

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vipidia 6,25 mg tabletki powlekane
Vipidia 12,5 mg tabletki powlekane
Vipidia 25 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Vipidia 6,25 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 6,25 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesu).

Vipidia 12,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 12,5 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesu).

Vipidia 25 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 25 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Vipidia 6,25 mg tabletki powlekane

Tabletki barwy jasnoróżowej, owalne (o długości około 9,1 mm i szerokości około 5,1 mm), obustronnie wypukłe, powlekane, z szarym nadrukiem „TAK” i „ALG-6.25” po jednej stronie.

Vipidia 12,5 mg tabletki powlekane

Tabletki barwy żółtej, owalne (o długości około 9,1 mm i szerokości około 5,1 mm), obustronnie wypukłe, powlekane, z szarym nadrukiem „TAK” i „ALG-12.5” po jednej stronie.

Vipidia 25 mg tabletki powlekane

Tabletki barwy jasnoczerwonej, owalne (o długości około 9,1 mm i szerokości około 5,1 mm), obustronnie wypukłe, powlekane, z szarym nadrukiem „TAK” i „ALG-25” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vipidia jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów, w wieku powyżej 18 lat, z cukrzycą typu 2. w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną, jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii (dostępne dane dotyczące różnych wariantów terapii skojarzonych patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Vipidia jest dostępny w mocach 25 mg, 12,5 mg i 6,25 mg, co umożliwia stosowanie różnych schematów leczenia.

Dorośli (≥ 18 lat)

Zalecana dawka alogliptyny to jedna tabletka 25 mg raz na dobę w leczeniu skojarzonym z metforminą, tiazolidynodionem, pochodną sulfonilomocznika lub insuliną lub w terapii trójkowej z metforminą i tiazolidynodionem lub insuliną.

W przypadku stosowania alogliptyny w skojarzeniu z metforminą i/lub tiazolidynodionem dawka metforminy lub tiazolidynodionu powinna pozostać niezmieniona i jednocześnie z nimi należy podawać produkt leczniczy Vipidia.

W przypadku stosowania alogliptyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną można rozważyć mniejszą dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania alogliptyny w skojarzeniu z metforminą i tiazolidynodionem, ponieważ obserwowano zwiększone ryzyko hipoglikemii podczas stosowania takiej terapii trójkowej (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia hipoglikemii można rozważyć stosowanie mniejszej dawki tiazolidynodionu lub metforminy.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dostosowanie dawki ze względu na wiek pacjentów nie jest konieczne. Niemniej jednak należy zachować ostrożność podczas dawkowania alogliptyny u pacjentów w podeszłym wieku, z uwagi na pogorszenie czynności nerek w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (CrCl) > 50 do ≤ 80 ml/min] nie jest konieczne dostosowanie dawki alogliptyny (patrz punkt 5.2).

W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} \geq 30$ do ≤ 50 ml/min) należy podawać połowę zalecanej dawki alogliptyny (12,5 mg raz na dobę; patrz punkt 5.2).

W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializowania, należy podawać jedną czwartą zalecanej dawki alogliptyny (6,25 mg raz na dobę). Alogliptynę można podawać bez względu na porę dializy. Doświadczenie związane ze stosowaniem u pacjentów wymagających dializowania nerek jest ograniczone. Nie przeprowadzono badań z alogliptyną u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia, należy przeprowadzać ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (od 5 do 9 punktów w skali Child-Pugh) nie jest konieczne dostosowanie dawki. Nie badano działania alogliptyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (> 9 punktów w skali Child-Pugh) i dlatego nie zaleca się jej stosowania u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności alogliptyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania. Alogliptyny nie należy stosować u dzieci i młodzieży ze względu na brak skuteczności. Patrz punkt 5.1.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Vipidia należy przyjmować raz na dobę z posiłkiem lub bez posiłku. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

Jeśli dawka leku została pominięta, pacjent powinien przyjąć ją jak najszybciej. Nie wolno stosować podwójnej dawki w ciągu doby.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub ciężkie reakcje nadwrażliwości w wywiadzie, w tym reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczynioruchowy, po podaniu inhibitora dipeptydylopeptydazy-4 (ang. DPP-4) (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produktu leczniczego Vipidia nie wolno stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1., ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej. Produkt leczniczy Vipidia nie zastępuje insuliny u pacjentów, u których jej podawanie jest konieczne.

Stosowanie z innymi produktami hipoglikemizującymi a hipoglikemia

W związku z większym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii w trakcie leczenia skojarzonego z pochodną sulfonylomocznika, insuliną lub w terapii skojarzonej z tiazolidynodionem oraz metforminą można rozważyć zmniejszenie dawek tych produktów leczniczych w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii podczas ich stosowania z alogliptyną (patrz punkt 4.2).

Niebadane terapie skojarzone

Nie badano leczenia alogliptyną w skojarzeniu z inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. *Sodium glucose co-transporter 2*, SGLT-2) lub analogami peptydu glukagonopodobnego 1 (ang. *Glucagon like peptide 1*, GLP-1) ani jako ustalonej terapii trójkowej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ konieczne jest dostosowanie dawki u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializowania, przed rozpoczęciem leczenia alogliptyną i okresowo w trakcie leczenia zaleca się dokonanie odpowiedniej oceny czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Doświadczenie związane ze stosowaniem u pacjentów wymagających dializowania nerek jest ograniczone. Nie przeprowadzono badań z alogliptyną u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano działania alogliptyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (> 9 punktów w skali Child-Pugh) i dlatego nie zaleca się u nich jej stosowania (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Niewydolność serca

Doświadczenie w zakresie stosowania alogliptyny w badaniach klinicznych u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w klasie czynnościowej III i IV NYHA (ang. *New York Heart Association*) jest ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność u tych pacjentów.

Reakcje nadwrażliwości

W przypadku stosowania inhibitorów DPP-4 obserwowano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy i złuszczone choroby skórne w tym zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy, a w przypadku stosowania alogliptyny zgłaszano je spontanicznie po wprowadzeniu jej do obrotu. Częstość reakcji anafilaktycznych zgłaszanych podczas badań klinicznych alogliptyny była mała.

Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie inhibitorów DPP-4 wiąże się z ryzykiem ostrego zapalenia trzustki. W zbiorczej analizie danych z 13 badań ogólny odsetek zgłoszeń zapalenia trzustki u pacjentów leczonych alogliptyną w dawce 25 mg, 12,5 mg, kontrolną substancją czynną lub placebo wynosił odpowiednio 2, 1, 1 lub 0 zdarzeń na 1000 pacjentolat. W badaniu oceniającym wpływ na układ sercowo-naczyniowy odsetek zgłoszeń zapalenia trzustki u pacjentów leczonych alogliptyną lub placebo wynosił odpowiednio 3 lub 2 zdarzenia na 1000 pacjentolat. Reakcje niepożądane - ostre zapalenie trzustki, zgłaszano spontanicznie po wprowadzeniu leku do obrotu. Pacjentów należy poinformować o typowych objawach ostrego zapalenia trzustki, takich jak uporczywy, silny ból brzucha, który może promieniować do pleców. Jeśli u pacjenta podejrzewa się zapalenie trzustki, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Vipidia. W przypadku potwierdzenia zapalenia trzustki nie wolno wznowiać leczenia produktem Vipidia. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Wpływ na czynność wątroby

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano zaburzenia czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. Pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją w zakresie ewentualnych nieprawidłowych oznak czynności wątroby. U pacjentów z objawami wskazującymi na uszkodzenie wątroby należy niezwłocznie wykonać próby wątrobowe. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowych wyników i braku ich alternatywnej etiologii należy rozważyć zaprzestanie leczenia alogliptyną.

Pemfigoid pęcherzowy skórny

U pacjentów przyjmujących inhibitory DPP-4, w tym alogliptynę, po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia pemfigoidu pęcherzowego. Jeśli podejrzewa się pemfigoid pęcherzowy, należy przerwać stosowanie alogliptyny.

Vipidia zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Działanie innych produktów leczniczych na alogliptynę

Alogliptyna jest wydalana głównie w postaci niezmienionej z moczem i metabolizowana przez izoenzymy cytochromu (CYP) P450 w nieznacznym stopniu (patrz punkt 5.2). W związku z tym nie wykazano interakcji alogliptyny z inhibitorami CYP i nie przewiduje się ich wystąpienia.

Ponadto, wyniki badań klinicznych dotyczących interakcji nie wykazują klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę alogliptyny produktów takich jak: gemfibrozyl (inhibitor CYP2C8/9), flukonazol (inhibitor CYP2C9), ketokonazol (inhibitor CYP3A4), cyklosporyna (inhibitor glikoproteiny P), wogliboza (inhibitor alfa glukozydazy), digoksyna, metformina, cymetydyna, pioglitazon i atorwastatyna.

Działanie alogliptyny na inne produkty lecznicze

Badania *in vitro* sugerują, że alogliptyna ani nie hamuje, ani nie indukuje izoenzymów CYP 450 w stężeniach występujących po podaniu alogliptyny w zalecanej dawce 25 mg (patrz punkt 5.2). W związku z tym nie wykazano i nie przewiduje się interakcji alogliptyny z substratami izoenzymów CYP 450. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że alogliptyna nie była ani substratem, ani inhibitorem głównych transporterów związanych z usuwaniem substancji czynnej przez nerki: organiczny transporter anionów-1, organiczny transporter anionów-3 lub organiczny transporter kationów-2 (ang. *Organic cationic transporter-2*, OCT2). Ponadto, dane z badań klinicznych nie sugerują interakcji z inhibitorami ani z substratami glikoproteiny P.

W badaniach klinicznych alogliptyna nie wywierała klinicznie istotnego działania na farmakokinetykę kofeiny, (R)-warfaryny, pioglitazonu, gliburydu, tolbutamidu, (S)-warfaryny, dekstrometorfanu, atorwastatyny, midazolamu, doustnego środka antykoncepcyjnego (noretyndronu i etynyloestradiolu), digoksyny, feksofenadyny, metforminy lub cymetydyny, tym samym potwierdzając *in vivo* niewielką tendencję alogliptyny do interakcji z substratami CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, glikoproteiny P i OCT2.

U zdrowych ochotników alogliptyna, w przypadku równoczesnego podania z warfaryną, nie wywierała wpływu na wartość czasu protrombinowego ani na wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *International Normalised Ratio*, INR).

Leczenie alogliptyną w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi

Wyniki badań stosowania alogliptyny w skojarzeniu z metforminą, pioglitazonem (tiazolidynodion), woglibozą (inhibitor alfa-glukozydazy) i gliburydem (pochodna sulfonilomocznika) nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania alogliptyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania alogliptyny w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy alogliptyna przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie alogliptyny do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie alogliptyny, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie badano wpływu alogliptyny na płodność u ludzi. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie obserwowano niekorzystnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Vipidia nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy ostrzec o ryzyku hipoglikemii, szczególnie w przypadku terapii skojarzonej z pochodną sulfonilomocznika, insuliną lub w terapii skojarzonej z tiazolidynodionem i metforminą.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podane informacje opierają się na danych pochodzących łącznie od 9405 pacjentów z cukrzycą typu 2., w tym 3750 pacjentów leczonych alogliptyną w dawce 25 mg i 2476 pacjentów leczonych alogliptyną w dawce 12,5 mg, którzy uczestniczyli w jednym badaniu klinicznym 2 fazy lub 12 badaniach klinicznych 3 fazy podwójnie zaślepionych, z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub kontrolną substancję czynną. Ponadto, przeprowadzono badanie oceniające wpływ na układ sercowo-naczyniowy obejmujące 5380 pacjentów z cukrzycą typu 2, u których niedawno wystąpił ostry zespół wieńcowy, z czego 2701 pacjentów przyjmowało alogliptynę, a 2679 pacjentów – placebo. Podczas tych badań oceniano działanie alogliptyny w kontroli glikemii i bezpieczeństwo jej stosowania w monoterapii, w początkowej terapii skojarzonej z metforminą lub tiazolidynodionem oraz jako leku uzupełniającego oprócz metforminy lub pochodnej sulfonilomocznika lub tiazolidynodionu (z lub bez metforminy lub pochodnej sulfonilomocznika) lub insuliny (z metforminą lub bez niej).

W zbiorczej analizie danych pochodzących z 13 badań łączna częstość występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i działań niepożądanych powodujących zaprzestanie leczenia była porównywalna u pacjentów leczonych alogliptyną w dawce 25 mg, alogliptyną w dawce 12,5 mg, kontrolną substancją czynną lub placebo. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym u pacjentów leczonych alogliptyną w dawce 25 mg był ból głowy.

Bezpieczeństwo stosowania alogliptyny wśród osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i młodszych (< 65 lat) było podobne.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane podano zgodnie z klasyfikacją układ/narząd i częstością występowania. Częstość określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zbiorcze zestawienie działań niepożądanych obserwowanych w głównych badaniach klinicznych 3. fazy z grupą kontrolną, oceniających stosowanie alogliptyny w monoterapii i jako leku wspomagającego w terapii skojarzonej z udziałem 5659 pacjentów przedstawiono poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Częstość działań niepożądanych
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze zakażenie górnych dróg oddechowych zapalenie jamy nosowo-gardłowej	często często
Zaburzenia układu immunologicznego nadwrażliwość	częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania hipoglikemia	często
Zaburzenia układu nerwowego ból głowy	często
Zaburzenia żołądka i jelit ból brzucha choroba refluksowa przełyku biegunka ostre zapalenie trzustki	często często często częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych zaburzenia czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby	częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej swięd wysypka złuszczające choroby skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona rumień wielopostaciowy obrzęk naczynioruchowy pokrzywka pemfigoid pęcherzowy	często często częstość nieznana częstość nieznana częstość nieznana częstość nieznana częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych śródmiąższowe zapalenie nerek	częstość nieznana

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym alogliptyny stosowanej u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2. w wieku od 10 do 17 lat profil działań niepożądanych był porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Największe dawki alogliptyny podane podczas badań klinicznych to pojedyncza dawka 800 mg podawana zdrowym ochotnikom (co odpowiada 32-krotnej zalecanej dawce dobowej alogliptyny wynoszącej 25 mg) oraz pojedyncza dawka 400 mg podawana raz na dobę przez 14 dni pacjentom z cukrzycą typu 2. (co odpowiada 16-krotnej zalecanej dawce dobowej alogliptyny wynoszącej 25 mg).

Leczenie

W przypadku przedawkowania należy stosować odpowiednie leczenie podtrzymujące dostosowane do stanu klinicznego pacjenta.

Niewielkie ilości alogliptyny są usuwane podczas hemodializy (około 7% substancji usunięto podczas hemodializy trwającej 3 godziny), dlatego w przypadku przedawkowania hemodializa daje niewielką korzyść kliniczną. Nie wiadomo, czy alogliptyna jest usuwana podczas dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu cukrzycy; inhibitory dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4).

Kod ATC: A10BH04

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Alogliptyna jest silnym i wysoce wybiórczym inhibitorem DPP-4, który jest ponad 10 000-krotnie bardziej wybiórczy dla DPP-4 niż dla innych pokrewnych enzymów, w tym DPP-8 i DPP-9. DPP-4 jest głównym enzymem uczestniczącym w szybkim rozpadzie hormonów inkretynowych, peptydu glukagonopodobnego 1 (ang. GLP-1) i GIP (glukozozależny polipeptyd insulinotropowy), które są wydzielane przez jelita, a ich stężenie zwiększa się po spożyciu posiłku. GLP-1 i GIP zwiększają biosyntezę i wydzielanie insuliny z komórek beta trzustki; ponadto GLP-1 hamuje wydzielanie glukagonu i wytwarzanie glukozy w wątrobie. Dlatego alogliptyna poprawia kontrolę glikemii za pośrednictwem mechanizmu glukozozależnego, w ramach którego następuje zwiększenie wydzielania insuliny i zmniejszenie stężeń glukagonu w przypadku dużego stężenia glukozy.

Skuteczność kliniczna

Stosowanie alogliptyny badano w monoterapii, w początkowej terapii skojarzonej z metforminą lub tiazolidynodionem oraz jako lek wspomagający oprócz metforminy lub pochodnej sulfonilomocznika lub tiazolidynodionu (z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika lub bez nich) lub insuliny (z metforminą lub bez niej).

Podanie alogliptyny w dawce 25 mg pacjentom z cukrzycą typu 2. powodowało największe hamowanie DPP-4 w ciągu 1 do 2 godzin i przekraczało 93% zarówno po podaniu pojedynczej dawki 25 mg, jak i po 14 dniach podawania tej dawki raz na dobę. Hamowanie DPP-4 pozostawało na poziomie powyżej 81% przez 24 godziny po 14 dniach dawkowania. Po uśrednieniu stężeń glukozy 4 godziny po posiłku (po śniadaniu, obiedzie i kolacji), 14-dniowe leczenie alogliptyną w dawce 25 mg powodowało średnie, skorygowane wobec placebo, zmniejszenie stężenia glukozy w odniesieniu do stężenia wyjściowego o -35,2 mg/dl.

Alogliptyna w dawce 25 mg, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z 30 mg pioglitazonu, znacznie zmniejszała stężenia glukozy i glukagonu po posiłku, jednocześnie znacznie zwiększając stężenie aktywnego GLP-1 po posiłku po 16 tygodniach w porównaniu do placebo ($p < 0,05$). Ponadto, alogliptyna w dawce 25 mg stosowana w monoterapii oraz w skojarzeniu z pioglitazonem w dawce 30 mg powodowała statystycznie istotne ($p < 0,001$) zmniejszenie stężenia trójglicerydów po 16. tygodniu tygodniach, mierzonych jako poposiłkowa, zwiększająca się zmiana $AUC_{(0-8)}$ od pomiaru początkowego w porównaniu do placebo.

Łącznie 14 779 pacjentów z cukrzycą typu 2., w tym 6448 pacjentów leczonych alogliptyną w dawce 25 mg i 2476 pacjentów leczonych alogliptyną w dawce 12,5 mg, uczestniczyło w jednym badaniu klinicznym 2. fazy lub 13 badaniach klinicznych 3. fazy (w tym w badaniu z oceną układu sercowo-

naczyniowego), podwójnie zaślepionych, z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub kontrolną substancję czynną, oceniających wpływ alogliptyny na kontrolę glikemii i bezpieczeństwo jej stosowania. W tych badaniach 2257 pacjentów leczonych alogliptyną było w wieku 65 lat lub starszych, a 386 pacjentów leczonych alogliptyną było w wieku 75 lat lub starszych. W badaniach uczestniczyło 5744 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, 1290 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i 82 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek, którzy byli leczeni alogliptyną.

Leczenie alogliptyną w zalecanej dawce dobowej 25 mg poprawiało kontrolę glikemii zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej jako lek początkowy lub jako lek dodatkowy. Wykazano to za pomocą klinicznie istotnego i statystycznie znamiennego zmniejszenia stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) i stężenia glukozy w osoczu na czczo w porównaniu do grupy kontrolnej, mierzonego od rozpoczęcia leczenia do punktu końcowego badania. Zmniejszenie stężenia HbA1c było podobne u pacjentów w różnych podgrupach obejmujących zaburzenia czynności nerek, wiek, płeć, rasę i indeks masy ciała, przy czym różnice pomiędzy poszczególnymi rasami (np. białą i inną) były niewielkie. Ponadto, u pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg, niezależnie od dawki leku przyjmowanego przed rozpoczęciem stosowania badanego leku, obserwowano klinicznie istotne zmniejszenia wartości stężenia HbA1c w porównaniu do grupy kontrolnej. Większe wyjściowe stężenie HbA1c wiązało się z większym zmniejszeniem stężenia HbA1c. Wpływ alogliptyny na masę ciała i lipidy był neutralny.

Alogliptyna w monoterapii

Po 26 tygodniach leczenie alogliptyną w dawce 25 mg raz na dobę spowodowało statystycznie istotną poprawę w stosunku do pomiaru początkowego HbA1c i stężenia glukozy w osoczu na czczo w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (Tabela 2.).

Alogliptyna jako lek wspomagający w leczeniu metforminą

Dodanie alogliptyny w dawce 25 mg raz na dobę do leczenia chlorowodorkiem metforminy (średnia dawka= 1847 mg) spowodowało po 26 tygodniach leczenia statystycznie istotną poprawę wartości HbA1c i stężenia glukozy w osoczu na czczo w stosunku do pomiaru początkowego w porównaniu do grupy kontrolnej, w której dodano placebo (Tabela 2.). Po 26 tygodniach leczenia znacznie więcej pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg (44,4%) uzyskało docelowe stężenie HbA1c wynoszące $\leq 7,0\%$ w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (18,3%) ($p<0,001$).

Dodanie alogliptyny w dawce 25 mg raz na dobę do leczenia chlorowodorkiem metforminy (średnia dawka = 1835 mg) spowodowało poprawę wartości HbA1c w stosunku do pomiaru początkowego po 52 i 104 tygodniach leczenia. W 52. tygodniu leczenia zmniejszenie wartości HbA1c w grupie pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg i metforminę (-0,76%, Tabela 3) było podobne do wartości uzyskanej w grupie pacjentów otrzymujących glipizyd (średnia dawka = 5,2 mg) i chlorowodorek metforminy (średnia dawka 1824 mg, -0,73%). W 104. tygodniu leczenia zmniejszenie wartości HbA1c w grupie pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg i metforminę (-0,72%, Tabela 3) było większe niż zmniejszenie tej wartości w grupie pacjentów otrzymujących glipizyd i metforminę (-0,59%). Średnia zmiana wartości stężenia glukozy w osoczu na czczo w stosunku do pomiaru początkowego w 52. tygodniu leczenia alogliptyną w dawce 25 mg i metforminą była znacznie większa niż w przypadku leczenia glipizydem i metforminą ($p<0,001$). Przed 104. tygodniem leczenia alogliptyną w dawce 25 mg i metforminą średnia zmiana wartości stężenia glukozy w osoczu na czczo w stosunku do pomiaru początkowego wynosiła -3,2 mg/dl w porównaniu z grupą otrzymującą glipizyd i metforminę, w której wartość ta wynosiła 5,4 mg/dl. Więcej pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg i metforminę (48,5%) uzyskało docelowe stężenie HbA1c wynoszące $\leq 7,0\%$ w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących glipizyd i metforminę (42,8%) ($p=0,004$).

Alogliptyna jako lek wspomagający w leczeniu pochodną sulfonilomocznika

Dodanie alogliptyny w dawce 25 mg raz na dobę do leczenia gliburydem (średnia dawka = 12,2 mg) spowodowało po 26 tygodniach leczenia statystycznie istotną poprawę wartości HbA1c w stosunku do pomiaru początkowego w porównaniu do grupy kontrolnej, w której dodano placebo (Tabela 2.). Średnia zmiana wartości stężenia glukozy w osoczu na czczo po 26 tygodniach leczenia w stosunku

do pomiaru początkowego w grupie pacjentów otrzymującej alogliptynę w dawce 25 mg wykazywała zmniejszenie tej wartości o 8,4 mg/dl w porównaniu do jej zwiększenia o 2,2 mg/dl w grupie otrzymującej placebo. Po 26 tygodniach leczenia znacznie więcej pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg (34,8%) uzyskało docelowe stężenie HbA1c wynoszące $\leq 7,0\%$ w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (18,2%) ($p=0,002$).

Alogliptyna jako lek wspomagający w leczeniu tiazolidynodionem

Dodanie alogliptyny w dawce 25 mg raz na dobę do leczenia pioglitazonem (średnia dawka = 35 mg z metforminą lub bez metforminy lub z pochodną sulfonylomocznika lub bez pochodnej sulfonylomocznika) spowodowało po 26 tygodniach leczenia statystycznie istotną poprawę wartości HbA1c i stężenia glukozy w osoczu na czczo w stosunku do pomiaru początkowego w porównaniu do grupy kontrolnej, w której dodano placebo (Tabela 2.). Ponadto, u pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg, niezależnie od równoczesnego leczenia metforminą lub pochodną sulfonylomocznika, obserwowano klinicznie istotne zmniejszenie wartości stężenia HbA1c w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Po 26 tygodniach leczenia znacznie więcej pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg (49,2%) uzyskało docelowe stężenie HbA1c wynoszące $\leq 7,0\%$ w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (34,0%) ($p=0,004$).

Alogliptyna jako lek wspomagający w leczeniu tiazolidynodionem w skojarzeniu z metforminą

Dodanie alogliptyny w dawce 25 mg raz na dobę do leczenia pioglitazonem w dawce 30 mg w skojarzeniu z chlorowodorkiem metforminy (średnia dawka = 1867,9 mg) spowodowało po 52 tygodniach leczenia poprawę wartości HbA1c w stosunku do pomiaru początkowego, która była „non-inferior” i statystycznie lepsza w stosunku do wyników uzyskanych w grupie pacjentów otrzymującej pioglitazon w dawce 45 mg w skojarzeniu z chlorowodorkiem metforminy (średnia dawka = 1847,6 mg, Tabela 3). Znaczne zmniejszenie wartości stężenia HbA1c obserwowane w grupie otrzymującej alogliptynę w dawce 25 mg oraz pioglitazon w dawce 30 mg i metforminę występowało konsekwentnie przez cały 52-tygodniowy okres leczenia w porównaniu do pacjentów otrzymujących pioglitazon w dawce 45 mg i metforminę ($p<0,001$ we wszystkich punktach czasowych). Ponadto, średnia zmiana wartości stężenia glukozy w osoczu na czczo - w stosunku do pomiaru początkowego - po 52 tygodniach leczenia alogliptyną w dawce 25 mg oraz pioglitazonem w dawce 30 mg i metforminą była istotnie większa niż w grupie otrzymującej pioglitazon w dawce 45 mg i metforminę ($p<0,001$). Po 52 tygodniach leczenia znacznie więcej pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg oraz pioglitazon w dawce 30 mg i metforminę (33,2%) uzyskało docelowe stężenie HbA1c wynoszące $\leq 7,0\%$ w porównaniu do pacjentów otrzymujących pioglitazon w dawce 45 mg i metforminę (21,3%) ($p<0,001$).

Alogliptyna w leczeniu skojarzonym z insuliną (z metforminą lub bez)

Dodanie alogliptyny w dawce 25 mg raz na dobę do leczenia insuliną (średnia dawka = 56,5 j.m. z metforminą lub bez metforminy) spowodowało po 26 tygodniach leczenia statystycznie istotną poprawę wartości HbA1c i stężenia glukozy w osoczu na czczo w stosunku do pomiaru początkowego w porównaniu do grupy kontrolnej, w której dodano placebo (Tabela 2.). Ponadto, u pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg, niezależnie od równoczesnego leczenia metforminą, obserwowano klinicznie istotne zmniejszenie wartości stężenia HbA1c w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Po 26 tygodniach leczenia więcej pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg (7,8%) uzyskało docelowe stężenie HbA1c wynoszące $\leq 7,0\%$ w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (0,8%).

Tabela 2.: Zmiana wartości stężenia HbA1c (%) w stosunku do wartości wyjściowej w grupie otrzymującej alogliptynę w dawce 25 mg po 26 tygodniach leczenia w badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo (FAS, LOCF)			
Badanie	Średnia wartość wyjściowa HbA1c (%) (SD)	Średnia wartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej (%) [†] (SE)	Średnia, skorygowana o placebo, wartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej (%) [†] (dwustronny, 95% przedział ufności)
<i>Badanie alogliptyny w monoterapii z grupą kontrolną otrzymującą placebo</i>			
Alogliptyna w dawce 25 mg raz na dobę (n=128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80, -0,35)
<i>Badania alogliptyny jako leku dodanego do terapii skojarzonej z grupą kontrolną otrzymującą placebo</i>			
Alogliptyna w dawce 25 mg stosowana raz na dobę z metforminą (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
Alogliptyna w dawce 25 mg stosowana raz na dobę z pochodną sulfonilomocznika (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Alogliptyna w dawce 25 mg stosowana raz na dobę z tiazolidynodionem ± metformina lub pochodną sulfonilomocznika (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
Alogliptyna w dawce 25 mg stosowana raz na dobę z insuliną ± metformina (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = populacja objęta analizą statystyczną (ang. <i>Full analysis set</i>) LOCF = ekstrapolacja ostatniej obserwacji (ang. <i>Last observation carried forward</i>) [†] Metoda najmniejszych kwadratów oznacza dostosowanie do wcześniejszego statusu leczenia hipoglikemizującego i wartości początkowych * p<0,001 w porównaniu do placebo lub do placebo i leczenia skojarzonego			

Tabela 3.: Zmiana wartości stężenia HbA1c (%) w stosunku do wartości wyjściowej w grupie otrzymującej alogliptynę w dawce 25 mg w badaniu z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną (PPS, LOCF)			
Badanie	Średnia wartość wyjściowa HbA1c (%) (SD)	Średnia wartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej (%)[†] (SE)	Średnia, skorygowana o leczenie, wartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej (%)[†] (jednostronny przedział ufności)
<i>Badania alogliptyny jako leku dodanego do terapii skojarzonej</i>			
Alogliptyna w dawce 25 mg stosowana raz na dobę z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy			
Zmiana po 52 tygodniach leczenia (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-nieskończoność, 0,059)
Zmiana po 104 tygodniach leczenia (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-nieskończoność, 0,006)
Alogliptyna w dawce 25 mg stosowana raz na dobę z tiazolidynodionem i metforminą w porównaniu do tiazolidynodionu i metforminy			
Zmiana po 26 tygodniach leczenia (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-nieskończoność, -0,35)
Zmiana po 52 tygodniach leczenia (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-nieskończoność, -0,28)
PPS = populacja zgodna z protokołem (ang. <i>Per protocol set</i>) LOCF = ekstrapolacja ostatniej obserwacji (ang. <i>Last observation carried forward</i>) * Statystycznie wykazana „non-inferiority” i wyższość [†] Metoda najmniejszych kwadratów oznacza dostosowanie do wcześniejszego statusu leczenia hipoglikemizującego i wartości początkowych			

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Skuteczność i bezpieczeństwo zalecanych dawek alogliptyny w podgrupie pacjentów z cukrzycą typu 2. i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek/schyłkową niewydolnością nerek oceniano oddzielnie w kontrolowanym placebo badaniu (59 pacjentów otrzymujących alogliptynę i 56 pacjentów otrzymujących placebo przez 6 miesięcy) i stwierdzono zgodność wyników z profilem uzyskanym u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Skuteczność alogliptyny u pacjentów z cukrzycą typu 2. w wieku 65 lat lub starszych w zbiorczej analizie badań prowadzonych przez 26 tygodni z grupą kontrolną otrzymującą placebo była spójna z wynikami uzyskanymi u pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Ponadto, po 52 tygodniach leczenia alogliptyną w dawce 25 mg raz na dobę nastąpiła poprawa wartości HbA1c w porównaniu do wartości początkowej, która była podobna do wyników uzyskanych w grupie otrzymującej glipizyd (średnia dawka = 5,4 mg). Należy podkreślić, że chociaż w grupie otrzymującej alogliptynę i w grupie otrzymującej glipizyd zmiany wartości HbA1c i stężenia glukozy

w osoczu na czczo w porównaniu do wartości początkowej były podobne, to jednak hipoglikemia zdarzała się zauważalnie rzadziej u pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg (5,4%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących glipizyd (26,0%).

Kliniczne bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

W zbiorczej analizie danych pochodzących z 13 badań łączna częstość występowania zgonów spowodowanych chorobami układu sercowo-naczyniowego, zawału mięśnia sercowego niezakończonym zgonem oraz udaru niezakończonym zgonem była porównywalna u pacjentów leczonych alogliptyną w dawce 25 mg z kontrolną substancją czynną lub placebo.

Ponadto, przeprowadzono prospektywne randomizowane badanie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego z oceną układu sercowo-naczyniowego z udziałem 5380 pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego w celu oceny działania alogliptyny w porównaniu z placebo (po dodaniu do standardowego leczenia) na główne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (*ang. Major adverse cardiovascular events, MACE*), włączając w to okres do pierwszego wystąpienia któregośkolwiek zdarzenia obejmującego zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz udar niezakończony zgonem u pacjentów, u których ostatnio (w ciągu od 15 do 90 dni) wystąpił ostry incydent wieńcowy. Na początku badania średnia wieku pacjentów wynosiła 61 lat, średni czas trwania cukrzycy wynosił 9,2 roku, a średni poziom HbA1c – 8,0%.

Badanie wykazało, że alogliptyna nie zwiększa ryzyka MACE w porównaniu z placebo. [współczynnik ryzyka: 0,96; jednostronny 99% przedział ufności: 0-1,16]. MACE wystąpiły u 11,3% pacjentów przyjmujących alogliptynę w porównaniu do 11,8% pacjentów przyjmujących placebo.

Tabela 4. Główne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. MACE) zgłoszone w badaniu oceniającym wpływ produktu leczniczego na układ sercowo-naczyniowy		
	Liczba pacjentów (%)	
	Alogliptyna 25 mg	Placebo
	N=2 701	N=2 679
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy [pierwsze zdarzenie wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego, zawału mięśnia sercowego niezakończonym zgonem oraz udaru niezakończonym zgonem]	305 (11,3)	316 (11,8)
Zgon sercowo-naczyniowy*	89 (3,3)	111 (4,1)
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	187 (6,9)	173 (6,5)
Udar niezakończony zgonem	29 (1,1)	32 (1,2)
*Ogółem grupa osób przyjmujących alogliptynę obejmowała 153 pacjentów (5,7%), natomiast grupa osób przyjmujących placebo obejmowała 173 pacjentów (6,5%), u których wystąpił zgon (śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny)		

MACE w ramach drugorzędowego, złożonego punktu końcowego (pierwsze zdarzenie wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego, zawału mięśnia sercowego niezakończonym zgonem, udaru niezakończonym zgonem oraz pilnej rewaskularyzacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej) wystąpiły u 703 pacjentów. W grupie pacjentów przyjmujących alogliptynę MACE w ramach

drugorzędowego, złożonego punktu końcowego wystąpiły u 12,7 % (344 pacjentów), w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo, w której zdarzenia te wystąpiły u 13,4% (359 pacjentów) [współczynnik ryzyka: 0,95; jednostronny 99% przedział ufności: 0-1,14].

Hipoglikemia

W zbiorczej analizie danych pochodzących z 12 badań łączna częstość występowania hipoglikemii była mniejsza u pacjentów leczonych alogliptyną w dawce 25 mg niż u pacjentów leczonych alogliptyną w dawce 12,5 mg, kontrolną substancją czynną lub placebo (odpowiednio 3,6%, 4,6%, 12,9% i 6,2%). Większość hipoglikemii była lekka lub umiarkowana. Łączna liczba ciężkiej hipoglikemii była porównywalna u pacjentów otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg lub w dawce 12,5 mg i mniejsza niż u pacjentów leczonych kontrolną substancją czynną lub placebo (odpowiednio 0,1%, 0,1%, 0,4% i 0,4%). W prospektywnym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu oceniającym wpływ na układ sercowo-naczyniowy, odsetek zgłoszonych zdarzeń wystąpienia hipoglikemii był podobny u pacjentów otrzymujących placebo (6,5%) i u pacjentów otrzymujących alogliptynę (6,7%) oprócz leczenia standardowego.

W badaniu klinicznym alogliptyny w monoterapii częstość występowania hipoglikemii była podobna do częstości w grupie otrzymującej placebo, oraz mniejsza niż w grupie otrzymującej placebo w innym badaniu, w którym alogliptyna była lekiem wspomagającym leczenie pochodną sulfonylomocznika.

Większe odsetki przypadków hipoglikemii obserwowano w terapii trójkowej z tiazolidynodionem i metforminą oraz w skojarzeniu z insuliną, podobnie jak obserwowano w przypadku innych inhibitorów DPP-4.

Uważa się, że pacjenci (≥ 65 lat) z cukrzycą typu 2. są bardziej podatni na hipoglikemię niż pacjenci w wieku poniżej 65 lat. W zbiorczej analizie danych pochodzących z 12 badań łączna częstość hipoglikemii u pacjentów w wieku 65 lat i starszych leczonych alogliptyną w dawce 25 mg (3,8%) była podobna w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat (3,6%).

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono międzynarodowe (w 6 krajach, w 37 ośrodkach) badanie randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) z cukrzycą typu 2. z niewystarczającą kontrolą glikemii, pomimo stosowania odpowiedniej diety i (lub) terapii wysiłkowej, przyjmujących lub nieprzyjmujących metforminę i (lub) insulinę w ramach terapii podstawowej. Łącznie 151 pacjentów (w tym 27 pacjentów bez terapii podstawowej, 124 przyjmujących metforminę i (lub) insulinę) zostało zrandomizowanych w stosunku 1:1 i otrzymywało alogliptynę w dawce 25 mg (n=75) lub placebo (n=76) raz na dobę. Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy między leczeniem alogliptyną w dawce 25 mg w porównaniu do placebo w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności zmiany wartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej do 26. tygodnia w populacji objętej analizą statystyczną (ang. *Full Analysis Set*, FAS) lub w populacji zgodnej z protokołem (ang. *Per Protocol Set*, PPS), w zakresie analizy wrażliwości FAS ani w jakiegokolwiek podgrupie, w tym u pacjentów bez podstawowej terapii przeciwcukrzycowej i u pacjentów przyjmujących metforminę i (lub) insulinę. Podobne wyniki zaobserwowano dla drugorzędowych punktów końcowych zmiany wartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej w 12., 18., 39. i 52. tygodniu u pacjentów z FAS i PPS.

Wyniki tego badania są zestawione w Tabeli 5.

Tabela 5. Zmiana wartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej w 26. tygodniu u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) z cukrzycą typu 2., otrzymujących alogliptynę w dawce 25 mg lub placebo raz na dobę		
Grupa leczenia	HbA1c (%)*	Różnica w zakresie wartości HbA1c (%) u pacjentów otrzymujących alogliptynę w porównaniu do placebo*
Alogliptyna 25 mg	0,091 ± 0,288 (n= 54)	0,102 [-0,627, 0,831]
Placebo	-0,011 ± 0,281 (n= 56)	
*Średnia metodą najmniejszych kwadratów ± S.E. [] pokazuje dwustronny przedział ufności 95% S.E. - błąd standardowy		

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wykazano, że farmakokinetyka alogliptyny jest podobna u zdrowych ochotników i u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność alogliptyny wynosi w przybliżeniu 100%.

Podanie alogliptyny z bardzo tłustym posiłkiem nie zmieniało całkowitego i maksymalnego narażenia na alogliptynę. W związku z tym produkt Vipidia można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki alogliptyny, maksymalnie wynoszącej do 800 mg, alogliptyna szybko się wchłaniała, osiągając maksymalne stężenia w osoczu po upływie 1 do 2 godzin (mediana T_{max}) po podaniu.

Po podaniu wielokrotnym zarówno u zdrowych ochotników, jak i u pacjentów z cukrzycą typu 2. nie obserwowano klinicznie istotnych kumulacji leku.

Całkowite i maksymalne narażenie na alogliptynę wzrastało proporcjonalnie po podaniu pojedynczej dawki od 6,25 mg do maksymalnie 100 mg alogliptyny (w tym w zakresie dawek terapeutycznych). Współczynnik międzyosobniczej zmienności wartości AUC alogliptyny był mały (17%).

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki alogliptyny wynoszącej 12,5 mg objętość dystrybucji podczas fazy końcowej wynosiła 417 l, wskazując na dobrą dystrybucję substancji czynnej w tkankach.

Alogliptyna wiąże się w 20-30% z białkami osocza.

Metabolizm

Alogliptyna nie podlega znacznemu metabolizmowi, 60-70 % dawki jest wydalane w postaci niezmienionej substancji czynnej w moczu.

Po doustnym podaniu alogliptyny [^{14}C] wykryto dwa mniej istotne metabolity, alogliptynę N-demetylowaną (M-I [$< 1\%$ związku macierzystego]) i alogliptynę N-acetylowaną (M-II [$< 6\%$ związku macierzystego]). M-I jest czynnym metabolitem i wysoce wybiórczym inhibitorem DPP-4

podobnym do alogliptyny, natomiast M-II nie działa hamująco na DPP-4 ani inne enzymy DPP-pokrewne. Dane *in vitro* wskazują, że CYP2D6 i CYP3A4 przyczyniają się do ograniczonego metabolizmu alogliptyny.

Badania *in vitro* wykazują, że alogliptyna nie indukuje CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C9, ani nie hamuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ani CYP3A4 w stężeniach występujących po podaniu alogliptyny w zalecanej dawce 25 mg. Badania *in vitro* wykazały, że alogliptyna łagodnie indukuje CYP3A4, jednak w badaniach *in vivo* nie wykazano działania alogliptyny indukującego CYP3A4.

W badaniach *in vitro* alogliptyna nie hamowała następujących transporterów nerkowych: OAT1, OAT3 i OCT2.

Alogliptyna istnieje głównie jako enancjomer (R) (> 99%) i podlega niewielkiej lub nie podlega konwersji *in vivo* do enancjomeru (S). Enancjomer (S) nie jest wykrywany po podaniu dawek terapeutycznych.

Eliminacja

Średni okres półtrwania ($T_{1/2}$) alogliptyny w fazie eliminacji wyniósł w przybliżeniu 21 godzin.

Po doustnym podaniu dawki [^{14}C] alogliptyny 76% całkowitej radioaktywności zostało wydalone z moczem, a 13% odzyskano z kału.

Średnia wartość klirensu nerkowego alogliptyny (170 ml/min) była większa niż średnia szacunkowa wartość współczynnika przesączania kłębuszkowego (około 120 ml/min), sugerując częściowo aktywne wydalanie przez nerki.

Zależność od czasu

Całkowite narażenie ($\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$) na alogliptynę po podaniu pojedynczej dawki było podobne do narażenia na alogliptynę w czasie pomiędzy podaniem pojedynczych dawek ($\text{AUC}_{(0-24)}$) po 6 dniach dawkowania leku raz na dobę. Wskazuje to na brak zależności kinetyki alogliptyny po podaniu wielokrotnym od czasu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Pojedynczą dawkę 50 mg alogliptyny podano 4 grupom pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia (CrCl według Cockcrofta-Gaulta): łagodnymi ($\text{CrCl} = > 50$ do ≤ 80 ml/min), umiarkowanymi ($\text{CrCl} = \geq 30$ do ≤ 50 ml/min), ciężkimi ($\text{CrCl} = < 30$ ml/min) i ze schyłkową niewydolnością nerek wymagającymi hemodializy.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek obserwowano około 1,7-krotne zwiększenie wartości AUC alogliptyny. Nie jest jednak konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ wartości AUC dystrybucji alogliptyny u tych pacjentów mieściły się w tym samym zakresie, co wartości u pacjentów z grupy kontrolnej (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających hemodializowania obserwowano zwiększenie ogólnoustrojowego narażenia na alogliptynę odpowiednio około 2- i 4-krotne. (Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek byli poddawani hemodializie niezwłocznie po podaniu dawki alogliptyny. Na podstawie średniego stężenia w dializacie około 7% substancji czynnej usuwano podczas hemodializy trwającej 3 godziny.). Z tego względu w celu utrzymania narażenia ogólnoustrojowego na alogliptynę podobnego do obserwowanego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek należy stosować mniejsze dawki alogliptyny u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializy (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Całkowite narażenie na alogliptynę było o około 10% mniejsze, a maksymalne narażenie było o około 8% mniejsze u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych pacjentów z grupy kontrolnej. Wielkość takich zmniejszeń nie jest uważana za klinicznie istotną. Z tego względu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (od 5 do 9 punktów w skali Child-Pugh) nie jest konieczne dostosowanie dawki. Nie prowadzono badań alogliptyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (> 9 punktów w skali Child-Pugh, patrz punkt 4.2).

Wiek, płeć, rasa, masa ciała

Wiek (65-81 lat), płeć, rasa (biała, czarna i azjatycka) oraz masa ciała nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę alogliptyny. Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę alogliptyny po podaniu doustnym benzoesanu alogliptyny oceniano u dzieci z cukrzycą typu 2. w wieku od 10 do 17 lat. Na podstawie analizy farmakokinetycznej populacji średnie narażenie dzieci i młodzieży było nieznacznie mniejsze, to znaczy różniło się o mniej niż 25% w zakresie wartości AUC_t i C_{max} w porównaniu do narażenia u dorosłych po podaniu wielokrotnym dawek dobowych 25 mg (patrz punkt 4.2). Zakres masy ciała wynosił od 54,5 kg do 195 kg u dzieci oraz od 71,7 do 130 kg u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa i badań toksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Największa dawka, po której nie stwierdza się działań niepożądanych (ang. *No-observed-adverse-effect level*, NOAEL) w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i psów, trwających odpowiednio przez 26 i 39 tygodni, wykazała margines bezpieczeństwa stanowiący w przybliżeniu odpowiednio 147-krotność i 227-krotność ekspozycji na alogliptynę u człowieka, po podaniu alogliptyny w zalecanej dawce 25 mg.

Standardowe testy *in vitro* i *in vivo* w badaniach toksyczności nie wykazały genotoksyczności alogliptyny.

Alogliptyna nie działała rakotwórczo w trwających 2 lata badaniach rakotwórczości na szczurach i na myszach. Minimalną lub łagodną prostą przemijającą hiperplazję komórek nabłonka przejściowego obserwowano w pęcherzu moczowym samców szczurów po podaniu najmniejszej stosowanej dawki (27-krotność narażenia u człowieka) bez ustalenia wyraźnego NOEL (stężenie niepowodujące widocznych działań niepożądanych).

Nie obserwowano niepożądanego działania alogliptyny na płodność, rozród lub początkowy rozwój zarodków u szczurów w zakresie do ekspozycji ogólnoustrojowej znacznie przekraczającej ekspozycję u ludzi po podaniu zalecanej dawki. Pomimo, że nie zaobserwowano wpływu na płodność, to jednak zauważono statystyczne zwiększenie liczby nieprawidłowego nasienia u samców w przypadku ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję u ludzi po podaniu zalecanej dawki.

U samic szczurów występuje przenikanie alogliptyny przez łożysko.

Alogliptyna nie działała teratogenicznie u szczurów i królików przy ekspozycji ogólnoustrojowej w stężeniu niepowodującym działań niepożądanych (ang. NOAEL) znacznie powyżej ekspozycji u ludzi po podaniu im zalecanej dawki. Alogliptyna w większych dawkach nie była teratogenna, ale działała toksycznie na samice i powodowała opóźnienie kostnienia kości lub jego brak i zmniejszenie masy ciała płodów.

W badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów ekspozycje znacznie większe od ekspozycji u ludzi po podaniu zalecanej dawki nie powodowały uszkodzenia rozwijającego się zarodka ani nie wpływały na wzrost i rozwój potomstwa. Większe dawki alogliptyny powodowały zmniejszenie masy ciała potomstwa i wywierały pewien wpływ na rozwój, który uważano za wtórny w odniesieniu do zmniejszonej masy ciała.

Badania na samicach szczurów podczas laktacji wskazują, że alogliptyna przenika do mleka.

Nie obserwowano wpływu alogliptyny na młode szczury po podawaniu wielokrotnym przez 4 i 8 tygodni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol
Celuloza mikrokryształiczna
Hydroksypropyloceluloza
Kroscarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Makrogol 8000

Tusz drukarski

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z polichlorotrifluoroetylen (ang. PCTFE)/polichlorku winylu (PCW) i górnej folii aluminiowej. Opakowanie zawiera 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dania
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/844/001-030

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 września 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 maja 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vipidia 6,25 mg tabletki powlekane

alogliptyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 6,25 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Vipidia 6,25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vipidia 6,25 mg tabletki

alogliptyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vipidia 12,5 mg tabletki powlekane

alogliptyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 12,5 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Vipidia 12,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18.	NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA
------------	---

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vipidia 12,5 mg tabletki

alogliptyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vipidia 25 mg tabletki powlekane

alogliptyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 25 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Vipidia 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18.	NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA
------------	---

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vipidia 25 mg tabletki

alogliptyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vipidia 25 mg tabletki powlekane
Vipidia 12,5 mg tabletki powlekane
Vipidia 6,25 mg tabletki powlekane
alogliptyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vipidia i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vipidia
3. Jak przyjmować lek Vipidia
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vipidia
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vipidia i w jakim celu się go stosuje

Lek Vipidia zawiera substancję czynną alogliptynę, która należy do grupy leków nazywanych inhibitorami DPP-4 (dipeptylo-peptydazy-4), które są „doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi”. Lek jest stosowany w celu zmniejszenia stężenia cukru we krwi u osób dorosłych z cukrzycą typu 2. Cukrzyca typu 2. jest również nazywana cukrzycą insulinoniezależną lub NIDDM (ang. *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus*).

Działanie leku Vipidia polega na zwiększaniu stężenia insuliny w organizmie po posiłku i zmniejszaniu ilości cukru we krwi. Lek należy przyjmować z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, które lekarz przepisał pacjentowi, takimi jak pochodne sulfonilomocznika (np. glipizyd, tolbutamid, glibenklamid), metformina lub tiazolidynodiony (np. pioglitazon) oraz metformina lub insulina.

Lek Vipidia jest przyjmowany, kiedy nie można skutecznie kontrolować stężenia cukru we krwi za pomocą diety, wysiłku fizycznego oraz jednego lub kilku innych doustnych leków przeciwcukrzycowych. Ważne jest, aby pacjent kontynuował przyjmowanie swoich pozostałych leków przeciwcukrzycowych oraz przestrzegał zaleceń dotyczących diety i wysiłku fizycznego przekazanych przez pielęgniarkę lub lekarza.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vipidia

Kiedy nie przyjmować leku Vipidia

- jeśli pacjent ma uczulenie na alogliptynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na inne podobne leki przyjmowane w celu kontrolowania stężenia cukru we krwi. Objawami ciężkich reakcji uczuleniowych są: wysypka, wypukłe czerwone plamy na skórze (pokrzywka), obrzęk twarzy, warg, języka i gardła, który może powodować trudności w oddychaniu lub przełykaniu. Dodatkowe objawy mogą

obejmować uogólniony świąd i uczucie gorąca, szczególnie w obrębie owłosionej skóry głowy, jamy ustnej, gardła, wewnętrznych części dłoni lub podeszew stóp (zespół Stevensa-Johnsona).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Vipidia należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent ma cukrzycę typu 1. (organizm pacjenta nie wytwarza insuliny);
- jeśli u pacjenta występuje cukrzycowa kwasica ketonowa (powikłanie cukrzycy, które występuje, gdy organizm nie jest w stanie rozkładać glukozy, ponieważ w organizmie brak dostatecznej ilości insuliny). Objawami kwasicy ketonowej są: silne pragnienie, częste oddawanie moczu, brak apetytu, nudności lub wymioty i gwałtowne zmniejszenie masy ciała;
- jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwcukrzycowe będące pochodnymi sulfonilomocznika (np. glipizyd, tolbutamid, glibenklamid) lub insulinę. Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny, jeśli pacjent stosuje je wraz z lekiem Vipidia w celu uniknięcia za małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemia);
- jeśli pacjent ma chorobę nerek, pacjent nadal może przyjmować ten lek, jednak lekarz może zmniejszyć jego dawkę;
- jeśli pacjent ma chorobę wątroby;
- jeśli pacjent ma niewydolność serca;
- jeśli pacjent przyjmuje insulinę lub inny lek przeciwcukrzycowy, w celu uniknięcia za małego stężenia cukru we krwi lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki innego leku przeciwcukrzycowego lub insuliny, jeśli pacjent stosuje je wraz z lekiem Vipidia;
- jeśli pacjent ma lub miał w przeszłości zapalenie trzustki.
-

Jeśli u pacjenta pojawią się pęcherze na skórze, należy skontaktować się z lekarzem, ponieważ może to być oznaką stanu zwanego pemfigoidem pęcherzowym. Lekarz może zalecić odstawienie alogliptyny.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Vipidia u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat ze względu na brak jego skuteczności u tych pacjentów.

Lek Vipidia a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie ma doświadczenia w stosowaniu leku Vipidia u kobiet w ciąży lub podczas karmienia piersią. Leku Vipidia nie wolno stosować w okresie ciąży lub karmienia piersią. Lekarz pomoże pacjentce zdecydować, czy kontynuować karmienie piersią czy stosować lek Vipidia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo czy lek Vipidia wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Przyjmowanie leku Vipidia wraz z innymi lekami przeciwcukrzycowymi takimi jak pochodne sulfonilomocznika, insulina lub w terapii skojarzonej z tiazolidynodionem i metforminą może powodować za małe stężenia cukru we krwi (hipoglikemia), co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Vipidia zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Vipidia

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz przepisze lek Vipidia wraz z jednym lub kilkoma innymi lekami w celu wyrównania stężenia cukru we krwi. Lekarz poinformuje pacjenta, jeśli konieczna będzie zmiana dawek innych leków przyjmowanych przez pacjenta.

Zalecana dawka leku Vipidia to 25 mg raz na dobę.

Pacjenci z chorobą nerek

Jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek, lekarz może przepisać pacjentowi mniejszą dawkę leku. Dawka może wynosić 12,5 mg lub 6,25 mg raz na dobę, zależnie od nasilenia choroby nerek u pacjenta.

Pacjenci z chorobą wątroby

Jeśli u pacjenta występują łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby, zalecana dawka leku Vipidia wynosi 25 mg raz na dobę. Ten lek nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w związku z brakiem danych dotyczących stosowania leku u takich pacjentów.

Tabletkę (tabletki) należy połykać w całości, popijając wodą. Tabletki można przyjmować wraz z jedzeniem lub bez.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Vipidia

W razie przyjęcia większej liczby tabletek niż zalecana lub połknięcia leku przez inną osobę lub dziecko należy natychmiast skontaktować się ze Szpitalnym Oddziałem Ratunkowym lub się tam zgłosić. Należy zabrać ze sobą niniejszą ulotkę lub tabletki, aby pokazać je lekarzowi.

Pominięcie przyjęcia leku Vipidia

W przypadku pominięcia dawki należy ją jak najszybciej przyjąć. Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Vipidia

Nie wolno przerywać przyjmowania leku Vipidia bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Po przerwaniu przyjmowania leku Vipidia stężenie cukru we krwi pacjenta może się zwiększyć.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpi którekolwiek z poniższych **ciężkich działań niepożądanych, należy PRZERWAĆ przyjmowanie leku Vipidia i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem:**

Nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- **Reakcja uczuleniowa.** Objawy mogą obejmować: wysypkę, pokrzywkę, trudności w przełykaniu lub oddychaniu, obrzęk warg, twarzy, gardła lub języka i uczucie osłabienia.
- **Ciężka reakcja uczuleniowa:** zmiany skórne lub plamy na skórze, które mogą rozwijać się w bolesne zmiany otoczone białym lub czerwonym pierścieniem, pęcherze i (lub) złuszczenie się skóry z możliwymi objawami, takimi jak swędzenie, gorączka, złe samopoczucie ogólne, bóle stawów, zaburzenia widzenia, pieczenie, ból lub swędzenie oczu i owrzodzenia jamy ustnej (zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy).

- **Silny i uporczywy ból brzucha** (w okolicy żołądka), który może promieniować do pleców, oraz nudności i wymioty, ponieważ może to być oznaką zapalenia trzustki.

Ponadto, należy **powiedzieć lekarzowi**, jeśli u pacjenta wystąpią następujące działania niepożądane:

Do **często** występujących działań niepożądanych (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów) należą:

- **objawy małego stężenia cukru we krwi** (hipoglikemia) mogą wystąpić podczas stosowania leku Vipidia w skojarzeniu z insuliną lub pochodną sulfonylomocznika (np. glipizyd, tolbutamid, glibenklamid). Objawy mogą obejmować: drżenie, nadmierną potliwość, lęk, niewyraźne widzenie, mrowienie ust, błądność, zmianę nastroju lub uczucie splątania. Stężenie cukru we krwi może zmniejszyć się poniżej granicy normy, ale można je zwiększyć przyjmując cukier. Zaleca się noszenie przy sobie kostek cukru, cukierków lub herbatników, lub słodkiego soku owocowego;
- objawy grypopodobne, takie jak ból gardła, katar lub zatłakany nos;
- wysypka;
- świąd skóry;
- ból głowy;
- ból brzucha;
- biegunka;
- niestrawność, zgaga.

Nieznana:

- Objawy zaburzenia czynności wątroby, takie jak nudności lub wymioty, ból brzucha, nietypowe lub niemożliwe do wyjaśnienia zmęczenie, brak apetytu, ciemne zabarwienie moczu lub żółtolenie skóry lub białek oczu.
- Zapalenie tkanki łącznej w nerkach (śródmiaższowe zapalenie nerek).
- Powstawanie pęcherzy na skórze (pemfigoid pęcherzowy).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vipidia

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vipidia

- **Substancją czynną** jest alogliptyna.
- Każda tabletkka zawiera 25 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesu).
- **Pozostałe składniki** to mannitol, celulozę mikrokrystaliczną, hydroksypropylocelulozę,

kroskarmelozę sodową, magnezu stearynian, hypromelozę, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), makrogol 8000, szelak i żelaza tlenek czarny (E172).

Każda tabletką zawiera 12,5 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesu).

- **Pozostałe składniki** to: mannitol, celuloza mikrokryształiczna, hydroksypropyloceluloza, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), makrogol 8000, szelak i żelaza tlenek czarny (E172).

Każda tabletką zawiera 6,25 mg alogliptyny (w postaci alogliptyny benzoesu).

- **Pozostałe składniki** to: mannitol, celuloza mikrokryształiczna, hydroksypropyloceluloza, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), makrogol 8000, szelak i żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Vipidia i co zawiera opakowanie

- Vipidia 25 mg tabletki powlekane (tabletki) to jasnoczerwone, owalne (o długości około 9,1 mm i szerokości około 5,1 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane z szarym nadrukiem „TAK” i „ALG-25” po jednej stronie.
- Vipidia 12,5 mg tabletki powlekane (tabletki) to żółte, owalne (o długości około 9,1 mm i szerokości około 5,1 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane z szarym nadrukiem „TAK” i „ALG-12.5” po jednej stronie.
- Vipidia 6,25 mg tabletki powlekane (tabletki) to jasnoróżowe, owalne (o długości około 9,1 mm i szerokości około 5,1 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane z szarym nadrukiem „TAK” i „ALG-6.25” po jednej stronie.

Lek Vipidia jest dostępny w opakowaniach zawierających 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 lub 100 tabletek w blistrach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Danmark

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

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
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

Κύπρος

Takeda Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: +30 210 6387800

medinfoEMA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 2830 640 902

medinfoEMA@takeda.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.