

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vipidia 6,25 mg filmom obalené tablety
Vipidia 12,5 mg filmom obalené tablety
Vipidia 25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Vipidia 6,25 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje alogliptín-benzoát zodpovedajúci 6,25 mg alogliptínu.

Vipidia 12,5 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje alogliptín-benzoát zodpovedajúci 12,5 mg alogliptínu.

Vipidia 25 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje alogliptín-benzoát zodpovedajúci 25 mg alogliptínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Vipidia 6,25 mg filmom obalené tablety

Svetloružové, oválne (približne 9,1 mm dlhé a 5,1 mm široké), bikonvexné, filmom obalené tablety s označením „TAK“ a „ALG-6.25“ vytlačeným v sivej farbe na jednej strane.

Vipidia 12,5 mg filmom obalené tablety

Žlté, oválne (približne 9,1 mm dlhé a 5,1 mm široké), bikonvexné, filmom obalené tablety s označením „TAK“ a „ALG-12.5“ vytlačeným v sivej farbe na jednej strane.

Vipidia 25 mg filmom obalené tablety

Svetločervené, oválne (približne 9,1 mm dlhé a 5,1 mm široké), bikonvexné, filmom obalené tablety s označením „TAK“ a „ALG-25“ vytlačeným v sivej farbe na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Vipidia je indikovaná dospelým vo veku 18 a viac rokov s ochorením diabetes mellitus 2. typu na zlepšenie kontroly glykémie v kombinácii s inými liekmi znižujúcimi hladinu glukózy v krvi vrátane inzulínu v prípade, keď tieto lieky spolu s diétou a cvičením neposkytujú adekvátnu kontrolu glykémie (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1 pre dostupné údaje o rôznych kombináciách).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pre rôzne dávkovacie režimy je Vipidia k dispozícii vo filmom obalených tabletách 25 mg, 12,5 mg a 6,25 mg.

Dospelí (≥ 18 rokov)

Odporúčaná dávka alogliptínu je jedna tableta 25 mg raz denne ako prídavná liečba k metformínu, tiazolidíndiónu, sulfonylurey alebo inzulínu alebo ako kombinovaná liečba tromi liekmi s metformínom a tiazolidíndiónom alebo inzulínom.

Keď sa alogliptín užíva v kombinácii s metformínom a/alebo tiazolidíndiónom, dávku metformínu a/alebo tiazolidíndiónu treba zachovať a súbežne podávať Vipidiu.

Keď sa alogliptín užíva v kombinácii so sulfonylureou alebo inzulínom, treba zvážiť zníženie dávky sulfonylurey alebo inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Pri užívaní alogliptínu v kombinácii s metformínom a tiazolidíndiónom je nutné postupovať opatrne vzhľadom na zvýšené nebezpečenstvo hypoglykémie pozorovanej v súvislosti s touto trojkombinovanou liečbou (pozri časť 4.4). V prípade hypoglykémie zvážte možnosť zníženia dávky tiazolidíndiónu alebo metformínu.

Osobitné populácie

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Úprava dávky nie je u starších pacientov potrebná. K možnosti podávania alogliptínu pacientom v pokročilom veku však treba pristupovať konzervatívne vzhľadom k potenciálnemu zníženiu funkcie obličiek v rámci tejto populácie.

Poruchy funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCl) > 50 až ≤ 80 ml/min.) nie je nutná úprava dávky alogliptínu (pozri časť 5.2).

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl ≥ 30 až ≤ 50 ml/min.) je nutné podávať polovicu odporúčanej dávky alogliptínu (12,5 mg raz denne; pozri časť 5.2).

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min.) alebo s ochorením obličiek v terminálnom štádiu (ESRD), ktoré vyžaduje dialýzu, je nutné podávať štvrtinu odporúčanej dávky alogliptínu (6,25 mg raz denne). Alogliptín sa môže podávať bez ohľadu na načasovanie dialýzy. Skúsenosti u pacientov vyžadujúcich dialýzu obličiek sú obmedzené. Alogliptín sa neskúmal u pacientov, ktorí podstupujú peritoneálnu dialýzu (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pred začatím liečby a potom v pravidelných intervaloch sa odporúča dôkladné vyšetrenie funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Poruchy funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 až 9) nie je nutná úprava dávky. Použitie alogliptínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre > 9) nebolo klinicky overené, a preto sa jeho použitie u takýchto pacientov neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť alogliptínu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie. Alogliptín sa kvôli chýbajúcej účinnosti nemá používať v pediatrickej populácii. Pozri časť 5.1.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Vipidia sa užíva raz denne s jedlom alebo bez jedla. Tablety treba prehltnúť celé a zapíť vodou.

V prípade vynechania dávky treba liek užiť hneď, ako si pacient spomenie. Dvojitá dávka lieku sa však nesmie užiť v ten istý deň.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo v minulosti závažná reakcia z precitlivosti na akýkoľvek inhibítor dipeptidyl peptidázy 4, vrátane anafylaktickej reakcie, anafylaktického šoku či angioedému (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Vipidia sa nesmie používať u pacientov s ochorením diabetes mellitus 1. typu ani na liečbu diabetickej ketoacidózy. Vipidia nie je náhradou inzulínu u pacientov vyžadujúcich inzulín.

Použitie s inými antihyperglykemikami a hypoglykémia

Vzhľadom k zvýšenému riziku hypoglykémie pri kombinovanej liečbe sulfonylureou, inzulínom alebo kombinovanej liečbe s tiazolidíniómom a metformínom treba zvážiť nižšiu dávku týchto liekov, aby sa znížilo riziko hypoglykémie, ak sú tieto lieky kombinované s alogliptínom (pozri časť 4.2).

Klinicky neoverené kombinácie

Použitie alogliptínu v kombinácii s inhibítormi sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT-2) alebo analógmi glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1) ani formálne použitie ako trojkombinovaná liečba s metformínom a sulfonylureou neboli klinicky overené.

Poruchy funkcie obličiek

Vzhľadom na nutnosť úpravy dávky u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek, alebo s ochorením obličiek v terminálnom štádiu vyžadujúcim dialýzu, sa pred začatím liečby alogliptínom a potom v pravidelných intervaloch odporúča dôkladné vyšetrenie funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Skúsenosti u pacientov vyžadujúcich dialýzu obličiek sú obmedzené. Alogliptín sa neskúmal u pacientov, ktorí podstupujú peritoneálnu dialýzu (pozri časti 4.2 a 5.2).

Poruchy funkcie pečene

Použitie alogliptínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre > 9) nebolo klinicky overené, a preto sa jeho použitie u takýchto pacientov neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Srdcové zlyhanie

Existujú len obmedzené skúsenosti s použitím alogliptínu v rámci klinických štúdií u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním funkčnej triedy III a IV podľa Newyorského kardiologického združenia (NYHA) a je potrebná zvýšená opatrnosť u týchto pacientov.

Reakcie z precitlivosti

Reakcie z precitlivosti vrátane anafylaktických reakcií, angioedému a exfoliatívnych kožných chorôb vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a multiformného erytému boli pozorované u inhibítorov DPP-4 a spontánne hlásené pre alogliptín po jeho uvedení na trh. Klinické štúdie alogliptínu hlásia nízku incidenciu anafylaktických reakcií.

Akútna pankreatitída

Použitie inhibítorov DPP-4 sa spája s rizikom vyvolania akútnej pankreatitídy. Podľa súhrnnej analýzy údajov z 13 štúdií boli počty hlásenej incidencie pankreatitídy u pacientov liečených 25 mg alogliptínu, 12,5 mg alogliptínu, aktívnou kontrolou alebo placebom 2, 1, 1 alebo 0 udalostí na 1 000 pacientorokov, v uvedenom poradí. V štúdií kardiovaskulárnych výsledkov boli počty hlásenej incidencie pankreatitídy u pacientov liečených alogliptínom alebo placebom 3 alebo 2 udalosti na 1 000 pacientorokov, v uvedenom poradí. Po uvedení na trh došlo k spontánnemu hláseniu nežiaducich reakcií akútnej pankreatitídy. Pacientov treba informovať o charakteristickom príznaku akútnej pankreatitídy, ktorým sú pretrvávajúce intenzívne bolesti brucha, ktoré môžu vystreľovať do oblasti chrbta. V prípade podozrenia na pankreatitídu je nutné ukončiť podávanie Vipidie. V prípade potvrdenia akútnej pankreatitídy sa podávanie Vipidie nesmie obnoviť. U pacientov s pankreatitídou v minulosti je nutné postupovať opatrne.

Účinky na pečeň

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady dysfunkcie pečene vrátane zlyhania pečene. Kauzálny súvis nebol doteraz stanovený. Pacienti musia byť dôkladne sledovaní vzhľadom na výskyt možných abnormalít pečene. U pacientov s podozrením na symptómy poškodenia pečene treba urýchlene vykonať testy funkcie pečene. Ak sa zistí akákoľvek abnormalita a neustanoví sa žiadna alternatívna etiológia, zvažte prerušenie liečby alogliptínom.

Bulózny pemfigoid

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov užívajúcich inhibítory DPP-4 vrátane alogliptínu hlásené prípady výskytu bulózneho pemfigoidu. Ak existuje podozrenie na bulózny pemfigoid, liečba alogliptínom sa má ukončiť.

Vipidia obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Možné účinky iných liekov na alogliptín

Alogliptín sa primárne vylučuje nezmenený v moči a jeho metabolizmus enzýmovým systémom cytochrómu (CYP) P450 je zanedbateľný (pozri časť 5.2). Interakcie s inhibítormi CYP sa preto neočakávajú a neboli ani preukázané.

Výsledky klinických interakčných štúdií taktiež nepreukázali žiadne klinicky významné účinky gemfibrozilu (inhibítor CYP2C8/9), flukonazolu (inhibítor CYP2C9), ketokonazolu (inhibítor CYP3A4), cyklosporínu (inhibítor P-glykoproteínu), voglibózy (inhibítor alfa-glukozidázy), digoxínu, metformínu, cimetidínu, pioglitazónu ani atorvastatínu na farmakokinetické vlastnosti alogliptínu.

Možné účinky alogliptínu na iné lieky

Štúdie *in vitro* naznačujú, že alogliptín neinhibuje, ani neindukuje izoformy CYP 450 pri koncentráciách dosiahnutých odporúčanou dávkou 25 mg alogliptínu (pozri časť 5.2). Interakcie so substrátmi izoform CYP 450 sa preto neočakávajú a neboli ani preukázané. V štúdiách *in vitro* nebol alogliptín potvrdený ani ako substrát, ani ako inhibítor kľúčových transportérov spojených s metabolizáciou liečiva v príslušnej obličke: organického aniónového transportéra-1, organického aniónového transportéra-3, ani organického kationového transportéra-2 (OCT2). Klinické údaje ďalej nepoukazujú na interakciu s inhibítormi ani substrátmi P-glykoproteínu.

Klinické štúdie alogliptínu nepotvrdili žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetické vlastnosti kofeínu, (R)–warfarínu, pioglitazónu, glyburidu, tolbutamidu, (S)–warfarínu, dextrometorfánu, atorvastatínu, midazolamu, perorálnej antikoncepcie (noretisterónu a etinylestradiolu), digoxínu, fexofenadínu, metformínu ani cimetidínu, čo poskytuje *in vivo* dôkaz o nízkej tendencii k vyvolaniu interakcií so substrátmi CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, P-glykoproteínu a OCT2.

Alogliptín nemá u zdravých účastníkov pri súbežnom podaní s warfarínom žiadny účinok na protrombínový čas ani na medzinárodný normalizovaný pomer (INR).

Kombinácia s inými antidiabetikami

Výsledky štúdií s metformínom, pioglitazónom (tiazolidíndiónom), voglibózou (inhibitor alfa-glukozidázy) a glyburidom (sulfonylureou) nepreukázali žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití alogliptínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu alogliptínu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa alogliptín vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné údaje u zvierat preukázali vylučovanie alogliptínu do mlieka (pozri časť 5.3) Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu alogliptínom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby alogliptínom pre ženu.

Fertilita

Účinok alogliptínu na ľudskú fertilitu nebol študovaný. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vipidia nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti však musia byť upozornení na riziko hypoglykémie, najmä pri kombinácii so sulfonylureou, inzulínom alebo pri kombinovanej liečbe s tiazolidíndiónom a metformínom.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Poskytnuté informácie pochádzajú celkovo od 9 405 pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu, vrátane 3 750 pacientov liečených 25 mg alogliptínu a 2 476 pacientov liečených 12,5 mg alogliptínu, ktorí sa zúčastnili 2. etapy jednej alebo 3. etapy 12 dvojito zaslepených, placebo alebo aktívne kontrolovaných klinických štúdií. Okrem toho sa uskutočnila štúdia kardiovaskulárnych výsledkov s 5 380 pacientmi s ochorením diabetes mellitus 2. typu a nedávnym akútnym koronárnym syndrómom, z ktorých 2 701 pacientov bolo randomizovaných do skupiny s alogliptínom a 2 679 pacientov do skupiny s placebo. Tieto štúdie hodnotili účinky alogliptínu na kontrolu glykémie a jeho bezpečnosť pri monoterapii, pri úvodnej kombinovanej liečbe s metformínom alebo tiazolidíndiónom a pri prídavnej liečbe k metformínu alebo sulfonylurey, alebo tiazolidíndiónu

(s metformínom alebo sulfonylureou alebo bez nich), alebo k inzulínu (s metformínom alebo bez neho).

V súhrnnej analýze údajov z 13 štúdií boli celkové incidencie nežiaducich účinkov, závažných nežiaducich účinkov a nežiaducich účinkov vedúcich k ukončeniu liečby porovnateľné u pacientov liečených 25 mg alogliptínu, 12,5 mg alogliptínu, aktívnou kontrolou alebo placebo. Najčastejšou nežiaducou reakciou u pacientov liečených 25 mg alogliptínu bola bolesť hlavy.

Bezpečnosť alogliptínu bola podobná medzi staršími pacientmi (≥ 65 rokov) a dospelými pacientmi (< 65 rokov).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tieto nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Počas súhrnných kontrolovaných pivotných klinických štúdií fázy 3 boli v prípade alogliptínu ako monoterapie a ako prídavnej kombinovanej liečby zahrňajúcej 5 659 pacientov pozorované nežiaduce reakcie, ktoré sú uvedené nižšie (Tabuľka 1).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov Nežiaduca reakcia	Frekvencia nežiaducich reakcií
Infekcie a nákazy infekcia horných dýchacích ciest zápal nosohltana	časté časté
Poruchy imunitného systému precitlivosť	neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy hypoglykémia	časté
Poruchy nervového systému bolesť hlavy	časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu bolesť brucha gastroezofageálny reflux hnačka akútna pankreatitída	časté časté časté neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest dysfunkcia pečene vrátane zlyhania pečene	neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva pruritus vyrážka exfoliatívne kožné choroby, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu multiformný erytém angioedém urtikária bulózne pemfigoid	časté časté neznáme neznáme neznáme neznáme neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest intersticiálna nefritída	neznáme

Pediatrická populácia

V klinickom skúšaní s alogliptínom u pediatrických pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu vo veku 10 až 17 rokov bol profil nežiaducich reakcií porovnateľný s profilom nežiaducich reakcií pozorovaných u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Najvyššie dávky alogliptínu podané počas klinických štúdií boli jednorazové dávky 800 mg zdravým účastníkom a 400 mg raz denne počas 14 dní pacientom s ochorením diabetes mellitus 2. typu (čo je ekvivalentné 32-násobku a 16-násobku odporúčanej dennej dávky 25 mg alogliptínu, v uvedenom poradí).

Postup pri predávkovaní

V prípade predávkovania je nutné vykonať vhodné podporné opatrenia v súlade s klinickým stavom pacienta.

Hemodialýzou je možné odstrániť minimálne množstvá alogliptínu (počas 3-hodinovej hemodialýzy bolo odstránených približne 7 % tejto látky). Preto má hemodialýza pri predávkovaní len malý klinický prínos. Možnosť odstránenia alogliptínu peritoneálnou dialýzou nie je známa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky používané pri liečbe diabetu; inhibítory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4).

ATC kód: A10BH04.

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Alogliptín je potentný a vysoko selektívny inhibítor DPP-4 >, 10 000-krát selektívnejší pre DPP-4 ako ostatné súvisiace enzýmy vrátane DPP-8 a DPP-9. DPP-4 je hlavný enzým vyvolávaný počas rapidnej degradácie inkretínových hormónov, glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1) a GIP (glukózo-dependentný inzulínotropný polypeptid), ktoré sú uvoľňované črevami a ich hladiny stúpajú v rámci odozvy na jedlo. GLP-1 a GIP zvyšujú biosyntézu inzulínu a sekréciu od pankreatických beta buniek, zatiaľ čo GLP-1 tiež inhibuje sekréciu glukagónu a tvorbu glukózy v pečeni. Alogliptín preto zlepšuje glykemickú kontrolu pomocou glukózo-dependentného mechanizmu, nakoľko zlepšuje uvoľňovanie inzulínu a pri zvýšených hladinách glukózy bráni zvyšovaniu hladín glukagónu.

Klinická účinnosť

Alogliptín bol študovaný ako monoterapia, ako úvodná kombinačná liečba s metformínom alebo tiazolidíndiónom a ako prídavná liečba k metformínu alebo sulfonylurey, alebo tiazolidíndiónu (s metformínom alebo sulfonylureou alebo bez nich), alebo k inzulínu (s metformínom alebo bez neho).

Podanie 25 mg alogliptínu pacientom s ochorením diabetes mellitus 2. typu vyvolalo vrcholovú inhibíciu DPP-4 do 1 až 2 hodín a presiahlo 93 % po jednorazovej dávke 25 mg, ako aj po 14 dňoch podávania raz denne. Inhibícia DPP-4 zostala nad úrovňou 81 % 24 hodín po 14 dňoch podávania. Keď sa vypočítal priemer postprandiálnych koncentrácií glukózy 4 hodiny po raňajkách, obede a večeri, výsledkom 14-dňovej liečby 25 mg alogliptínu bolo stredné, placebo kontrolované zníženie oproti prvej návšteve o -35,2 mg/dl.

Alogliptín v samostatnej dávke 25 mg, ako aj v kombinácii s 30 mg pioglitazónu, preukazoval významné zníženia postprandiálnej hladiny glukózy a postprandiálneho glukagónu, zatiaľ čo významne zvyšoval postprandiálne hladiny aktívneho GLP-1 pri návšteve v týždni 16 v porovnaní s placebom ($p < 0,05$). Okrem toho alogliptín v samostatnej dávke 25 mg, ako aj v kombinácii s 30 mg pioglitazónu, vyvolal štatisticky významné ($p < 0,001$) zníženia celkových triglyceridov pri návšteve v 16. týždni namerané podľa postprandiálnej prírastkovej zmeny $AUC_{(0-8)}$ z prvej návštevy v porovnaní s placebom.

Celkovo 14 779 pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu vrátane 6 448 pacientov liečených 25 mg alogliptínu a 2 476 pacientov liečených 12,5 mg alogliptínu sa zúčastnilo 2. etapy jednej alebo 3. etapy 13 dvojito zaslepených, placebom alebo aktívne kontrolovaných klinických štúdií (vrátane štúdie kardiovaskulárnych výsledkov) s cieľom vyhodnotiť účinky alogliptínu na glykemickú kontrolu a jeho bezpečnosť. V týchto štúdiách malo 2 257 pacientov liečených alogliptínom vek ≥ 65 rokov a 386 pacientov liečených alogliptínom malo vek ≥ 75 rokov. Tieto štúdie zahŕňali 5 744 pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek, 1 290 pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek a 82 pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek / ochorením obličiek v terminálnom štádiu liečených alogliptínom.

Celkovo povedané, liečba odporúčanou dennou dávkou 25 mg alogliptínu zlepšila glykemickú kontrolu pri podávaní vo forme monoterapie a vo forme úvodnej alebo prídavnej kombináčnej liečby. Toto sa potvrdilo klinicky a štatisticky významnými zníženiami hladiny glykovaného hemoglobínu (HbA1c) a plazmatickej glukózy nalačno v porovnaní s kontrolou od prvej až po poslednú návštevu štúdie. Zníženia hladiny HbA1c boli podobné medzi rôznymi podskupinami vrátane poruchy funkcie obličiek, veku, pohlavia a indexu telesnej hmotnosti, zatiaľ čo rozdiely medzi rasami (napr. belosi a nebelosi) boli malé. Klinicky významné zníženia hladiny HbA1c v porovnaní s kontrolou boli tiež pozorované pri dávke 25 mg alogliptínu bez ohľadu na úvodnú základnú liečbu. Vyššia hladina HbA1c pri prvej návšteve bola spojená s výraznejším znížením hladiny HbA1c. Účinky alogliptínu na telesnú hmotnosť a lipidy boli vo všeobecnosti neutrálne.

Monoterapia alogliptínom

Výsledkom liečby 25 mg alogliptínu raz denne boli štatisticky významné zlepšenia od prvej návštevy, čo sa týka hladiny HbA1c a plazmatickej glukózy nalačno v porovnaní s placebovou kontrolou pri návšteve v týždni 26 (Tabuľka 2).

Alogliptín ako prídavná liečba k metformínu

Výsledkom pridania 25 mg alogliptínu raz denne k liečbe metformínom vo forme hydrochloridu (stredná hodnota dávky = 1 847 mg) boli štatisticky významné zlepšenia od prvej návštevy, čo sa týka hladiny HbA1c a plazmatickej glukózy nalačno pri návšteve v týždni 26 pri porovnaní s pridaním placebo (Tabuľka 2). Významne viac pacientov užívajúcich 25 mg alogliptínu (44,4 %) dosiahlo cieľové hladiny HbA1c $\leq 7,0$ % v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (18,3 %) v týždni 26 ($p < 0,001$).

Výsledkom pridania 25 mg alogliptínu raz denne k liečbe metformínom vo forme hydrochloridu (stredná hodnota dávky = 1 835 mg) boli nepretržité zlepšenia od prvej návštevy, čo sa týka hladiny HbA1c pri návšteve v týždni 52 a týždni 104. Pri návšteve v týždni 52 bolo zníženie hladiny HbA1c liečbou 25 mg alogliptínu spolu s metformínom (-0,76 %, tabuľka 3) podobné zníženiu vyvolanému liečbou glipizidom (stredná hodnota dávky = 5,2 mg) spolu s metformínom vo forme hydrochloridu (stredná hodnota dávky = 1 824 mg, -0,73 %). Pri návšteve v týždni 104 bolo zníženie hladiny HbA1c liečbou 25 mg alogliptínu spolu s metformínom (-0,72 %, tabuľka 3) vyššie ako zníženie vyvolané liečbou glipizidom spolu s metformínom (-0,59 %). Stredná hodnota zmeny od prvej návštevy v súvislosti s koncentráciou plazmatickej glukózy nalačno pri návšteve v týždni 52 pre 25 mg alogliptínu bola signifikantne vyššia ako pri liečbe glipizidom a metformínom ($p < 0,001$). V týždni 104, stredná hodnota zmeny od prvej návštevy v súvislosti s koncentráciou plazmatickej glukózy nalačno pre 25 mg alogliptínu a metformínu bola -3,2 mg/dl v porovnaní s 5,4 mg/dl pri liečbe glipizidom a metformínom. Viac pacientov užívajúcich 25 mg alogliptínu a metformín (48,5 %) dosiahlo cieľové hladiny HbA1c $\leq 7,0$ % v porovnaní s pacientmi užívajúcimi glipizid a metformín (42,8 %) ($p = 0,004$).

Alogliptín ako prídavná liečba k sulfonylurey

Výsledkom pridania 25 mg alogliptínu raz denne k liečbe glyburidom (stredná hodnota dávky = 12,2 mg) boli štatisticky významné zlepšenia od prvej návštevy, čo sa týka hladiny HbA1c pri návšteve v týždni 26 pri porovnaní s pridaním placebo (Tabuľka 2). Stredná hodnota zmeny v súvislosti s koncentráciou plazmatickej glukózy nalačno pri návšteve v týždni 26 pre 25 mg alogliptínu preukázala zníženie o 8,4 mg/dl v porovnaní so zvýšením o 2,2 mg/dl u placebo. Významne viac pacientov užívajúcich 25 mg alogliptínu (34,8 %) dosiahlo cieľové hladiny HbA1c $\leq 7,0$ % v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (18,2 %) v týždni 26 ($p = 0,002$).

Alogliptín ako prídavná liečba k tiazolidíniónu

Výsledkom pridania 25 mg alogliptínu raz denne k liečbe pioglitazónom (stredná hodnota dávky = 35,0 mg, s metformínom alebo sulfonylureou alebo bez nich) boli štatisticky významné zlepšenia od prvej návštevy, čo sa týka hladiny HbA1c a plazmatickej glukózy nalačno pri návšteve v týždni 26 pri porovnaní s pridaním placebo (Tabuľka 2). Klinicky významné zníženia hladiny HbA1c v porovnaní s placebom boli tiež pozorované u 25 mg alogliptínu bez ohľadu na to, či pacienti súbežne užívali metformín alebo sulfonylureu. Významne viac pacientov užívajúcich 25 mg alogliptínu (49,2 %) dosiahlo cieľové hladiny HbA1c $\leq 7,0$ % v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (34,0 %) v týždni 26 ($p = 0,004$).

Alogliptín ako prídavná liečba k tiazolidíniónu s metformínom

Výsledkom pridania 25 mg alogliptínu raz denne k liečbe 30 mg pioglitazónu a hydrochlorid metformínu (stredná hodnota dávky = 1 867,9 mg) boli zlepšenia od prvej návštevy, čo sa týka hladiny HbA1c pri návšteve v týždni 52, ktoré boli neinferiórne ako aj štatisticky superiórne zlepšeniam vyvolaným liečbou 45 mg pioglitazónu a hydrochlorid metformínu (stredná hodnota dávky = 1 847,6 mg, Tabuľka 3). Významné zníženia hladiny HbA1c pozorované u 25 mg alogliptínu plus 30 mg pioglitazónu a metformínu boli stabilné počas celého obdobia liečby v trvaní 52 týždňov v porovnaní so 45 mg pioglitazónu a metformínu ($p < 0,001$ vo všetkých časových bodoch). Okrem toho bola stredná hodnota zmeny od prvej návštevy v súvislosti s koncentráciou plazmatickej glukózy nalačno pri návšteve v týždni 52 pre 25 mg alogliptínu plus 30 mg pioglitazónu a metformínu významne väčšia ako zmena pri liečbe 45 mg pioglitazónu a metformínu ($p < 0,001$). Významne viac pacientov užívajúcich 25 mg alogliptínu plus 30 mg pioglitazónu a metformínu (33,2 %) dosiahlo cieľové hladiny HbA1c $\leq 7,0$ % v porovnaní s pacientmi užívajúcimi 45 mg pioglitazónu a metformínu (21,3 %) v týždni 52 ($p < 0,001$).

Alogliptín ako prídavná liečba k inzulínu (s metformínom alebo bez neho)

Výsledkom pridania 25 mg alogliptínu raz denne k liečbe inzulínom (stredná hodnota dávky = 56,5 IU, s metformínom alebo bez neho) boli štatisticky významné zlepšenia od prvej návštevy, čo sa týka hladiny HbA1c a plazmatickej glukózy nalačno pri návšteve v týždni 26 pri porovnaní s pridaním placebo (Tabuľka 2). Klinicky významné zníženia hladiny HbA1c v porovnaní s placebom boli tiež pozorované u 25 mg alogliptínu bez ohľadu na to, či pacienti súbežne užívali metformín. Viac pacientov užívajúcich 25 mg alogliptínu (7,8 %) dosiahlo cieľové hladiny HbA1c $\leq 7,0$ % v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (0,8 %) v týždni 26.

Tabuľka 2: Zmena v hladine HbA1c (%) od prvej návštevy s 25 mg alogliptínu v týždni 26 v placebom kontrolovanej štúdií (FAS, LOCF)			
Štúdia	Stredná hodnota HbA1c pri prvej návšteve (%) (štandardná odchýlka (SD))	Stredná hodnota zmeny HbA1c od prvej návštevy (%)[†] (štandardná chyba priemeru (SE))	Placebom korigovaná zmena HbA1c od prvej návštevy (%)[†] (2-stranný 95% interval spoľahlivosti (CI))
<i>Placebom kontrolovaná štúdia monoterapie</i>			
Alogliptín 25 mg raz denne (n = 128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80, -0,35)
<i>Placebom kontrolované štúdie prídavnej kombinovanej liečby</i>			
Alogliptín 25 mg raz denne s metformínom (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
Alogliptín 25 mg raz denne so sulfonylureou (n = 197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Alogliptín 25 mg raz denne s tiazolidíndiónom ± metformín alebo sulfonylurea (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
Alogliptín 25 mg raz denne s inzulínom ± metformín (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
<p>FAS = úplná populácia pacientov randomizovaných do liečby, ktorí prijali aspoň jednu dávku skúšaného lieku (full analysis set)</p> <p>LOCF = použitie poslednej pozorovanej hodnoty na mieste chýbajúcej (last observation carried forward)</p> <p>[†] Metóda najmenších štvorcov prispôbená na stav pred antihyperglykemickou liečbou a hodnoty pri prvej návšteve</p> <p>* p < 0.001 porovnané s placebom kontrolovanou liečbou alebo kombinovanou liečbou + placebo</p>			

Tabuľka 3: Zmena v hladine HbA1c (%) od prvej návštevy s 25 mg alogliptínu v aktívne kontrolovanej štúdii (PPS, LOCF)			
Štúdia	Stredná hodnota HbA1c pri prvej návšteve (%) (štandardná odchýlka (SD))	Stredná hodnota zmeny HbA1c od prvej návštevy (%)[†] (štandardná chyba priemeru (SE))	Liečbou korigovaná stredná hodnota zmeny HbA1c od prvej návštevy (%)[†] (1-stranný interval spoľahlivosti (CI))
<i>Štúdie prídavnej kombinovanej liečby</i>			
Alogliptín 25 mg raz denne s metformínom v porovnaní so sulfonylureou + metformín			
Zmena v týždni 52 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-nekonečno, 0,059)
Zmena v týždni 104 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-nekonečno, -0,006)
Alogliptín 25 mg raz denne s tiazolidíndiónom + metformín v porovnaní s titrovaným tiazolidíndiónom + metformín			
Zmena v týždni 26 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-nekonečno, -0,35)
Zmena v týždni 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-nekonečno, -0,28)
PPS = podskupina populácie pacientov spĺňajúcich kritériá protokolu (per protocol set) LOCF = použitie poslednej pozorovanej hodnoty na mieste chýbajúcej (last observation carried forward) * Štatisticky preukázaná neinferiorita a superiorita [†] Metóda najmenších štvorcov prispôbená na stav pred antihyperglykemickou liečbou a hodnoty pri prvej návšteve			

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Odporúčané dávky alogliptínu u podskupiny pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu a závažnou poruchou funkcie obličiek/ochorením obličiek v terminálnom štádiu boli jednotlivo testované na účinnosť a bezpečnosť v placebom kontrolovanej štúdii (alogliptín podávaný 59 pacientom a placebo podávané 56 pacientom počas 6 mesiacov), pričom sa zistila ich konzistentnosť s profilom získaným u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Účinnosť alogliptínu u pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu vo veku ≥ 65 rokov bola v rámci súhrnnej analýzy piatich 26-týždňových placebom kontrolovaných štúdií konzistentná s účinnosťou u pacientov vo veku < 65 rokov.

Okrem toho bolo výsledkom liečby 25 mg alogliptínu raz denne zlepšenie hladiny HbA1c od prvej návštevy v týždni 52, ktoré bolo podobné ako zlepšenia vyvolané glipizidom (stredná hodnota

dávky = 5,4 mg). Dôležité je, že napriek podobným zmenám hladiny HbA1c a plazmatickej glukózy nalačno od prvej návštevy boli epizódy hypoglykémie u alogliptínu a glipizidu významne menej frekvencované u pacientov užívajúcich 25 mg alogliptínu (5,4 %) ako u pacientov užívajúcich glipizid (26,0 %).

Klinická bezpečnosť

Kardiovaskulárna bezpečnosť

V súhrnnej analýze údajov z 13 štúdií boli celkové incidencie kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody porovnateľné u pacientov liečených 25 mg alogliptínu, aktívnou kontrolou alebo placebom.

Okrem toho sa uskutočnila prospektívna randomizovaná štúdia kardiovaskulárnych výsledkov zameraná na bezpečnosť s 5 380 pacientmi s vysokým základným kardiovaskulárnym rizikom, ktorej cieľom bolo preskúmať účinok alogliptínu v porovnaní s placebom (po pridaní k štandardnej starostlivosti) na významné kardiovaskulárne nežiaduce udalosti (MACE) vrátane času do prvého výskytu akejkoľvek udalosti patriacej do skupiny zloženej z kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody u pacientov s nedávnou (15 až 90 dní) akútnou koronárnou udalosťou. Pri prvej návšteve mali pacienti stredný vek 61 rokov, stredné trvanie diabetu 9,2 roka a strednú hladinu HbA1c 8,0 %.

V štúdií sa preukázalo, že alogliptín nezvýšil riziko udalostí MACE v porovnaní s placebom [pomer rizika: 0,96; 1-stranný 99 % interval spoľahlivosti: 0 - 1,16]. V skupine s alogliptínom sa udalosť MACE vyskytla u 11,3 % pacientov v porovnaní s 11,8 % pacientov v skupine s placebom.

Tabuľka 4. Udalosti MACE hlásené v štúdií kardiovaskulárnych výsledkov		
	Počet pacientov (%)	
	Alogliptín 25 mg	Placebo
	N = 2 701	N = 2 679
Primárny zložený koncový bod [prvá udalosť kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody]	305 (11,3)	316 (11,8)
Kardiovaskulárna smrť*	89 (3,3)	111 (4,1)
Nefatálny infarkt myokardu	187 (6,9)	173 (6,5)
Nefatálna mozgová príhoda	29 (1,1)	32 (1,2)
*Celkovo zomrelo (všetky príčiny) 153 pacientov (5,7 %) v skupine s alogliptínom a 173 pacientov (6,5 %) v skupine s placebom.		

U 703 pacientov sa vyskytla udalosť zo sekundárnej zloženej skupiny koncových bodov MACE (prvá udalosť kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej mozgovej príhody a naliehavej revaskularizácie v dôsledku nestabilnej angíny). V skupine liečenej alogliptínom sa udalosť zo sekundárnej zloženej skupiny koncových bodov MACE vyskytla u 12,7 % (344) pacientov v porovnaní s 13,4 % (359) pacientov v skupine s placebom [pomer rizika = 0,95; 1-stranný 99 % interval spoľahlivosti: 0 - 1,14].

Hypoglykémia

V súhrnnej analýze údajov z 12 štúdií bola celková incidencia akejkoľvek epizódy hypoglykémie nižšia u pacientov liečených 25 mg alogliptínu ako u pacientov liečených 12,5 mg alogliptínu, aktívnou kontrolou alebo placebom (3,6 %, 4,6 %, 12,9 % a 6,2 % v uvedenom poradí). Väčšina týchto epizód mala miernu až stredne ťažkú intenzitu. Celková incidencia epizód ťažkej hypoglykémie

bola porovnateľná u pacientov liečených 25 mg alogliptínu alebo 12,5 mg alogliptínu a nižšia ako incidencia u pacientov liečených aktívnou kontrolou alebo placebom (0,1 %, 0,1 %, 0,4 % a 0,4 % v uvedenom poradí). V prospektívnej randomizovanej kontrolovanej štúdií kardiovaskulárnych výsledkov skúšajúci uviedol, že incidencia udalostí hypoglykémie bola u pacientov užívajúcich placebo (6,5 %) a pacientov užívajúcich alogliptín (6,7 %) ako doplnok štandardnej starostlivosti podobná.

Počas klinickej štúdie alogliptínu ako monoterapie bola incidencia hypoglykémie podobná ako u placeba a nižšia ako u placeba v inej štúdií alogliptínu ako prídavnej liečby k sulfonylurey.

Vyššia frekvencia hypoglykémie bola pozorovaná pri kombinovanej liečbe tromi liekmi s tiazolidindiónom a metformínom a v kombinácii s inzulínom, ako pri iných inhibítoroch DPP-4.

Pacienti (≥ 65 rokov) s ochorením diabetes mellitus 2. typu sa považujú za náchylnejších na epizódy hypoglykémie ako pacienti vo veku < 65 rokov. V súhrnnej analýze údajov z 12 štúdií bola celková incidencia akejkolvek hypoglykémie podobná u pacientov vo veku ≥ 65 rokov liečených 25 mg alogliptínu (3,8 %) ako incidencia u pacientov vo veku < 65 rokov (3,6 %).

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov (vo veku 10 až 17 rokov) s ochorením diabetes mellitus 2. typu s nedostatočnou glykemickou kontrolou napriek prispôbenej strave ku liečbe a/alebo cvičením, so základnou liečbou metformínom a/alebo inzulínom alebo bez nej, sa uskutočnila dvojito zaslepená, randomizovaná, placebo kontrolovaná, medzinárodná (6 krajín, 37 pracovísk) štúdia. Celkom 151 pacientov (vrátane 27 bez základnej liečby, 124 s liečbou metformínom a/alebo inzulínom) bolo randomizovaných v pomere 1:1 a dostávalo buď liečbu alogliptínom 25 mg ($n = 75$) alebo placebo ($n = 76$) raz denne. Medzi liečbou s 25 mg alogliptínu a podávaním placeba sa nepozoroval žiadny štatisticky významný rozdiel, čo sa týka primárneho koncového bodu účinnosti zmeny hladiny HbA1c od začiatku štúdie do 26. týždňa u pacientov pre plný súbor analýzy (*Full Analysis Set*, FAS) alebo súbor podľa protokolu (*Per Protocol Set*, PPS), analýzu citlivosti FAS alebo akúkoľvek podskupinu vrátane pacientov bez základnej antidiabetickej liečby a pacientov so základnou liečbou metformínom a/alebo inzulínom. Podobné výsledky sa pozorovali pri sekundárnych koncových bodoch zmeny hladiny HbA1c od začiatku štúdie do 12., 18., 39. a 52. týždňa u pacientov v skupinách FAS a PPS. Výsledky tejto štúdie sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5. Zmeny hladiny HbA1c od začiatku štúdie do 26. týždňa u pediatrických pacientov (10 - 17 rokov) s ochorením diabetes mellitus 2. typu, ktorým bol raz denne podávaný alogliptín 25 mg alebo placebo		
Liečebná skupina	HbA1c (%)*	Zmena hladiny HbA1c (%) alogliptín oproti placebo*
alogliptín 25 mg	0,091 \pm 0,288 (n = 54)	0,102 [-0,627; 0,831]
placebo	-0,011 \pm 0,281 (n = 56)	

*Metóda najmenších štvorcov \pm S.E.
[] uvádza dvojstranný 95 % interval spoľahlivosti
S.E. = Štandardná chyba

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti alogliptínu sú preukázateľne podobné u zdravých účastníkov, ako aj u pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu.

Absorpcia

Absolútna biodostupnosť alogliptínu je približne 100 %.

Podanie s jedlom s vysokým obsahom tuku nespôsobilo v celkovej a vrcholovej expozícii alogliptínu žiadne zmeny. Liek Vipidia sa preto môže podávať s jedlom i bez jedla.

Po podaní jednorazových perorálnych dávok až do 800 mg u zdravých účastníkov sa alogliptín rýchlo absorboval s výskytom vrcholových plazmatických koncentrácií 1 až 2 hodiny (stredná hodnota T_{max}) po užití.

U zdravých účastníkov ani u pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu, nebola pozorovaná žiadna klinicky významná akumulácia po viacnásobnom podaní lieku.

Celková a vrcholová expozícia alogliptínu sa primerane zvyšovala naprieč jednorazovými dávkami 6,25 mg až do 100 mg alogliptínu (pokrývajúcimi rozsah terapeutických dávok). Koeficient interindividuálnej variability (AUC) pre alogliptín bol nízky (17 %).

Distribúcia

Po podaní jednorazovej intravenózne dávky 12,5 mg alogliptínu zdravým účastníkom bol distribučný objem počas terminálnej fázy 417 l, čo indikuje dobrú distribúciu liečiva do tkanív.

Väzba alogliptínu na plazmatické bielkoviny je 20 – 30 %.

Biotransformácia

Alogliptín nepodlieha rozsiahlemu metabolizmu, 60 - 70 % dávky sa vylúči močom ako nezmenené liečivo.

Po podaní perorálnej dávky [^{14}C] alogliptínu boli zistené dva vedľajšie metabolity – N-demetylovaný alogliptín, M-I (< 1 % pôvodnej látky) a N-acetylovaný alogliptín, M-II (< 6 % pôvodnej látky). M-I je aktívny metabolit a vysoko selektívny inhibítor DPP-4 podobný alogliptínu. M-II nevykazuje žiadnu inhibičnú aktivitu voči DPP-4 ani enzýmom súvisiacim s DPP. *In vitro* údaje indikujú, že CYP2D6 a CYP3A4 prispievajú k limitovanému metabolizmu alogliptínu.

In vitro štúdie dokazujú, že alogliptín pri koncentráciách dosiahnutých s odporúčanou dávkou 25 mg alogliptínu neindukuje CYP1A2, CYP2B6 a CYP2C9 a neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4. Štúdie *in vitro* dokázali, že alogliptín mierne indukuje CYP3A4, avšak v štúdiách *in vivo* sa jeho indukovanie CYP3A4 nedokázalo.

V štúdiách *in vitro* sa alogliptín nepreukázal ako inhibítor týchto obličkových transportérov; OAT1, OAT3 a OCT2.

Alogliptín existuje prevažne ako (R)-enantiomér (> 99 %) a podlieha slabej alebo žiadnej chirálnej konverzii *in vivo* na (S)-enantiomér. (S)-enantiomér nie je v terapeutických dávkach detekovateľný.

Eliminácia

Alogliptín bol eliminovaný so strednou hodnotou polčasu rozpadu ($T_{1/2}$) približne 21 hodín.

Po podaní perorálnej dávky [¹⁴C] alogliptínu bolo 76 % celkovej rádioaktivity eliminovaných v moči a 13 % bolo zistených v stolici.

Priemerný renálny klírens alogliptínu (170 ml/min.) bol väčší ako priemerná odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (pribl. 120 ml/min.), čo naznačuje určitú aktívnu renálnu exkréciu.

Linearita

Celková expozícia ($AUC_{(0-inf)}$) alogliptínu po podaní jednorazovej dávky bola podobná expozícii počas intervalu jednej dávky ($AUC_{(0-24)}$) po 6 dňoch dávkovania raz denne. Toto nenaznačuje časovú závislosť v kinetike alogliptínu po viacnásobnom podaní.

Osobitné populácie

Pacienti s poruchami funkcie obličiek

Jednorazová dávka 50 mg alogliptínu bola podaná 4 skupinám pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek (CrCl pomocou Cockcrofta a Gaultovho vzorca):

mierna (CrCl = > 50 až ≤ 80 ml/min.), stredne ťažká (CrCl = ≥ 30 až ≤ 50 ml/min.),

ťažká (CrCl = < 30 ml/min.) a s ochorením obličiek v terminálnom štádiu na hemodialýze.

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek bolo pozorované približne 1,7-násobné zvýšenie AUC pre alogliptín. Nakoľko však distribúcia hodnôt AUC pre alogliptín bola u týchto pacientov v rámci rovnakého rozsahu ako u kontrolných účastníkov, úprava dávky pre pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek nie je nevyhnutná (pozri časť 4.2).

U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek, alebo ochorením obličiek v terminálnom štádiu na hemodialýze bolo pozorované 2-násobné a 4-násobné zvýšenie systémovej expozície alogliptínu, v uvedenom poradí. (Pacienti s ochorením obličiek v terminálnom štádiu podstúpili hemodialýzu okamžite po dávkovaní alogliptínu. Na základe stredných hodnôt koncentrácií dialyzátu bolo počas 3-hodinovej hemodialýzy odstránených približne 7 % liečiva.) Preto sa za účelom zachovania systémovej expozície alogliptínu, ktoré sú podobné ako expozície pozorované u pacientov s normálnou funkciou obličiek, odporúčajú nižšie dávky alogliptínu pre pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek, alebo s ochorením obličiek v terminálnom štádiu vyžadujúcim dialýzu (pozri časť 4.2).

Pacienti s poruchami funkcie pečene

Celková expozícia alogliptínu bola u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene približne o 10 % nižšia a vrcholová expozícia bola približne o 8 % nižšia ako u zdravých kontrolných účastníkov. Magnitúda týchto redukcí sa nepovažovala za klinicky významnú. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 až 9) preto nie je nutná úprava dávky. Použitie alogliptínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre > 9) nebolo klinicky overené (pozri časť 4.2).

Vek, pohlavie, etnická príslušnosť, telesná hmotnosť

Vek (65 - 81 rokov), pohlavie, etnicita (belosi, černosi a aziati) a telesná hmotnosť nemali na farmakokinetické vlastnosti alogliptínu žiadny klinicky významný účinok. Úprava dávky nie je nutná (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

U detí s ochorením diabetes mellitus 2. typu vo veku 10 až 17 rokov sa hodnotili farmakokinetické vlastnosti alogliptínu po podaní perorálnych dávok alogliptín-benzoátu. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy boli po podávaní dávok 25 mg raz denne počas niekoľkých dní priemerné pediatrické expozície mierne nižšie t.j. menej ako 25 % rozdiel v AUC_{τ} a C_{max} v porovnaní s expozíciami u dospelých (pozri časť 4.2). Rozsah telesnej hmotnosti bol u detí od 54,5 do 195 kg a u dospelých od 71,7 do 130 kg.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Hladina bez pozorovaného nežiaduceho účinku (NOAEL) v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u potkanov a psov v trvaní až do 26 a 39 týždňov (v uvedenom poradí) preukázala rozpätia expozície, ktoré boli približne 147-násobkom a 227-násobkom (v uvedenom poradí) expozície u ľudí pri odporúčanej dávke 25 mg alogliptínu.

Alogliptín nebol genotoxický v štandardnom rade *in vitro* a *in vivo* štúdií genotoxicity.

Alogliptín nebol karcinogénny v 2-ročných štúdiách karcinogenity na potkanoch a myšiach. V močovom mechúre potkaních samcov bola pozorovaná minimálna až slabá jednoduchá hyperplázia prechodného epitelu, a to pri najnižšej použitej dávke (27-krát presahujúcej expozíciu u ľudí) bez vyvinutia jasnej NOEL (úroveň bez pozorovaného účinku).

Neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky alogliptínu na fertilitu, reprodukčnú schopnosť ani raný embryonálny vývoj u potkanov až do systémovej expozície vysoko presahujúcej expozíciu u ľudí pri odporúčanej dávke. Hoci nedošlo k žiadnym negatívnym vplyvom na fertilitu, bolo pozorované nepatrné štatistické zvýšenie v počte abnormálnej spermy u samcov pri expozícii vysoko presahujúcej expozíciu u ľudí pri odporúčanej dávke.

U potkanov sa zaznamenal prestup alogliptínu placentou.

Alogliptín nebol teratogénny u potkanov ani králikov so systémovou expozíciou pri hladinách NOAEL vysoko presahujúcou expozíciu u ľudí pri odporúčanej dávke. Vyššie dávky alogliptínu neboli teratogénne, ale spôsobovali toxicitu u matky a boli spojené s oneskorenou a/alebo nedostatočnou osifikáciou kostí a zníženou telesnou hmotnosťou plodu.

V štúdiách prenatálneho a postnatálneho vývoja u potkanov expozície vysoko presahujúce expozíciu u ľudí pri odporúčanej dávke nepoškodili vyvíjajúce sa embryo ani negatívne neovplyvnili rast a vývoj potomstva. Vyššie dávky alogliptínu znižovali telesnú hmotnosť potomstva a vyvolali určité vývojové zmeny považované za sekundárne v porovnaní s nízkou telesnou hmotnosťou.

Štúdie na laktujúcich potkanoch naznačujú, že alogliptín sa vylučuje do mlieka.

Po opakovanom podávaní v trvaní 4 a 8 týždňov sa u mladých potkanov nepozorovali žiadne účinky súvisiace s alogliptínom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Manitol
Mikrokryštalická celulóza
Hydroxypropylcelulóza
Kroskarmelóza, sodná soľ
Stearát horečnatý

Filmový obal

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Oxid železitý červený (E172)
Oxid železitý žltý (E172)
Makrogol 8000

Potlač

Šelak
Oxid železitý čierny (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polychlorotrifluoroetylénové (PCTFE) / polyvinylchloridové (PVC) blistrové balenia s pretláčacou hliníkovou fóliou. Veľkosti balenia: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

EU/1/13/844/001-030

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. september 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. máj 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Ireland

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o- bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný plán riadenia rizík je potrebné predložiť

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Vipidia 6,25 mg filmom obalené tablety

alogliptín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 6,25 mg alogliptínu (ako benzoát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vipidia 6,25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Vipidia 6,25 mg tablety

alogliptín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Vipidia 12,5 mg filmom obalené tablety

alogliptín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 12,5 mg alogliptínu (ako benzoát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vipidia 12,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Vipidia 12,5 mg tablety

alogliptín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Vipidia 25 mg filmom obalené tablety

alogliptín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 25 mg alogliptínu (ako benzoát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vipidia 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Vipidia 25 mg tablety

alogliptín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Vipidia 25 mg filmom obalené tablety Vipidia 12,5 mg filmom obalené tablety Vipidia 6,25 mg filmom obalené tablety alogliptín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Vipidia a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Vipidia
3. Ako užívať liek Vipidia
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Vipidia
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Vipidia a na čo sa používa

Vipidia obsahuje liečivo alogliptín, ktorý patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory DPP-4 (inhibítory dipeptidyl peptidázy 4), ktoré sú „perorálnymi antidiabetikami“. Používa sa na znižovanie hladiny cukru v krvi u dospelých pacientov s diabetom 2. typu. Diabetes 2. typu sa tiež nazýva diabetes mellitus nezávislý od inzulínu alebo NIDDM.

Účinkom Vipidie je zvýšenie hladiny inzulínu v tele po jedle a zníženie množstva cukru v tele. Tento liek sa musí užívať s inými antidiabetickými liekmi, ktoré vám predpísal váš lekár, ako napr. sulfonylurey (napr. glipizid, tolbutamid, glibenklamid), metformín a/alebo tiazolidíndióny (napr. pioglitazón) a metformín a/alebo inzulín.

Vipidia sa užíva vtedy, keď hladinu cukru vo vašej krvi nie je možné adekvátne kontrolovať diétou, cvičením a jedným alebo viacerými z týchto iných perorálnych antidiabetík. Je dôležité, aby ste naďalej užívali svoje ostatné antidiabetické lieky a pokračovali v dodržiavaní pokynov týkajúcich sa diéty a cvičenia, ktoré vám dal váš lekár alebo zdravotná sestra.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Vipidiu

Neužívajte Vipidiu

- ak ste alergický na alogliptín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste mali v minulosti závažnú alergickú reakciu na akýkoľvek podobný liek, ktorý ste užívali na reguláciu cukru v krvi. Medzi symptómy vážnej alergickej reakcie patrí: výsyp, vystúpené červené škvrny (žihľavka), opuch tváre, pier, jazyka či krku, ktorý by mohol spôsobiť ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním. Medzi ďalšie príznaky môže patriť všeobecné svrbenie a pocity tepla, ktoré obzvlášť zasahujú pokožku hlavy, ústnu dutinu, hrdlo, dlane alebo chodidlá (Stevensov-Johnsonov syndróm).

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete užívať Vipidiu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte diabetes 1. typu (vaše telo neprodukuje inzulín),
- ak máte diabetickú ketoacidózu (komplikáciu diabetu, ktorá sa vyskytuje vtedy, keď telo nie je schopné odbúravať glukózu, pretože nemá dostatok inzulínu). Medzi príznaky patria nadmerný smäd, časté močenie, strata chuti do jedla, nevoľnosť alebo zvracanie a rapídny úbytok hmotnosti.
- ak užívate antidiabetický liek známy ako sulfonylurea (napr. glipizid, tolbutamid, glibenklamid) alebo inzulín. Váš lekár vám možno zníži vašu dávku sulfonylurey alebo inzulínu, ak ktorýkoľvek z nich užívate spolu s Vipidiou, aby zabránil príliš nízkej hladine cukru v krvi (hypoglykémii).
- ak máte ochorenie obličiek. Stále môžete tento liek užívať, no váš lekár vám môže znížiť dávku.
- ak máte ochorenie pečene,
- ak máte zlyhanie srdca,
- ak užívate inzulín alebo akékoľvek antidiabetikum, váš lekár bude pravdepodobne chcieť znížiť dávku iných antidiabetík alebo inzulínu s cieľom zabrániť nízkej hladine cukru v krvi, ak ich súčasne užívate spolu s Vipidiou,
- ak máte alebo ste v minulosti mali ochorenie pankreasu.

Ak sa u vás vyskytne tvorba pľuzgierov na koži, kontaktujte svojho lekára, pretože to môže byť prejavom ochorenia nazývaného bulóznym pemfigoid. Lekár vám môže nariadiť, aby ste ukončili liečbu alogliptínom.

Deti a dospievajúci

Vipidia sa neodporúča pre deti a dospievajúcich mladších ako 18 rokov z dôvodu nedostatočnej účinnosti u týchto pacientov.

Iné lieky a Vipidia

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

O užívaní Vipidie tehotnými ženami alebo počas dojčenia nie sú dostupné žiadne údaje. Vipidia sa nesmie užívať počas tehotenstva alebo dojčenia. Váš lekár vám pomôže s rozhodnutím, či máte pokračovať v dojčení alebo v užívaní Vipidie.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie sú známe účinky Vipidie na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Užívanie Vipidie v kombinácii s ďalšími antidiabetikami nazývanými sulfonylurea, inzulín alebo kombinovaná liečba s tiazolidíndiónom a metformínom môže spôsobiť nízke hladiny cukru v krvi (hypoglykémia), čo môže mať negatívny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Vipidia obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Vipidiu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár vám predpíše Vipidiu spolu s jedným alebo viacerými liekmi na kontrolu hladiny cukru v krvi. Váš lekár vám oznámi, ak bude potrebné zmeniť množstvo liekov, ktoré užívate.

Odporúčaná dávka Vipidie je 25 mg raz denne.

Pacienti s ochorením obličiek

Ak máte ochorenie obličiek, váš lekár vám môže predpísať nižšiu dávku. Táto dávka môže byť 12,5 mg alebo 6,25 mg raz denne v závislosti od závažnosti vášho ochorenia obličiek.

Pacienti s ochorením pečene

Ak máte mierne alebo stredne závažne zníženú funkciu pečene, odporúčaná dávka Vipidie je 25 mg raz denne. Tento liek sa neodporúča pre pacientov so závažne zníženou funkciou pečene z dôvodu nedostatku údajov u týchto pacientov.

Tabletu (tablety) treba prehltnúť celú (celé) a zapíť vodou. Tento liek môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak užijete viac Vipidie, ako máte

Ak užijete viac tabliet ako máte, alebo ak niekto iný alebo dieťa užije váš liek, okamžite kontaktujte alebo navštívte najbližšiu pohotovosť. Vezmite so sebou túto písomnú informáciu alebo niekoľko tabliet, aby váš lekár presne vedel, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Vipidiu

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si spomeniete. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Vipidiu

Užívanie Vipidie neukončujte bez toho, aby ste sa predtým poradili so svojim lekárom. Keď prestanete užívať Vipidiu, hladina cukru vo vašej krvi sa môže zvýšiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

PRESTAŇTE užívať Vipidiu a okamžite sa obráťte na svojho lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich **závažných vedľajších účinkov**:

Neznáme (frekvenciu nie je možné určiť z dostupných údajov):

- **Alergická reakcia.** Medzi príznaky môžu patriť: výsyp, žihľavka, problémy s prehĺtaním alebo dýchaním, opuch pier, tváre, hrdla alebo jazyka a pocity mdloby.
- **Závažná alergická reakcia:** kožné lézie alebo škvrny na koži, ktoré môžu prerásť do vredu obklopeného svetlými alebo červenými kruhmi, pľuzgiere a /alebo odlupovanie kože, prípadne výskyt príznakov ako je svrbenie, horúčka, celkový pocit choroby, bolesť kĺbov, problémy s videním, pálenie, bolesť alebo svrbenie očí a vriedky v ústach. (Stevensov-Johnsonov syndróm a multiformný erytém).
- **Intenzívna a pretrvávajúca bolesť** v brušnej oblasti (v oblasti žalúdka), ktorá môže vystreľovať do chrbta, ako aj nevoľnosť a vracanie, keďže môže ísť o príznak zápalu pankreasu (pankreatitídy).

Na svojho lekára sa obráťte aj vtedy, keď spozorujete nasledujúce vedľajšie účinky:

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí):

- **Príznaky nízkej hladiny cukru v krvi** (hypoglykémia) sa môžu vyskytnúť, keď sa Vipidia užíva v kombinácii s inzulínom alebo sulfonylureami (napr. glipizidom, tolbutamidom, glibenklamidom). **Medzi symptómy môže patriť:** triaška, potenie, úzkosť, rozmazané videnie,

pálivý pocit na perách, bledosť, zmeny nálady alebo pocit zmätenia. Hladina cukru vo vašej krvi môže klesnúť pod normálnu úroveň, je ju však možné opäť zvýšiť prijatím cukru. Odporúča sa, aby ste so sebou nosili zopár kociek cukru, sladkosti, sušienky alebo sladkú ovocnú šťavu.

- Príznaky podobné nádche, ako napr. škriabanie v hrdle, zapchatý nos
- Výsyp
- Svrbenie pokožky
- Bolesť hlavy
- Bolesť žalúdka
- Hnačka
- Poruchy trávenia, pálenie záhy

Neznáme:

- Problémy s pečeňou, ako napr. nevoľnosť alebo vracanie, bolesť žalúdka, nezvyčajná alebo nevysvetliteľná únava, strata chuti do jedla, tmavý moč alebo začlnutie pokožky či očných bielok.
- Zápal spojivového tkaniva v obličkách (intersticiálna nefritída).
- Tvorba pľuzgierov na koži (bulózný pemfigoid).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Vipidiu

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Vipidia obsahuje

- **Liečivo** je alogliptín.

Každá 25 mg tableta obsahuje alogliptín-benzoát zodpovedajúci 25 mg alogliptínu.

- **Ďalšie zložky** sú: manitol, mikrokryštalická celulóza, hydroxypropylcelulózu, kroskarmelóza sodná soľ, stearát horečnatý, hypromelóza, oxid titaničitý (E171), železitá červená (E172), makrogol 8000, šelak a železitá čierna (E172).

Každá 12,5 mg tableta obsahuje alogliptín-benzoát zodpovedajúci 12,5 mg alogliptínu.

- **Ďalšie zložky** sú: manitol, mikrokryštalická celulóza, hydroxypropylcelulóza, kroskarmelóza sodná soľ, stearát horečnatý, hypromelóza, oxid titaničitý (E171), železitá žltá (E172), makrogol 8000, šelak a železitá čierna (E172).

Každá 6,25 mg tableta obsahuje alogliptín-benzoát zodpovedajúci 6,25 mg alogliptínu.

- **Ďalšie zložky** sú: manitol, mikrokryštalická celulóza, hydroxypropylcelulóza, kroskarmelóza sodná soľ, stearát horečnatý, hypromelóza, oxid titaničitý (E171), železitá červená (E172), makrogol 8000, šelak a železitá čierna (E172).

Ako vyzerá Vipidia a obsah balenia

- Vipidia 25 mg filmom obalené tablety (tablety) sú svetločervené, oválne (približne 9,1 mm dlhé

- a 5,1 mm široké), bikonvexné, filmom obalené tablety s označením „TAK“ a „ALG-25“ vytlačeným v sivej farbe na jednej strane.
- Vipidia 12,5 mg filmom obalené tablety (tablety) sú žlté, oválne (približne 9,1 mm dlhé a 5,1 mm široké), bikonvexné, filmom obalené tablety s označením „TAK“ a „ALG-12.5“ vytlačeným v sivej farbe na jednej strane.
 - Vipidia 6,25 mg filmom obalené tablety (tablety) sú svetloružové, oválne (približne 9,1 mm dlhé a 5,1 mm široké), bikonvexné, filmom obalené tablety s označením „TAK“ a „ALG-6.25“ vytlačeným v sivej farbe na jednej strane.

Liek Vipidia je dostupný v blistrových baleniach obsahujúcich 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 alebo 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.