

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vipidia 6,25 mg comprimate filmate
Vipidia 12,5 mg comprimate filmate
Vipidia 25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Vipidia 6,25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține benzoat de alogliptin echivalent cu alogliptin 6,25 mg.

Vipidia 12,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține benzoat de alogliptin echivalent cu alogliptin 12,5 mg.

Vipidia 25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține benzoat de alogliptin echivalent cu alogliptin 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Vipidia 6,25 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare roz deschis, de formă ovală (aproximativ cu lungime de 9,1 mm și lățime de 5,1 mm), biconvexe, inscripționate cu „TAK” și „ALG-6.25”, cu cerneală gri, pe una dintre fețe.

Vipidia 12,5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare galbenă, de formă ovală (aproximativ cu lungime de 9,1 mm și lățime de 5,1 mm), biconvexe, inscripționate cu „TAK” și „ALG-12.5”, cu cerneală gri, pe una dintre fețe.

Vipidia 25 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare roșu deschis, de formă ovală (aproximativ cu lungime de 9,1 mm și lățime de 5,1 mm), biconvexe, inscripționate cu „TAK” și „ALG-25”, cu cerneală gri, pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vipidia este indicat la adulți cu vârsta de 18 ani sau peste, cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu alte medicamente hipoglicemizante, inclusiv insulina, atunci când acestea, împreună cu regimul alimentar și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic adecvat (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1 pentru datele disponibile referitoare la diferitele asocieri).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pentru diferite scheme de tratament, Vipidia este disponibil în concentrații de 25 mg, 12,5 mg și 6,25 mg, sub formă de comprimate filmate.

Adulți (cu vârsta ≥ 18 ani)

Doza recomandată de alogliptin este de un comprimat a 25 mg o dată pe zi, ca tratament adjuvant la metformin, o tiazolidindionă, o sulfoniluree sau insulină, sau în cadrul terapiei triple, în asociere cu metformin și o tiazolidindionă sau insulină.

Atunci când alogliptin este utilizat în asociere cu metformin și/sau o tiazolidindionă, doza de metformin și/sau de tiazolidindionă trebuie menținută, iar Vipidia trebuie administrat concomitent.

Atunci când alogliptin este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau insulină, poate fi avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree sau insulină pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.4).

Se recomandă prudență atunci când se administrează alogliptin în asociere cu metformin și cu o tiazolidindionă, deoarece s-a observat un risc crescut de hipoglicemie în cazul utilizării terapiei triple (vezi pct. 4.4). În caz de hipoglicemie, poate fi luată în considerare administrarea unei doze mai mici de tiazolidindionă sau metformin.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

Nu este necesară nicio ajustare a dozei în funcție de vârstă. Cu toate acestea, stabilirea dozelor de alogliptin trebuie să se facă în mod conservator la pacienții cu vârstă înaintată din cauza potențialului de scădere a funcției renale la această grupă de pacienți.

Insuficiență renală

În cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei (CrCl) > 50 și ≤ 80 ml/min), nu este necesară nicio ajustare a dozei de alogliptin (vezi pct. 5.2).

În cazul pacienților cu insuficiență renală moderată ($\text{CrCl} \geq 30$ până la ≤ 50 ml/min), trebuie administrată jumătate din doza de alogliptin recomandată (12,5 mg o dată pe zi; vezi pct. 5.2).

În cazul pacienților cu insuficiență renală severă ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal, care necesită dializă, trebuie administrat un sfert din doza de alogliptin recomandată (6,25 mg o dată pe zi). Alogliptin poate fi administrat indiferent de programul ședințelor de dializă. Experiența la pacienții care necesită dializă renală este limitată. Alogliptin nu a fost studiat la pacienții care efectuează dializă peritoneală (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Se recomandă o evaluare adecvată a funcției renale înainte de inițierea tratamentului și, periodic după aceea (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scoruri de la 5 la 9 pe scala Child-Pugh). Alogliptinul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (scor > 9 pe scala Child-Pugh), prin urmare utilizarea sa nu este recomandată la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea alogliptinului la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele. Alogliptinul nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, din cauza lipsei eficacității. Vezi pct. 5.1.

Mod de administrare

Administrare orală.

Vipidia se administrează o dată pe zi, cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă.

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să o ia imediat ce își amintește. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeași zi.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau antecedente de reacție severă de hipersensibilitate, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem, la orice inhibitor de dipeptidil peptidază 4 (DPP-4) (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Vipidia nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice. Vipidia nu este un înlocuitor de insulină la pacienții care necesită tratament cu insulină.

Utilizarea împreună cu alte medicamente antihiperglicemice și hipoglicemia

Din cauza riscului crescut de hipoglicemie în cazul administrării concomitente cu o sulfoniluree, insulină, sau în cazul terapiei combinate cu tiazolidindionă plus metformin, poate fi avută în vedere utilizarea unei doze mai mici din aceste medicamente pentru a reduce riscul de hipoglicemie atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu alogliptin (vezi pct. 4.2).

Asocieri nestudiate

Alogliptinul nu a fost studiat în asociere cu inhibitori de co-transportor 2 de sodiu/glucoză (SGLT-2) sau cu analogi ai peptidei 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1) și nici formal ca tratament triplu, împreună cu metformin și o sulfoniluree.

Insuficiență renală

Întrucât există necesitatea unei ajustări a dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, sau la cei cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă, se recomandă evaluarea adecvată a funcției renale înainte de inițierea tratamentului cu alogliptin și periodic după aceea (vezi pct. 4.2).

Experiența la pacienții care necesită dializă renală este limitată. Alogliptin nu a fost studiat la pacienții care efectuează dializă peritoneală (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Alogliptin nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (scor > 9 pe scala Child-Pugh), prin urmare utilizarea sa nu este recomandată la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență cardiacă

Există o experiență limitată referitoare la tratamentul cu alogliptin în studiile clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă aflați în clasele funcționale III și IV conform New York Heart Association (NYHA) și prin urmare administrarea la acești pacienți se face cu precauție.

Reacții de hipersensibilitate

Reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice, angioedem și afecțiuni exfoliative ale pielii, incluzând sindromul Stevens-Johnson și eritemul polimorf, au fost observate în cazul inhibitorilor de DPP-4 și au fost raportate spontan în cazul alogliptinului, ulterior punerii pe piață. În studiile clinice cu alogliptin, incidența reacțiilor anafilactice raportate a fost mică.

Pancreatită acută

Utilizarea inhibitorilor de DPP-4 a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. În cadrul unei analize cumulate a datelor provenite din 13 studii, ratele globale ale cazurilor de pancreatită raportate la pacienții tratați cu 25 mg alogliptin, 12,5 mg alogliptin, medicație de control activă sau placebo au fost de 2, 1, 1 și respectiv 0 evenimente la 1000 pacient-ani. În cadrul studiului privind efectele cardiovasculare, frecvența cazurilor de pancreatită raportate la pacienții tratați cu alogliptin sau placebo au fost de 3 sau, respectiv, 2 evenimente la 1000 pacient-ani. Ulterior punerii pe piață, au fost raportate în mod spontan reacții adverse de pancreatită acută. Pacienții trebuie să fie informați în privința simptomului caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă, care poate radia în direcție posterioară. Dacă se suspectează prezența pancreatitei, tratamentul cu Vipidia trebuie întrerupt; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, tratamentul cu Vipidia nu trebuie reluat. Trebuie acționat cu prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

Efecte hepatice

Au fost primite raportări ulterioare punerii pe piață de disfuncție hepatică, inclusiv insuficiență hepatică. Nu a fost stabilită o relație cauzală. Pacienții trebuie observați îndeaproape pentru a detecta posibilele anomalii hepatice. Efectuați cu promptitudine testele de evaluare a funcției hepatice la pacienții care prezintă simptome sugestive de afectare hepatică. Dacă este găsită o anomalie și nu poate fi stabilită o etiologie alternativă, luați în considerare întreruperea tratamentului cu alogliptin.

Pemfigoid bulos

Au existat raportări de pemfigoid bulos, ulterioare punerii medicamentului pe piață, la pacienți care luau inhibitori ai DPP-4, incluzând alogliptin. Dacă se suspectează prezența pemfigoidului, administrarea alogliptinului trebuie oprită.

Vipidia conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra alogliptinului

Alogliptinul este, în principal, excretat în formă nemodificată în urină, metabolizarea sa de către sistemul enzimatic al citocromului (CYP) P450 fiind neglijabilă (vezi pct. 5.2). Astfel, nu sunt de așteptat și nu s-au constatat interacțiuni cu inhibitorii CYP.

Rezultatele studiilor clinice privind interacțiunile demonstrează, de asemenea, că nu există efecte relevante clinic ale gemfibrozilului (un inhibitor al CYP2C8/9), fluconazolului (un inhibitor al CYP2C9), ketoconazolului (un inhibitor al CYP3A4), ciclosporinei (un inhibitor al glicoproteinei-p), voglibozei (un inhibitor al alfa-glucozidazei), digoxinei, metforminului, cimetidinei, pioglitazonei sau atorvastatinei asupra farmacocineticii alogliptinului.

Efectul alogliptinului asupra altor medicamente

Studiile *in vitro* sugerează faptul că alogliptinul nu inhibă, nici nu induce izoformele CYP 450 la concentrațiile atinse utilizând doza recomandată de 25 mg alogliptin (vezi pct. 5.2). Astfel, nu sunt de așteptat și nu s-au constatat interacțiuni cu substraturile izoformelor CYP 450. În cadrul studiilor *in vitro*, s-a constatat că alogliptinul nu este nici substrat, nici inhibitor al transportorilor esențiali asociați cu eliminarea substanței active pe cale renală: transportorul-1 de anioni organici, transportorul-3 de anioni organici sau transportorul-2 de cationi organici (OCT2). În plus, datele clinice nu sugerează existența unei interacțiuni cu inhibitorii sau substraturile glicoproteinei-p.

În cadrul studiilor clinice, alogliptinul nu a avut efecte relevante clinic asupra farmacocineticii cafeinei, (R)-warfarinei, pioglitazonei, gliburidei, tolbutamidei, (S)-warfarinei, dextrometorfanului, atorvastatinei, midazolamului și contraceptivelor orale (noretindronă și etinil-estradiol), digoxinei, fexofenadinei, metforminului sau cimetidinei, furnizând astfel dovezi *in vivo* privind o tendință scăzută de a cauza interacțiuni cu substraturile CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, glicoproteinei-p și OCT2.

La subiecții sănătoși, alogliptinul nu a avut niciun efect asupra timpului de protrombină sau asupra Raportului Internațional Normalizat (INR) în cazul administrării concomitente cu warfarina.

Asocierea cu alte medicamente antidiabetice

Rezultatele provenite din studiile cu metformin, pioglitazonă (tiazolidindionă), vogliboză (inhibitor de alfa-glucozidază) și gliburidă (sulfoniluree) nu au arătat existența unor interacțiuni farmacocinetice relevante clinic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea alogliptinului la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea alogliptin în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă alogliptinul se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția alogliptinului în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu alogliptin având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu alogliptin pentru femeie.

Fertilitatea

Efectul alogliptinului asupra fertilității la om nu a fost studiat. Studiile la animale nu au evidențiat efecte adverse asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vipidia nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie avertizați cu privire la riscul de hipoglicemie, în special în cazul tratamentului combinat cu o sulfoniluree, insulină, sau în cazul terapiei concomitente cu tiazolidindionă plus metformin.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Informațiile furnizate se bazează pe un total de 9405 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, incluzând 3750 pacienți tratați cu alogliptin 25 mg și 2476 pacienți tratați cu alogliptin 12,5 mg, care au participat la un studiu clinic de fază 2 sau 12 studii clinice de fază 3, cu regim dublu-orb, controlate cu placebo sau cu substanță activă. Pe lângă acestea, un studiu al efectelor cardiovasculare cu 5380 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și un eveniment recent de sindrom coronarian acut a fost efectuat la 2701 pacienți randomizați pentru alogliptin și 2679 pacienți randomizați pentru placebo. Aceste studii au evaluat efectele alogliptinului asupra controlului glicemic și siguranța sa în cazul monoterapiei, în cazul tratamentului inițial asociat cu metformin sau o tiazolidindionă și în cazul tratamentului adjuvant la metformin, sau o sulfoniluree, sau o tiazolidindionă (cu sau fără metformin sau o sulfoniluree), sau insulină (cu sau fără metformin).

Într-o analiză cumulată a datelor provenite din 13 studii, incidențele globale ale evenimentelor adverse, evenimentelor adverse grave și evenimentelor adverse care au determinat întreruperea tratamentului au fost comparabile la pacienții tratați cu alogliptin 25 mg, alogliptin 12,5 mg, substanță activă de control sau placebo.

Reacția adversă cel mai frecvent întâlnită la pacienții tratați cu alogliptin 25 mg a fost cefaleea.

Siguranța utilizării alogliptinului a fost similară la vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani) și pacienți mai tineri (cu vârsta < 65 ani).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacțiile adverse observate conform rezultatelor cumulate ale studiilor pivotale controlate, de fază 3, efectuate cu alogliptin în monoterapie sau ca tratament adjuvant asociat, care au inclus 5659 pacienți, sunt prezentate mai jos (Tabelul 1).

Tabelul 1: Reacții adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse
Infecții și infestări infecții ale tractului respirator superior rinofaringită	frecvente frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar hipersensibilitate	cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție hipoglicemie	frecvente
Tulburări ale sistemului nervos cefalee	frecvente
Tulburări gastro-intestinale durere abdominală boală de reflux gastroesofagian diaree pancreatită acută	frecvente frecvente frecvente cu frecvență necunoscută

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor adverse
Tulburări hepatobiliare disfuncție hepatică, incluzând insuficiență hepatică	cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat prurit erupție cutanată tranzitorie afecțiuni exfoliative ale pielii, incluzând sindrom Stevens-Johnson eritem polimorf angioedem urticarie pemfigoid bulos	frecvente frecvente cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare nefrită interstițială	cu frecvență necunoscută

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu clinic efectuat cu alogliptin la pacienți copii și adolescenți cu diabet zaharat de tip 2, cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, profilul reacțiilor adverse a fost comparabil cu cel observat la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Cele mai mari doze de alogliptin administrate în cadrul studiilor clinice au fost dozele unice de 800 mg, administrate la subiecți sănătoși și doze de 400 mg o dată pe zi, administrate timp de 14 zile la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (echivalente cu doze de 32 de ori, respectiv de 16 ori mai mari decât doza zilnică recomandată pentru alogliptin, de 25 mg).

Abordare terapeutică

În caz de supradozaj trebuie instituite măsuri de susținere corespunzătoare, conform stării clinice a pacientului.

Prin hemodializă sunt îndepărtate cantități minime de alogliptin (în urma unei ședințe de hemodializă cu durată de 3 ore a fost îndepărtat aproximativ 7% din substanță). Prin urmare, beneficiul clinic adus de hemodializă este modest în caz de supradozaj. Nu se cunoaște dacă alogliptin este eliminat prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabet; inhibitori de dipeptidil peptidază 4 (DPP-4), codul ATC: A10BH04.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Alogliptin este un inhibitor puternic și cu selectivitate înaltă al DPP-4, >10000-de ori mai mare pentru DPP-4 decât pentru alte enzime înrudite, incluzând DPP-8 și DPP-9. DPP-4 este principala enzimă implicată în degradarea rapidă a hormonilor de tip incretin, peptidei 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1) și GIP (polipeptida insulinotropă dependentă de glucoză), care sunt eliberate de către intestin, valorile fiind crescute ca răspuns la consumarea unei mese. GLP-1 și GIP cresc biosinteza de insulină și secreția acestora din celulele beta pancreatice, în timp ce GLP-1 inhibă, de asemenea, secreția de glucagon și producția hepatică de glucoză. Prin urmare, alogliptin îmbunătățește controlul glicemic prin intermediul unui mecanism dependent de glucoză, prin care eliberarea de insulină este amplificată iar concentrațiile de glucagon sunt inhibitate atunci când valorile glucozei sunt mari.

Eficacitate clinică

Alogliptin a fost studiat în cazul monoterapiei, în cazul tratamentului inițial asociat cu metformin sau o tiazolidindionă și în cazul tratamentului adjuvant la metformin, sau o sulfoniluree, sau o tiazolidindionă (cu sau fără metformin sau o sulfoniluree), sau insulină (cu sau fără metformin).

Administrarea a 25 mg de alogliptin la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 a determinat un nivel maxim al inhibării DPP-4 în decurs de 1 până la 2 ore, ajungând să depășească nivelul de 93%, atât prin administrarea unei doze unice de 25 mg, cât și după o schemă de tratament cu administrare o dată pe zi, timp de 14 zile. Nivelul de inhibare a DPP-4 s-a menținut peste 81% la 24 de ore de la încheierea schemei de tratament de 14 zile. Prin calcularea unei medii a valorii glicemiei postprandiale la 4 ore după micul dejun, prânz și cină, tratamentul cu 25 mg de alogliptin timp 14 zile a determinat o reducere medie, corectată față de placebo, față de momentul inițial, de 35,2 mg/dl.

Doza de 25 mg de alogliptin, atât în monoterapie, cât și în asociere cu 30 mg de pioglitazonă, a demonstrat o scădere semnificativă a glicemiei postprandiale și a glucagonului postprandial, crescând în mod semnificativ valorile postprandiale ale GLP-1 active la săptămâna 16, comparativ cu placebo ($p < 0,05$). În plus, doza de 25 mg de alogliptin, în monoterapie sau în asociere cu 30 mg de pioglitazonă, a determinat scăderi semnificative statistice ($p < 0,001$) ale trigliceridelor totale la săptămâna 16, după cum o indică modificarea $ASC_{(0-8)}$ postprandiale incrementale față de momentul inițial, comparativ cu placebo.

Un total de 14779 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, incluzând 6448 pacienți tratați cu 25 mg alogliptin și 2476 pacienți tratați cu 12,5 mg alogliptin au participat la un studiu clinic de fază 2 sau 13 (incluzând studiul efectelor cardiovasculare) studii clinice de fază 3, cu regim dublu-orb, controlate cu placebo sau cu substanță activă, efectuate pentru a evalua efectele alogliptinului asupra controlului glicemic, precum și siguranța acestuia. În aceste studii, 2257 de pacienți tratați cu alogliptin au avut vârsta ≥ 65 ani și 386 pacienți tratați cu alogliptin au avut vârsta ≥ 75 ani. Studiile au inclus 5744 pacienți cu insuficiență renală ușoară, 1290 de pacienți cu insuficiență renală moderată și 82 de pacienți cu insuficiență renală severă / boală renală în stadiu terminal, tratați cu alogliptin.

În general, tratamentul cu doza zilnică recomandată de 25 mg de alogliptin a îmbunătățit controlul glicemic în condițiile administrării în monoterapie sau ca tratament asociat, inițial sau adjuvant. Acest lucru a fost determinat prin constatarea unor reduceri relevante clinic și semnificative statistice ale hemoglobinei glicozilate (HbA1c) și glicemiei în condiții de repaus alimentar, comparativ cu medicația de control, de la momentul inițial până la îndeplinirea criteriului final al studiului. Reducerile HbA1c au fost similare la diferitele subgrupuri de pacienți care au inclus gradul de insuficiență renală, vârsta, sexul și indicele de masă corporală (IMC), în timp ce diferențele între rase (de exemplu, pacienți albi față de pacienți de altă culoare) au fost mici. De asemenea, în cazul dozei de 25 mg de alogliptin au fost observate reduceri semnificative clinic ale HbA1c, comparativ cu medicația de control, indiferent de tratamentul de fond de la momentul inițial. Valorile mai mari ale HbA1c la momentul inițial au fost asociate cu o reducere mai mare a HbA1c. În general, efectele alogliptinului asupra masei corporale și lipidelor au fost neutre.

Monoterapia cu alogliptin

Tratamentul cu 25 mg de alogliptin, o dată pe zi, a determinat îmbunătățiri semnificative statistice ale HbA1c și glicemiei în condiții de repaus alimentar, față de momentul inițial, comparativ cu placebo, la săptămâna 26 (Tabelul 2).

Alogliptin ca tratament adjuvant la metformin

Adăugarea tratamentului cu 25 mg de alogliptin, o dată pe zi, la tratamentul cu clorhidrat de metformin (doza medie = 1847 mg) a determinat îmbunătățiri semnificative statistice ale HbA1c și glicemiei în condiții de repaus alimentar, față de momentul inițial, comparativ cu adăugarea placebo, la săptămâna 26 (Tabelul 2). Semnificativ mai mulți pacienți care au utilizat 25 mg de alogliptin (44,4%) au atins valorile țintă pentru HbA1c, adică $\leq 7,0\%$, comparativ cu cei care au utilizat placebo (18,3%) la săptămâna 26 ($p < 0,001$).

Adăugarea tratamentului cu 25 mg de alogliptin, o dată pe zi, la tratamentul cu clorhidrat de metformin (doza medie = 1835 mg) a determinat îmbunătățiri față de valoarea inițială ale HbA1c în Săptămâna 52 și în Săptămâna 104. În Săptămâna 52, reducerea nivelului HbA1c sub efectul tratamentului cu 25 mg de alogliptin plus metformin (-0,76%, Tabelul 3) a fost similară cu cea produsă de tratamentul cu glipizidă (doza medie = 5,2 mg) plus clorhidrat de metformin (doza medie = 1824 mg, -0,73%). În Săptămâna 104, reducerea valorilor HbA1c sub efectul tratamentului cu 25 mg de alogliptin plus metformin (-0,72%, Tabelul 3) a fost mai mare decât cea produsă de glipizidă plus metformin (-0,59%). Modificarea medie a glicemiei în condiții de repaus alimentar față de momentul inițial la săptămâna 52 determinată de tratamentul cu alogliptin și metformin a fost semnificativ mai mare decât cea determinată de tratamentul cu glipizidă și metformin ($p < 0,001$). Până în Săptămâna 104, media modificărilor față de momentul inițial a valorii glucozei plasmatice în condiții de repaus alimentar pentru tratamentul cu 25 mg de alogliptin și metformin a fost de -3.2 mg/dl comparativ cu 5,4 mg/dl pentru glipizidă și metformin. Mai mulți pacienți care au utilizat 25 mg de alogliptin și metformin (48,5%) au obținut valorile țintă pentru HbA1c, adică $\leq 7,0\%$, comparativ cu cei care au utilizat glipizidă și metformin (42,8%) ($p = 0,004$).

Alogliptin ca tratament adjuvant la o sulfoniluree

Adăugarea tratamentului cu 25 mg de alogliptin, o dată pe zi, la tratamentul cu gliburidă (doza medie = 12,2 mg) a determinat îmbunătățiri statistice semnificative ale HbA1c, față de momentul inițial, comparativ cu adăugarea placebo, la săptămâna 26 (Tabelul 2). Modificarea medie a glicemiei în condiții de repaus alimentar față de momentul inițial, la săptămâna 26, determinată de tratamentul cu alogliptin 25 mg a constat dintr-o reducere de 8,4 mg/dl, comparativ cu o creștere de 2,2 mg/dl în cazul placebo. Semnificativ mai mulți pacienți care au utilizat 25 mg de alogliptin (34,8%) au atins valorile țintă pentru HbA1c, adică $\leq 7,0\%$, comparativ cu cei care au utilizat placebo (18,2%), la săptămâna 26 ($p = 0,002$).

Alogliptin ca tratament adjuvant la o tiazolidindionă

Adăugarea tratamentului cu 25 mg de alogliptin, o dată pe zi, la tratamentul cu pioglitazonă (doza medie = 35,0 mg, cu sau fără metformin sau o sulfoniluree) a determinat îmbunătățiri statistice semnificative ale HbA1c și glicemiei în condiții de repaus alimentar, față de momentul inițial, comparativ cu adăugarea placebo, la Săptămâna 26 (Tabelul 2). De asemenea, în cazul dozei de 25 mg de alogliptin au fost observate reduceri semnificative clinice ale HbA1c, comparativ cu placebo, indiferent de faptul că pacienții au utilizat sau nu tratament concomitent cu metformin sau sulfoniluree. Semnificativ mai mulți pacienți care au utilizat 25 mg de alogliptin (49,2%) au atins valorile țintă pentru HbA1c, adică $\leq 7,0\%$, comparativ cu cei care au utilizat placebo (34,0%), la săptămâna 26 ($p = 0,004$).

Alogliptin ca tratament adjuvant la o tiazolidindionă cu metformin

Adăugarea tratamentului cu 25 mg de alogliptin, o dată pe zi, la tratamentul cu 30 mg de pioglitazonă și clorhidrat de metformin (doza medie = 1867,9 mg) a determinat îmbunătățiri față de momentul inițial ale HbA1c, la săptămâna 52, rezultate care și-au dovedit atât non-inferioritatea, cât și superioritatea statistică față de cele determinate de tratamentul cu 45 mg de pioglitazonă și clorhidrat de metformin (doza medie = 1847,6 mg, Tabelul 3). Reducerile semnificative ale HbA1c observate în cazul tratamentului cu asocierea a 25 mg de alogliptin plus 30 mg de pioglitazonă și metformin au fost

constante pe întreaga durată a tratamentului de 52 de săptămâni, comparativ cu cele ale tratamentului cu asocierea a 45 mg de pioglitazonă și metformin ($p < 0,001$ la toate reperele de timp). În plus, modificarea medie a glicemiei în condiții de repaus alimentar față de momentul inițial la săptămâna 52, determinată de tratamentul cu asocierea a 25 mg de alogliptin plus 30 mg de pioglitazonă și metformin a fost semnificativ mai mare decât cea determinată de tratamentul cu asocierea a 45 mg de pioglitazonă și metformin ($p < 0,001$). Semnificativ mai mulți pacienți care au utilizat 25 mg de alogliptin plus 30 mg de pioglitazonă și metformin (33,2%) au atins valorile țintă pentru HbA1c, adică $\leq 7,0\%$, comparativ cu cei care au utilizat 45 mg de pioglitazonă și metformin (21,3%) la săptămâna 52 ($p < 0,001$).

Alogliptin ca tratament adjuvant la insulină (cu sau fără metformin)

Adăugarea tratamentului cu 25 mg de alogliptin, o dată pe zi, la tratamentul cu insulină (doza medie = 56,5 UI, cu sau fără metformin) a determinat îmbunătățiri statistice semnificative ale HbA1c și glicemiei în condiții de repaus alimentar, față de momentul inițial, comparativ cu adăugarea placebo, la săptămâna 26 (Tabelul 2). De asemenea, în cazul dozei de 25 mg de alogliptin au fost observate reduceri semnificative clinic ale HbA1c, comparativ cu placebo, indiferent de faptul că pacienții au utilizat sau nu tratament concomitent cu metformin. Mai mulți pacienți care au utilizat 25 mg de alogliptin (7,8%) au atins valorile țintă pentru HbA1c, adică $\leq 7,0\%$, comparativ cu cei care au utilizat placebo (0,8%), la săptămâna 26.

Tabelul 2: Modificarea HbA1c (%) față de momentul inițial, cu 25 mg alogliptin la săptămâna 26 în studii controlate cu placebo (FAS, LOCF)			
Studiu	Valoarea medie a HbA1c (%) la momentul inițial (AS)	Modificarea medie a HbA1c (%)[†] față de momentul inițial (ES)	Modificarea HbA1c (%)[†] față de momentul inițial, corectată față de placebo (Î 95% bilateral)
<i>Studiu cu monoterapie, controlat cu placebo</i>			
Alogliptin 25 mg o dată pe zi (n=128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80, -0,35)
<i>Studii cu tratament adjuvant asociat, controlate cu placebo</i>			
Alogliptin 25 mg o dată pe zi cu metformin (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
Alogliptin 25 mg o dată pe zi cu o sulfoniluree (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Alogliptin 25 mg o dată pe zi cu o tiazolidindionă ± metformin sau o sulfoniluree (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
Alogliptin 25 mg o dată pe zi cu insulină ± metformin (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = set complet de analiză LOCF = ultima observație extrapolată [†] Media celor mai mici pătrate ajustată față de statusul terapiei antihyperglicemice anterioare și de valorile la momentul inițial * $p < 0,001$ comparativ cu placebo sau cu placebo+tratament asociat			

Tabelul 3: Modificarea HbA1c (%) față de momentul inițial, cu 25 mg alogliptin în studiu controlat cu medicație activă (PPS, LOCF)			
Studiu	Valoarea medie a HbA1c (%) la momentul inițial (AS)	Modificarea medie a HbA1c (%)[†] față de momentul inițial (ES)	Modificarea HbA1c (%)[†] față de momentul inițial, corectată față de tratament (Î unilateral)
<i>Studii cu tratament adjuvant asociat</i>			
<i>Alogliptin 25 mg o dată pe zi cu metformin față de o sulfoniluree + metformin</i>			
Modificare la săptămâna 52 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-infinit, 0,059)
Modificare la Săptămâna 104 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-infinit, -0,006)
<i>Alogliptin 25 mg o dată pe zi cu o tiazolidindionă + metformin față de o tiazolidindionă cu doză stabilită prin titrare + metformin</i>			
Modificare la săptămâna 26 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-infinit, -0,35)
Modificare la săptămâna 52 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-infinit, -0,28)
PPS = set per protocol LOCF = ultima observație extrapolată *Non-inferioritate și superioritate demonstrate statistic [†] Media celor mai mici pătrate ajustată față de statusul terapiei antihiperglicemice anterioare și de valorile la momentul inițial			

Pacienți cu insuficiență renală

Eficacitatea și siguranța dozelor de alogliptin recomandate au fost investigate separat la un subgrup de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală severă/boală renală în stadiu terminal în cadrul unui studiu controlat față de placebo (59 pacienți cu alogliptin și 56 pacienți cu placebo timp de 6 luni) și s-a constatat că acestea sunt concordante cu profilul obținut la pacienți cu funcție renală normală.

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

Eficacitatea alogliptinului la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și vârsta ≥ 65 ani, conform unei analize cumulate care a inclus cinci studii controlate cu placebo, cu durata de 26 de săptămâni, a fost concordantă cu cea constatată la pacienții cu vârsta < 65 ani.

În plus, tratamentul cu 25 mg de alogliptin, o dată pe zi, a determinat îmbunătățiri față de momentul inițial ale HbA1c la săptămâna 52, care au fost similare celor determinate de tratamentul cu glipizidă (doza medie = 5,4 mg). Un aspect important este acela că, deși alogliptinul și glipizida au determinat modificări similare ale HbA1c și glicemiei în condiții de repaus alimentar față de momentul inițial, episoadele de hipoglicemie au fost semnificativ mai puțin frecvente la pacienții care au utilizat 25 mg de alogliptin (5,4%) comparativ cu cei care au utilizat glipizidă (26,0%).

Siguranță clinică

Siguranță cardiovasculară

Într-o analiză cumulată a datelor provenite din 13 studii, incidențele globale ale decesului de cauză cardiovasculară, ale infarctului miocardic non-letal și ale accidentului vascular cerebral non-letal au fost comparabile la pacienții tratați cu 25 mg de alogliptin, substanță activă de control sau placebo.

Pe lângă acestea, un studiu de siguranță prospectiv randomizat al efectelor cardiovasculare a fost efectuat la 5380 de pacienți cu risc cardiovascular subiacent crescut pentru a investiga efectul alogliptinului comparat cu placebo (administrat adițional față de standardul terapeutic) asupra evenimentelor cardiovasculare adverse majore (ECAM), incluzând timpul până la prima apariție a unui eveniment care se încadrează în parametrul de evaluare compus al decesului de cauză cardiovasculară, infarctului miocardic non-letal și accidentului vascular cerebral non-letal, la pacienți cu un eveniment coronarian acut recent (în ultimele 15 până la 90 de zile). La momentul inițial, pacienții prezentau o medie de vârstă de 61 de ani, o medie a duratei diabetului de 9,2 ani, și o medie a valorii HbA1c de 8,0%.

Studiul a demonstrat că alogliptinul nu a crescut riscul apariției unui eveniment ECAM, comparativ cu placebo [indicele de risc: 0,96; intervalul de încredere unilateral de 99%: 0-1,16]. În grupul cu alogliptin, 11,3% dintre pacienți au prezentat un ECAM, față de 11,8% dintre pacienții din grupul cu placebo.

Tabelul 4. ECAM raportate în studiul efectelor cardiovasculare		
	Numărul de pacienți (%)	
	Alogliptin 25 mg	Placebo
	N=2701	N=2679
Parametrul de evaluare principal compus [primul eveniment de deces de cauză CV, IM non-letal și AVC non-letal]	305 (11,3)	316 (11,8)
Deces de cauză cardiovasculară*	89 (3,3)	111 (4,1)
Infarct miocardic non-letal	187 (6,9)	173 (6,5)
Accident vascular cerebral non-letal	29 (1,1)	32 (1,2)
*Per total au fost 153 de subiecți (5,7%) în grupul cu alogliptin și 173 de subiecți (6,5%) în grupul cu placebo care au decedat (deces din orice cauză)		

Au existat 703 pacienți care au prezentat un eveniment în cadrul criteriului final secundar compus al evenimentelor ECAM (primul eveniment de deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic non-letal, accident vascular cerebral non-letal și revascularizare urgentă din cauza anginei instabile). În grupul cu alogliptin, 12,7% (344 de subiecți) au prezentat un eveniment în cadrul criteriului final secundar compus al evenimentelor ECAM, față de 13,4% (359 de subiecți) în grupul cu placebo [indicele de risc = 0,95; interval de încredere unilateral de 99%: 0-1,14].

Hipoglicemie

Într-o analiză cumulată a datelor provenite din 12 studii, incidența globală a oricărui episod de hipoglicemie a fost mai mică la pacienții tratați cu 25 mg de alogliptin decât la cei tratați cu 12,5 mg de alogliptin, substanță activă de control sau placebo (3,6%, 4,6%, 12,9% și 6,2%, respectiv). Majoritatea acestor episoade au fost de intensitate ușoară sau moderată. Incidența globală a episoadelor de hipoglicemie severă a fost comparabilă la pacienții tratați cu 25 mg de alogliptin și la cei tratați cu 12,5 mg de alogliptin, fiind mai mică decât incidența constatată la pacienții tratați cu substanță activă de control sau placebo (0,1%, 0,1%, 0,4% și 0,4%, respectiv). În studiul prospectiv, randomizat, controlat, al efectelor cardiovasculare, investigatorul a raportat că evenimentele

hipoglicemice au fost similare la pacienții care au utilizat placebo (6,5%) și la pacienții care au utilizat alogliptin (6,7%) ca tratament adițional pe lângă standardul terapeutic.

Într-un studiu clinic efectuat cu alogliptin în monoterapie, incidența hipoglicemiei a fost similară cu cea din cazul placebo, fiind mai mică decât în cazul placebo în cadrul unui alt studiu în care alogliptin a fost utilizat ca tratament adjuvant la o sulfoniluree.

Au fost observate frecvențe mai crescute ale hipoglicemiei în cazul tratamentului triplu, împreună cu o tiazolidindionă și metformin, precum și în cazul asocierii cu insulina, decât în cazul altor inhibitori ai DPP-4.

Se consideră că pacienții (cu vârsta ≥ 65 ani) cu diabet zaharat de tip 2 prezintă o susceptibilitate mai crescută de apariție a episoadelor de hipoglicemie decât pacienții cu vârsta < 65 ani. Într-o analiză cumulată a datelor provenite din 12 studii, incidența globală a oricărui episod de hipoglicemie a fost similară la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani tratați cu 25 mg de alogliptin (3,8%) cu cea constatată la pacienții cu vârsta < 65 ani (3,6%).

Copii și adolescenți

A fost efectuat un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, multinațional (6 țări, 37 centre) la pacienți copii și adolescenți (10-17 ani) cu diabet zaharat de tip 2, cu control glicemic insuficient în pofida tratamentului prin regim alimentar și/sau exerciții fizice, cu sau fără tratament de fond cu metformină și/sau insulină. În total au fost randomizați 151 pacienți (incluzând 27 fără tratament de fond, 124 cu tratament cu metformină și/sau insulină) în raport de 1:1 pentru a li se administra tratament fie cu alogliptin 25 mg (n=75), fie cu placebo (n=76) o dată pe zi. Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între tratamentul cu alogliptin 25 mg și placebo în ceea ce privește criteriul final principal de eficacitate reprezentat de modificarea valorii HbA1c de la momentul inițial până în Săptămâna 26 la subiecții pentru setul complet de analiză (FAS) sau setul conform protocolului (PPS), analiza de sensibilitate a FAS sau orice subgrupe, inclusiv pacienți fără tratament antidiabetic de fond și pacienți cu tratament de fond cu metformină și/sau insulină. S-au observat rezultate similare pentru criteriile finale secundare reprezentate de modificarea valorii HbA1c de la momentul inițial până în Săptămânile 12, 18, 39 și 52 la subiecții din FAS și PPS. Rezultatele acestui studiu sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5. Modificarea valorii HbA1c de la momentul inițial până în Săptămâna 26 la pacienții copii și adolescenți (10-17 ani) cu diabet zaharat de tip 2 cărora li s-a administrat alogliptin 25 mg sau placebo o dată pe zi		
Grup de tratament	HbA1c (%)*	Diferența în ceea ce privește valoarea HbA1c (%) între alogliptin și placebo*
alogliptin 25 mg	0,091 $\pm$ 0,288 (n=54)	0,102 [-0,627; 0,831]
placebo	-0,011 $\pm$ 0,281 (n=56)	
*Media celor mai mici pătrate $\pm$ ES [] arată intervalul de încredere 95% bilateral ES = eroare standard		

5.2 Proprietăți farmacocinetice

S-a constatat că farmacocinetica alogliptinului este similară la subiecții sănătoși și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a alogliptinului este de aproximativ 100%.

Administrarea în timpul unei mese cu conținut ridicat de grăsimi nu a influențat expunerea totală și pe cea maximă la alogliptin. Prin urmare, Vipidia poate fi administrat cu sau fără alimente.

După administrarea de doze orale unice de până la 800 mg la subiecți sănătoși, alogliptinul a fost absorbit rapid, concentrațiile plasmatice maxime fiind atinse după 1 până la 2 ore (valoarea mediană a T_{max}) după administrarea dozei.

Nu a fost observată o acumulare relevantă clinic după administrarea de doze multiple, nici la subiecții sănătoși, nici la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Expunerea totală și cea maximă la alogliptin au crescut în mod direct proporțional cu creșterea dozelor unice de la 6,25 mg la 100 mg de alogliptin (acoperind intervalul dozelor terapeutice). Coeficientul de variație între subiecți pentru ASC a alogliptinului a fost mic (17%).

Distribuție

În urma administrării unei doze intravenoase unice de 12,5 mg de alogliptin la subiecți sănătoși, volumul de distribuție în cursul fazei terminale a fost de 417 l, indicând faptul că substanța activă este bine distribuită în țesuturi.

Alogliptinul se leagă pe proteinele plasmatice în proporție de 20-30%.

Metabolizare

Alogliptinul nu este metabolizat într-o proporție foarte mare, 60-70% din doză se excretă în urină sub formă de substanță activă nemodificată.

Au fost detectați doi metaboliți minori în urma administrării unei doze orale de [14 C] alogliptin, alogliptin N-demetilat, M-I (< 1% din compusul inițial) și alogliptin N-acetat, M-II (< 6% din compusul inițial). M-I este un metabolit activ și acționează ca un inhibitor cu selectivitate înaltă al DPP-4, similar cu alogliptinul; M-II nu prezintă nicio activitate de inhibare a DPP-4 sau altor enzime înrudite cu DPP. Datele *in vitro* indică faptul că CYP2D6 și CYP3A4 contribuie la metabolizarea limitată a alogliptinului.

Studiile *in vitro* indică faptul că alogliptinul nu induce CYP1A2, CYP2B6 și CYP2C9 și nu inhibă CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4 la concentrațiile care se obțin prin administrarea dozei recomandate, de 25 mg de alogliptin. Studiile *in vitro* au arătat că alogliptin este un inductor slab al CYP3A4, dar nu s-a constatat inducția CYP3A4 de către alogliptin în cadrul studiilor *in vivo*.

În cadrul studiilor *in vitro*, alogliptin nu s-a manifestat ca inhibitor pentru următorii transportori renali: OAT1, OAT3 și OCT2.

Alogliptin există în principal sub formă de enantiomer (R) (> 99%), iar în condiții *in vivo* este supus unei conversii chirale reduse sau nu este supus nici unei conversii la enantiomerul (S). Enantiomerul (S) nu este detectabil la doze terapeutice.

Eliminare

Alogliptinul a fost eliminat cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($T_{1/2}$) de aproximativ 21 de ore.

În urma administrării unei doze orale de [^{14}C] alogliptin, 76% din radioactivitatea totală a fost eliminată prin urină și 13% a fost recuperată din materiile fecale.

Valoarea medie a clearance-ului renal al alogliptinului (170 ml/min) a fost mai mare decât valoarea medie estimată a ratei de filtrare glomerulară (aproximativ 120 ml/min), ceea ce sugerează existența unei anumite excreții renale active.

Dependența de timp

Expunerea totală ($ASC_{(0-\text{inf})}$) la alogliptin în urma administrării unei doze unice a fost similară cu expunerea constatată în intervalul de administrare a unei doze ($ASC_{(0-24)}$) după 6 zile de administrare a unei doze pe zi. Aceasta indică absența unei dependențe de timp privind cinetica alogliptinului după administrarea de doze multiple.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

O doză unică de 50 mg de alogliptin a fost administrată la 4 grupe de pacienți cu insuficiență renală aflată în stadii diferite (CrCl folosind formula Cockcroft-Gault): ușoară ($\text{CrCl} = > 50$ și ≤ 80 ml/min), moderată ($\text{CrCl} = \geq 30$ și ≤ 50 ml/min), severă ($\text{CrCl} = < 30$ ml/min) și boală renală în stadiu terminal necesitând hemodializă.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară a fost observată o creștere de aproximativ 1,7 ori a ASC pentru alogliptin. Cu toate acestea, întrucât distribuția valorilor ASC pentru alogliptin la acești pacienți s-a situat în același interval ca și cele ale subiecților de control, nu este necesară o ajustare a dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, sau cu boală renală în stadiu terminal necesitând hemodializă, a fost observată o creștere de aproximativ 2 ori și, respectiv, 4 ori a expunerii sistemice la alogliptin. (Pacienților cu boală renală în stadiu terminal le-a fost efectuată o ședință de hemodializă imediat după administrarea alogliptinului. Conform concentrațiilor medii din dializat, în urma unei ședințe de hemodializă cu durata de 3 ore a fost îndepărtată aproximativ 7% din substanța activă.) Prin urmare, pentru a menține expunerea sistemică la alogliptin la niveluri similare cu cele observate la pacienții cu funcție renală normală, trebuie utilizate doze mai mici de alogliptin la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, precum și la cei cu boală renală în stadiu terminal necesitând dializă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Expunerea totală la alogliptin a fost cu aproximativ 10% mai mică, iar expunerea maximă a fost cu aproximativ 8% mai mică la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, comparativ cu subiecții de control sănătoși. Mărimea acestor reduceri nu a fost considerată ca fiind clinic relevantă. Prin urmare, nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scoruri de la 5 la 9 pe scala Child-Pugh). Alogliptinul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor > 9 pe scala Child-Pugh, vezi pct. 4.2).

Vârstă, sex, rasă, greutate corporală

Vârsta (65-81 ani), sexul, rasa (albă, neagră și asiatică) și greutatea corporală nu au avut niciun efect relevant clinic asupra farmacocineticii alogliptinului. Nu este necesară o ajustare a dozei (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Farmacocinetica alogliptinului după administrarea unor doze orale de benzoat de alogliptin a fost evaluată la copii și adolescenți cu diabet zaharat de tip 2 cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani. Pe baza analizei de farmacocinetică populațională, expunerile medii la copii și adolescenți au fost puțin mai scăzute, adică o diferență mai mică de 25% în ceea ce privește ASC_{τ} și C_{max} față de expunerile la adulți după doze zilnice multiple de 25 mg (vezi pct. 4.2). Intervalul de greutate corporale a fost cuprins între 54,5 și 195 kg la copii și adolescenți și între 71,7 și 130 kg la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și toxicitatea.

Concentrațiile plasmatice care nu au cauzat nicio reacție adversă observabilă (NOAEL) în cadrul studiilor de toxicitate cu doze repetate la șobolan și la câine, cu durata de până la 26 și, respectiv, 39 de săptămâni, au generat marje de expunere de aproximativ 147 și, respectiv, 227 de ori mai mari decât concentrațiile plasmatice la care este expus omul, în condițiile administrării dozei recomandate, de 25 mg de alogliptin.

Alogliptinul nu s-a dovedit a fi genotoxic în cadrul unei baterii standard de studii de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo*.

Alogliptinul nu s-a dovedit a fi carcinogen în cadrul studiilor cu durată de 2 ani, efectuate la șobolan și șoarece. S-a observat hiperplazie celulară tranzitorie, de grad minim până la moderat, la nivelul vezicii urinare la masculii de șobolani, la administrarea celei mai scăzute doze utilizate (de 27 ori expunerea la om), fără stabilirea unei valori NOEL clare (valoare la care nu se observă efecte).

Nu au fost observate reacții adverse determinate de alogliptin asupra fertilității, performanței reproductive sau dezvoltării embrionice timpurii la șobolan, până la valori ale expunerii sistemice mult mai mari decât valorile sistemice înregistrate la om, în condițiile administrării dozei recomandate. Cu toate că fertilitatea nu a fost afectată, a fost observată o creștere ușoară, semnificativă statistic, a numărului spermatozoizilor anormali la masculi, în urma expunerii la o concentrație mult mai mare decât concentrația plasmatică la care este expus omul, în condițiile administrării dozei recomandate.

La șobolan are loc transferul placentar al alogliptinului.

Alogliptin nu a fost teratogen la șobolan sau iepure în condițiile expunerii sistemice la valori ale NOAEL mult mai mari decât valorile plasmatice la care este expus omul, în condițiile administrării dozei recomandate. Dozele mai mari de alogliptin nu au fost teratogene, dar au cauzat toxicitate maternă și au fost asociate cu întârzierea și/sau absența osificării oaselor și cu scăderea greutății corporale fetale.

În cadrul studiilor de dezvoltare prenatală și postnatală la șobolan, concentrațiile plasmatice de expunere mult mai mari decât concentrațiile plasmatice înregistrate la om, în condițiile administrării dozei recomandate nu au fost dăunătoare pentru embrionul aflat în dezvoltare și nici nu au afectat creșterea și dezvoltarea puilor. Dozele mai mari de alogliptin au determinat scăderea greutății corporale a puilor și au exercitat anumite efecte asupra dezvoltării, considerate ca fiind secundare greutății corporale scăzute.

Studiile la femele de șobolan în lactație au indicat faptul că alogliptinul se excretă în lapte.

Nu au fost observate efecte legate de alogliptin la șobolanii tineri în urma administrării de doze repetate, timp de 4 și 8 săptămâni.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Manitol
Celuloză microcristalină
Hidroxipropilceluloză
Croscarmeloza sodică
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fier (E172)
Oxid galben de fier (E172)
Macrogol 8000

Cerneala de inscripționare

Șelac
Oxid negru de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din policlorotrifluoroetilenă (PCTFE)/clorură de polivinil (PVC) cu folie de aluminiu de acoperire, perforabilă prin apăsarea comprimatului. Ambalaje cu 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 sau 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/844/001-030

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 septembrie 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 mai 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vipidia 6,25 mg comprimate filmate

alogliptin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține alogliptin 6,25 mg (sub formă de benzoat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate filmate
14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
56 comprimate filmate
60 comprimate filmate
84 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate
100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Vipidia 6,25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vipidia 6,25 mg comprimate

alogliptin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vipidia 12,5 mg comprimate filmate

alogliptin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține alogliptin 12,5 mg (sub formă de benzoat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate filmate
14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
56 comprimate filmate
60 comprimate filmate
84 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate
100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Vipidia 12,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vipidia 12,5 mg comprimate

alogliptin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vipidia 25 mg comprimate filmate

alogliptin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține alogliptin 25 mg (sub formă de benzoat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate filmate
14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
56 comprimate filmate
60 comprimate filmate
84 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate
100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Vipidia 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vipidia 25 mg comprimate

alogliptin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Vipidia 25 mg comprimate filmate
Vipidia 12,5 mg comprimate filmate
Vipidia 6,25 mg comprimate filmate
alogliptin

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Vipidia și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Vipidia
3. Cum să luați Vipidia
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vipidia
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Vipidia și pentru ce se utilizează

Vipidia conține substanța activă numită alogliptin, care aparține unei clase de medicamente numite inhibitori ai DPP-4 (inhibitori de dipeptidil peptidază 4), care sunt „antidiabetice orale”. Este utilizat pentru a scădea concentrațiile zahărului din sânge, la adulți cu diabet zaharat de tip 2. Diabetul zaharat de tip 2 este cunoscut și sub denumirea de diabet zaharat non-insulino-dependent sau DZNID.

Vipidia acționează prin creșterea cantității de insulină existentă în organism după o masă și scăderea cantității de zahăr în organism. Acesta trebuie luat împreună cu alte medicamente antidiabetice, pe care vi le-a prescris medicul, cum sunt sulfonilureele (de exemplu glipizidă, tolbutamidă, glibenclamidă), metformin și/sau tiazolidindione (de exemplu pioglitazonă) împreună cu metformin și/sau insulină.

Trebuie să luați Vipidia atunci când concentrația zahărului din sângele dumneavoastră nu poate fi controlat în mod adecvat prin regim alimentar, exerciții fizice și unul sau mai multe dintre aceste alte medicamente antidiabetice orale. Este important să continuați să vă luați celelalte medicamente antidiabetice și să continuați să urmați recomandările date de medicul dumneavoastră sau asistenta medicală privind regimul alimentar și exercițiile fizice.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Vipidia

Nu luați Vipidia

- dacă sunteți alergic la alogliptin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă ați avut o reacție alergică severă la orice alt medicament similar, pe care l-ați luat pentru a controla concentrațiile zahărului din sânge. Simptomele unei reacții alergice severe pot include: erupții pe piele trecătoare, apariția pe piele a unor pete roșii, reliefate (papule), umflarea feței, buzelor, limbii și gâtului, ceea ce poate cauza dificultăți de înghițire sau de respirație. Simptomele suplimentare pot include mâncărime generală și senzație de căldură care afectează în special scalpul, gura, gâtul, palmele și tălpile picioarelor (sindromul Stevens-Johnson).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Vipidia, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți diabet zaharat de tip 1 (organismul dumneavoastră nu produce insulină)
- dacă aveți cetoacidoză diabetică (o complicație a diabetului zaharat care apare atunci când organismul este incapabil să descompună glucoza pentru că nu dispune de suficientă insulină). Simptomele includ sete excesivă, urinare frecventă, pierderea apetitului, greață sau vărsături și scădere rapidă în greutate
- dacă luați un medicament antidiabetic care face parte din clasa sulfonilureelor (de exemplu glipizidă, tolbutamidă, glibenclamidă) sau insulină. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vrea să reducă doza de sulfoniluree sau insulină în cazul în care luați vreuna din acestea împreună cu Vipidia, pentru a evita apariția valorilor prea scăzute ale zahărului în sânge (hipoglicemie)
- dacă aveți o boală de rinichi; puteți lua, în continuare, acest medicament, dar este posibil ca medicul dumneavoastră să reducă doza
- dacă aveți o boală a ficatului
- dacă aveți insuficiență cardiacă
- dacă luați insulină sau un medicament antidiabetic, medicul dumneavoastră ar putea dori să vă reducă doza celui alt medicament antidiabetic sau doza de insulină în cazul în care le luați pe oricare dintre acestea împreună cu Vipidia, pentru a evita scăderea concentrațiilor de zahăr din sânge
- dacă aveți sau ați avut o boală a pancreasului.

Adresați-vă medicului dacă vă apar vezicule pe piele, întrucât acestea pot fi un semn al unei afecțiuni numite pemfigoid bulos. Medicul dumneavoastră vă poate cere să opriți administrarea alogliptinului.

Copii și adolescenți

Vipidia nu este recomandat pentru utilizare la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani din cauza lipsei eficacității la acești pacienți.

Vipidia împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu există experiență privind utilizarea Vipidia la gravide sau femeile care alăptează. Vipidia nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau alăptării. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă veți continua să alăptați sau să utilizați Vipidia.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu există date conform cărora Vipidia afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Utilizarea Vipidia în același timp cu alte medicamente antidiabetice numite sulfoniluree, insulină sau terapie combinată cu tiazolidindionă plus metformin poate cauza scăderea excesivă a concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemie), ceea ce vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și a folosi utilaje.

Vipidia conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Vipidia

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră va prescrie Vipidia împreună cu unul sau mai multe alte medicamente, cu scopul de a controla concentrației de zahăr din sângele dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă este nevoie să modificați dozele celorlalte medicamente pe care le luați.

Doza recomandată pentru Vipidia este de 25 mg o dată pe zi.

Pacienții cu boli de rinichi

Dacă aveți o boală de rinichi, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză mai mică. Această doză poate fi de 12,5 mg sau 6,25 mg o dată pe zi, în funcție de gravitatea bolii dumneavoastră de rinichi.

Pacienți cu boli de ficat

Dacă aveți o reducere ușoară sau moderată a funcției hepatice, doza recomandată pentru Vipidia este de 25 mg o dată pe zi. Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu funcției a ficatului foarte redusă din cauza lipsei datelor referitoare la acești pacienți.

Înghițiți comprimatul(ele) întreg(i), cu apă. Puteți lua acest medicament cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult Vipidia decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate decât trebuie sau dacă altcineva sau un copil a luat medicamentul dumneavoastră, luați legătura sau mergeți imediat la cel mai apropiat centru de urgențe. Luați cu dumneavoastră acest prospect sau câteva comprimate pentru ca medicul dumneavoastră să știe exact ce ați luat.

Dacă uitați să luați Vipidia

Dacă ați uitat să luați o doză, luați-o cât mai curând după ce vă aduceți aminte. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Vipidia

Nu încetați să luați Vipidia fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Când încetați să luați Vipidia este posibil să vă crească concentrația de zahăr din sânge.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

ÎNCETAȚI să luați Vipidia și contactați imediat un medic dacă observați oricare dintre următoarele **reacții adverse grave**:

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- **O reacție alergică.** Simptomele pot include: erupții pe piele, urticarie, dificultăți de înghițire sau respirație, umflarea buzelor, feței, gâtului sau limbii și senzație de leșin.
- **O reacție alergică severă:** leziuni ale pielii sau pete pe piele, care pot progresa la o rană înconjurată de inele palide sau roșii, vezicule și/sau descuamarea pielii, eventual cu simptome cum sunt mâncărime, febră, stare generală proastă, articulații dureroase, probleme de vedere, senzație de arsură, durere sau mâncărimi ale ochilor și ulcerații la nivelul gurii (sindrom Stevens-Johnson și eritem polimorf).
- **Durere severă și persistentă** în abdomen (zona stomacului) care poate ajunge până în spate, însoțită sau nu de greață și vărsături, întrucât aceasta poate reprezenta un semn al inflamării pancreasului (pancreatită).

De asemenea, **trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră** dacă prezentați următoarele reacții adverse:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- **Simptome ale scăderii zahărului din sânge** (hipoglicemie), pot apărea atunci când Vipidia este luat în asociere cu insulina sau o sulfoniluree (de exemplu glipizidă, tolbutamidă, glibenclamidă). **Simptomele pot include:** tremur, transpirații, anxietate, vedere încețoșată, senzație de furnicături la nivelul buzelor, paloare, schimbări de dispoziție și stare de confuzie. Concentrația zahărului din sângele dumneavoastră poate scădea sub valoarea normală, dar poate fi crescută din nou dacă consumați zahăr. Se recomandă să aveți la dumneavoastră câteva bucățele de zahăr, dulciuri, biscuiți sau suc de fructe îndulcit cu zahăr.
- Simptome de răceală, de exemplu dureri în gât, nas înfundat sau bocat
- Erupții trecătoare pe piele
- Mâncărime pe piele
- Dureri de cap
- Dureri de stomac
- Diaree
- Indigestie, arsuri la stomac

Cu frecvență necunoscută:

- Probleme cu ficatul, cum sunt greața sau vărsăturile, durerea de stomac, o stare de oboseală neobișnuită sau inexplicabilă, urină închisă la culoare sau îngălbenirea pielii sau a albului ochilor.
- Inflamație a țesutului conjunctiv de la nivelul rinichilor (nefrită interstițială).
- Apariția unor vezicule pe piele (pemfigoid bulos).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin **intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Vipidia

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Vipidia

- **Substanța activă** este alogliptinul.

Fiecare comprimat de 25 mg conține **benzoat de alogliptin echivalent cu alogliptin 25 mg**.

- **Celelalte componente** sunt: manitol, celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu, hipromeloză, dioxid de titan (E171), oxid roșu de fier (E172), macrogol 8000, șelac și oxid negru de fier (E172).

Fiecare comprimat de 12,5 mg conține **benzoat de alogliptin echivalent cu alogliptin 12,5 mg**.

- **Celelalte componente** sunt: manitol, celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză,

croscarmeloză sodică, stearat de magneziu, hipromeloză, dioxid de titan (E171), oxid galben de fier (E172), macrogol 8000, șelac și oxid negru de fier (E172).

Fiecare comprimat de 6,25 mg conține **benzoat de alogliptin echivalent cu alogliptin 6,25 mg**.

- **Celelalte componente** sunt: manitol, celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu, hipromeloză, dioxid de titan (E171), oxid roșu de fier (E172), macrogol 8000, șelac și oxid negru de fier (E172).

Cum arată Vipidia și conținutul ambalajului

- Vipidia 25 mg comprimate filmate (comprimate) sunt comprimate filmate cu formă biconvexă, culoare roșu deschis, formă ovală (aproximativ cu lungime de 9,1 mm și lățime de 5,1 mm), inscripționate cu „TAK” și „ALG-25”, cu cerneală gri, pe una dintre fețe.
- Vipidia 12,5 mg comprimate filmate (comprimate) sunt comprimate filmate cu formă biconvexă, culoare galbenă, formă ovală (aproximativ cu lungime de 9,1 mm și lățime de 5,1 mm), inscripționate cu „TAK” și „ALG-12.5”, cu cerneală gri, pe una dintre fețe.
- Vipidia 6,25 mg comprimate filmate (comprimate) sunt comprimate filmate cu formă biconvexă, culoare roz deschis, formă ovală (aproximativ cu lungime de 9,1 mm și lățime de 5,1 mm), inscripționate cu „TAK” și „ALG-6.25”, cu cerneală gri, pe una dintre fețe.

Vipidia este disponibil în cutii cu blistere conținând 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84 90, 98 sau 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Κύπρος

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
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

Sverige

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

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 2830 640 902

medinfoEMEA@takeda.com

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.