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „Derīgs līdz” un uz blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiē farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vipidia satur

- **Aktīvā viela** ir alogliptīns.

Katra 25 mg tablete satur alogliptīna benzoātu, kas atbilst 25 mg alogliptīna.

- **Citas sastāvdaļas** ir: mannīts, mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze, kroskarmeloze nātrija sāls, magnija stearāts, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), makrogols 8000, šellaka un melnais dzelzs oksīds (E172).

Katra 12,5 mg tablete satur alogliptīna benzoātu, kas atbilst 12,5 mg alogliptīna.

- **Citas sastāvdaļas** ir: mannīts, mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze, kroskarmeloze nātrija sāls, magnija stearāts, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), makrogols 8000, šellaka un melnais dzelzs oksīds (E172).

Katra 6,25 mg tablete satur alogliptīna benzoātu, kas atbilst 6,25 mg alogliptīna.

- **Citas sastāvdaļas** ir: mannīts, mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze, kroskarmeloze nātrija sāls, magnija stearāts, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), makrogols 8000, šellaka un melnais dzelzs oksīds (E172).

Vipidia ārējais izskats un iepakojums

- Vipidia 25 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir gaiši sarkanas, ovālas (aptuveni 9,1 mm garas un 5,1 mm platas), abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar pelēkas tintes uzdruku “TAK” un “ALG-25” vienā pusē.
- Vipidia 12,5 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir dzeltenas, ovālas (aptuveni 9,1 mm garas un 5,1 mm platas), abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar pelēkas tintes uzdruku “TAK” un “ALG-12.5” vienā pusē.
- Vipidia 6,25 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir gaiši sārtas, ovālas (aptuveni 9,1 mm garas un 5,1 mm platas), abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar pelēkas tintes uzdruku “TAK” un “ALG-6.25” vienā pusē.

Vipidia ir pieejamas blistera iepakojumos, kuros ir 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 vai 100 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.