

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vipidia 6,25 mg filmsko obložene tablete
Vipidia 12,5 mg filmsko obložene tablete
Vipidia 25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vipidia 6,25 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje alogliptinijev benzoat v količini, ki ustreza 6,25 mg alogliptina.

Vipidia 12,5 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje alogliptinijev benzoat v količini, ki ustreza 12,5 mg alogliptina.

Vipidia 25 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje alogliptinijev benzoat v količini, ki ustreza 25 mg alogliptina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Vipidia 6,25 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rožnate, ovalne (približno 9,1 mm dolge in 5,1 mm široke), bikonveksne, filmsko obložene tablete s sivima oznakama "TAK" in "ALG-6.25" na eni strani.

Vipidia 12,5 mg filmsko obložene tablete

Rumene, ovalne (približno 9,1 mm dolge in 5,1 mm široke), bikonveksne, filmsko obložene tablete s sivima oznakama "TAK" in "ALG-12.5" na eni strani.

Vipidia 25 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rdeče, ovalne (približno 9,1 mm dolge in 5,1 mm široke), bikonveksne, filmsko obložene tablete s sivima oznakama "TAK" in "ALG-25" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vipidia je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov, starih 18 let in starejših, s sladkorno boleznijo tipa 2 za izboljšanje urejenosti glikemije v kombinaciji z drugimi antidiabetiki, vključno z insulinom, če ta zdravila v kombinaciji z dieto in s telesno vadbo ne omogočajo zadostne urejenosti glikemije (za razpoložljive podatke o različnih kombinacijah glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Za različne režime odmerjanja je zdravilo Vipidia na voljo v različnih jakostih, in sicer v obliki 25 mg, 12,5 mg in 6,25 mg filmsko obloženih tablet.

Odrasli (stari 18 let in starejši)

Priporočeni odmerek alogliptina je ena 25 mg tableta enkrat na dan kot dodatek k zdravljenju z metforminom, s tiazolidindionom, sulfonilsečnino ali z insulinom ali kot del trotirnega zdravljenja z metforminom in s tiazolidindionom ali z insulinom.

Če se alogliptin uporablja v kombinaciji z metforminom in/ali s tiazolidindionom, je treba odmerek metformina in/ali tiazolidindiona ohraniti, zdravljenje z zdravilom Vipidia pa uvesti sočasno.

Če se alogliptin uporablja v kombinaciji s sulfonilsečnino ali z insulinom, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka sulfonilsečnine ali insulina, da se zmanjša tveganje za pojav hipoglikemije (glejte poglavje 4.4).

Če se alogliptin uporablja v kombinaciji z metforminom in s tiazolidindionom je potrebna previdnost, saj so pri tem trotirnem zdravljenju poročali o večjem tveganju za pojav hipoglikemije (glejte poglavje 4.4). V primeru pojava hipoglikemije je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka tiazolidindiona ali metformina.

Posebne populacije

Starostniki (bolniki, stari 65 let ali starejši)

Odmerka glede na starost ni treba prilagajati, vendar pa je pri bolnikih z višjo starostjo treba alogliptin odmerjati previdno, saj pri tej populaciji bolnikov obstaja tveganje za oslABLjeno delovanje ledvic.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (kreatininski očistek (CrCl- "creatinine clearance") > 50 do ≤ 80 ml/min) odmerka alogliptina ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic ($\text{CrCl} \geq 30$ do ≤ 50 ml/min) je treba uporabiti polovico priporočenega odmerka alogliptina (12,5 mg enkrat na dan, glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) in bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo dializo, je treba uporabiti četrtno priporočenega odmerka alogliptina (6,25 mg enkrat na dan). Alogliptin se lahko uporablja ne glede na čas dialize. Pri bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, so izkušnje omejene. Pri bolnikih, ki se zdravijo s peritonealno dializo, uporabe alogliptina niso raziskovali (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pred uvedbo zdravljenja in v rednih časovnih presledkih med zdravljenjem priporočamo izvedbo ustreznih preiskav za oceno delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (ocena po Child-Pugh-u od 5 do 9) odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (ocena po Child-Pugh-u > 9) uporabe alogliptina niso raziskovali, zato njegova uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost alogliptina pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. Alogliptina se zaradi pomanjkanja učinkovitosti ne sme uporabljati pri pediatrični populaciji. Glejte poglavje 5.1.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Vipidia je treba jemati enkrat na dan s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele skupaj z vodo.

Če bolnik pozabi vzeti odmerke zdravila, ga mora vzeti takoj, ko se spomni. Bolnik v istem dnevu ne sme vzeti dvojnega odmerka.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali anamneza hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktično reakcijo, anafilaktičnim šokom in angioedemom po uporabi katerega koli zaviralca dipeptidil-peptidaze-4 (DPP-4) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravila Vipidia se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali za zdravljenje diabetične ketoacidoze. Pri bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje z insulinom, zdravilo Vipidia ne more nadomestiti insulina.

Uporaba z drugimi antihiperglikemiki in hipoglikemija

Zaradi večjega tveganja za pojav hipoglikemije pri zdravljenju skupaj s sulfonilsečnino, z insulinom ali kombiniranjem zdravljenju s tiazolidindionom in z metforminom, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka teh zdravil, če se ta zdravila uporabljajo v kombinaciji z alogliptinom, da se zmanjša tveganje za pojav hipoglikemije (glejte poglavje 4.2).

Neraziskane kombinacije

Uporaba alogliptina ni bila raziskana v kombinaciji z zaviralci prenašalnega proteina za natrij in glukozo v ledvicah (SGLT-2; "*sodium glucose cotransporter 2*"), analogi glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1; "*glucagon like peptide 1*"), niti formalno v okviru protirnega zdravljenja z metforminom in s sulfonilsečnino.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic in bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki potrebujejo zdravljenje z dializo, je treba odmerke prilagoditi, zato pred uvedbo zdravljenja z alogliptinom in v rednih časovnih presledkih med zdravljenjem priporočamo izvedbo ustreznih preiskav za oceno delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, so izkušnje omejene. Pri bolnikih, ki se zdravijo s peritonealno dializo, uporabe alogliptina niso raziskovali (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (ocena po Child-Pugh-u > 9) uporabe alogliptina niso raziskovali, zato njegova uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Srčno popuščanje

Izkušnje z uporabo alogliptina iz kliničnih študij pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem funkcijskih razredov III in IV po *New York Heart Association* (NYHA) so omejene, zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

Preobčutljivostne reakcije

Pri uporabi zaviralcev DPP-4 so poročali o pojavu preobčutljivostnih reakcij, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, angioedemom in eksfoliativnimi kožnimi boleznimi, vključno s

Stevens-Johnsonovim sindromom in multifornim eritemom. V obdobju trženja so bila spontana poročila o takšnih reakcijah pridobljena tudi za alogliptin. V kliničnih študijah z alogliptinom je bila pojavnost anafilaktičnih reakcij majhna.

Akutni pankreatitis

Uporaba zaviralcev DPP-4 je povezana s tveganjem za razvoj akutnega pankreatitisa. V združeni analizi podatkov iz 13 študij je celotni delež poročil o pankreatitisu pri bolnikih, ki so prejeli 25 mg alogliptina, 12,5 mg alogliptina, aktivno kontrolo ali placebo znašal 2, 1, 1 oziroma 0 dogodkov na 1.000 bolnikov-let ("patient years"). V študiji kardiovaskularnih izidov je delež poročil o pankreatitisu pri bolnikih, ki so se zdravili z alogliptinom, znašal 3, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 2 dogodka na 1.000 bolnikov-let. V obdobju trženja so bila pridobljena spontana poročila o pojavu akutnega pankreatitisa. Bolnike je treba seznaniti z značilnim simptomom akutnega pankreatitisa, to je trdovratno in hudo bolečino v trebuhu, ki lahko izžareva v hrbet. V primeru suma na pankreatitis je treba zdravljenje z zdravilom Vipidia prekiniti. Če je akutno vnetje trebušne slinavke potrjeno, se zdravljenja z zdravilom Vipidia ne sme več uvesti. Pri bolnikih z anamnezo pankreatitisa je potrebna previdnost.

Učinki na jetra

V obdobju trženja so poročali o okvari delovanja jeter, vključno z odpovedjo jeter. Vzročne povezave niso dokazali. Bolnike je treba skrbno nadzirati glede možne okvare jeter. Pri bolnikih s simptomi, ki kažejo na morebitno okvaro jeter, je treba nemudoma izvesti preiskave delovanja jeter. Če rezultati preiskav kažejo na nepravilnosti, drugi vzroki pa niso bili ugotovljeni, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z alogliptinom.

Bulozni pemfigoid

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so jemali zaviralce DPP-4, vključno z alogliptinom, poročali o buloznem pemfigoidu. Če obstaja sum na bulozni pemfigoid, je treba zdravljenje z alogliptinom prekiniti.

Vipidia vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na alogliptin

Alogliptin se primarno izloča z urinom v nespremenjeni obliki, presnova z encimskim sistemom citokroma (CYP - *cytochrome*) P450 pa je zanemarljiva (glejte poglavje 5.2). Medsebojno delovanje z zaviralci CYP tako ni pričakovano in tudi ni bilo ugotovljeno.

Rezultati kliničnih študij medsebojnega delovanja kažejo tudi, da gemfibrozil (zaviralec CYP2C8/9), flukonazol (zaviralec CYP2C9), ketokonazol (zaviralec CYP3A4), ciklosporin (zaviralec p-glikoproteina), vogliboza (zaviralec glukozidaze alfa), digoksin, metformin, cimetidin, pioglitazon ali atorvastatin nimajo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko alogliptina.

Učinki alogliptina na druga zdravila

Študije *in vitro* kažejo, da alogliptin v koncentracijah, doseženih s priporočenim odmerkom 25 mg alogliptina, ne zavira in ne inducira izooblik CYP 450 (glejte poglavje 5.2). Medsebojno delovanje s substrati za izooblike CYP 450 tako ni pričakovano in tudi ni bilo ugotovljeno. V študijah *in vitro* je bilo ugotovljeno, da alogliptin ni niti substrat niti zaviralec ključnih prenašalcev, povezanih z odlaganjem učinkovine v ledvicah: organskega anionskega prenašalca-1, organskega anionskega

prenašalca-3 ali organskega kationskega prenašalca-2 (OCT2; “*organic cationic transporter-2*”). Klinični podatki tudi ne kažejo na medsebojno delovanje z zaviralci ali s substrati za p-glikoprotein.

V kliničnih študijah alogliptin ni imel klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko kofeina, (R)-varfarina, pioglitazona, gliburida, tolbutamida, (S)-varfarina, dekstrometorfana, atorvastatina, midazolama, peroralnega kontraceptiva (noretindron in etinilestradiol), digoksina, feksofenadina, metformina ali cimetidina, s čimer je bila *in vivo* dokazana majhna nagnjenost k medsebojnemu delovanju s substrati za CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glikoprotein in OCT2.

Pri zdravih osebah alogliptin pri sočasni uporabi z varfarinom ni vplival na protrombinski čas ali internacionalno normalizirano razmerje (INR - *International Normalised Ratio*).

Kombinacije z drugimi antidiabetiki

Rezultati študij z metforminom, s pioglitazonom (tiazolidindion), z voglibozo (zaviralec glukozidaze alfa) in gliburidom (sulfonilsečnina) ne kažejo klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi alogliptina pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi alogliptina bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se alogliptin izloča v materino mleko. Študije na živalih kažejo na izločanje alogliptina v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z alogliptinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja z alogliptinom za mater.

Plodnost

Učinek alogliptina na plodnost pri ljudeh ni bil raziskan. Pri študijah na živalih niso opazili neželenih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Vipidia nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Kljub temu pa je bolnike treba opozoriti na možnost pojava hipoglikemije, še posebej če se zdravilo uporablja skupaj s sulfonilsečnino, z insulinom ali pri kombiniranem zdravljenju s tiazolidindionom in z metforminom.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Navedeni podatki temeljijo na skupno 9.405 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, vključno s 3.750 bolniki, ki so se zdravili z alogliptinom v odmerku 25 mg, in 2.476 bolniki, ki so se zdravili z alogliptinom v odmerku 12,5 mg. Navedeni bolniki so bili vključeni v eno klinično študijo 2. faze ali 12 dvojno slepih, s placebom ali z učinkovino nadzorovanih kliničnih študij 3. faze. Poleg tega pa je bila izvedena še študija kardiovaskularnih izidov, v katero je bilo vključenih 5.380 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in nedavnim akutnim koronarnim sindromom. V tej študiji je bil 2.701 bolnik randomiziran na alogliptin, 2.679 bolnikov pa na placebo. Te študije so vrednotile učinke

alogliptina na urejenost glikemije in njegovo varnost v okviru samostojnega zdravljenja, začetnega kombiniranega zdravljenja z metforminom ali s tiazolidindionom ter kot dodatka k zdravljenju z metforminom ali s sulfonilsečnino ali tiazolidindionom (z metforminom ali s sulfonilsečnino ali brez) ali z insulinom (z metforminom ali brez).

V združeni analizi podatkov iz 13 študij je bila celotna pojavnost neželenih učinkov, resnih neželenih učinkov in neželenih učinkov, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje prekiniti, pri bolnikih, ki so prejeli alogliptin v odmerku 25 mg, alogliptin v odmerku 12,5 mg, aktivno kontrolo ali placebo, primerljiva. Najpogostejši neželeni učinek pri bolnikih, ki so se zdravili z alogliptinom v odmerku 25 mg, je bil glavobol.

Varnost alogliptina pri starostnikih (starih 65 let ali starejših) in mlajših bolnikih (mlajših od 65 let) je bila podobna.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki iz združenih ključnih nadzorovanih kliničnih študij 3. faze, ki so zajele 5659 bolnikov, ki so alogliptin prejeli kot samostojno zdravilo in kot dodatno zdravilo pri kombiniranem zdravljenju (tabela 1).

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem Neželeni učinek	Pogostnost neželenih učinkov
Infekcijske in parazitske bolezni okužbe zgornjih dihal nazofaringitis	pogosti pogosti
Bolezni imunskega sistema preobčutljivost	neznana
Presnovne in prehranske motnje hipoglikemija	pogosti
Bolezni živčevja glavobol	pogosti
Bolezni prebavil bolečina v trebuhu gastroezofagealni refluks diareja akutni pankreatitis	pogosti pogosti pogosti neznana
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov okvara delovanja jeter, vključno z odpovedjo jeter	neznana

Bolezni kože in podkožja pruritus izpuščaj eksfoliativne bolezni kože, vključno s stevens johnsonovim sindromom multiformni eritem angioedem urtikarija bulozni pemfigoid	 pogosti pogosti neznana neznana neznana neznana neznana
Bolezni sečil intersticijski nefritis	 neznana

Pediatrična populacija

V kliničnem preskušanju z alogliptinom pri pediatričnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih od 10 do 17 let, je bil profil neželenih učinkov primerljiv s tistim pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji odmerki alogliptina, uporabljeni v okviru kliničnih študij, so bili enkratni odmerki 800 mg pri zdravih osebah in odmerki 400 mg enkrat na dan v obdobju 14 dni pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (kar je 32-krat oziroma 16-krat več od priporočenega dnevnega odmerka 25 mg alogliptina).

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti ustrezne podporne ukrepe, kot jih zahteva klinično stanje bolnika.

Pri hemodializi se odstranijo le majhne količine alogliptina (med 3-urno hemodializo se ga je odstranilo le približno 7 %). Hemodializa ima v primeru prevelikega odmerjanja tako le majhno klinično korist. Ni znano, če se alogliptin lahko odstrani s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, zaviralci dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4), oznaka ATC: A10BH04

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Alogliptin je močan in zelo selektiven zaviralec DPP-4, ki je več kot 10 000-krat bolj selektiven za DPP-4 kot za druge sorodne encime, vključno z DPP-8 in DPP-9. DPP-4 je glavni encim, ki sodeluje pri hitri razgradnji inkretinov, glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1 - glucagon-like peptide-1) in od glukoze odvisnega insulinotropnega polipeptida (GIP - glucose-dependent insulinotropic polypeptide), ki se izločata iz črevesa, njuna koncentracija pa se po obroku zviša. GLP-1 in GIP povečujeta biosintezo insulina in izločanje iz beta celic trebušne slinavke, GLP-1 pa tudi zavira izločanje glukagona in tvorbo glukoze v jetrih. Alogliptin tako izboljša urejenost glikemije preko od glukoze odvisnega mehanizma, pri čemer se pri visokih vrednostih glukoze okrepi izločanje insulina in zmanjša količina glukagona.

Klinična učinkovitost

Uporabo alogliptina so raziskovali v okviru samostojnega zdravljenja, začetnega kombiniranega zdravljenja z metforminom ali s tiazolidindionom ter kot dodatka k zdravljenju z metforminom ali s sulfonilsečnino ali tiazolidindionom (z metforminom ali s sulfonilsečnino ali brez) ali z insulinom (z metforminom ali brez).

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je bila največja inhibicija DPP-4 dosežena v 1 do 2 urah po uporabi alogliptina v odmerku 25 mg in je tako pri enkratnem odmerku 25 mg kot tudi pri 14-dnevnom odmerjanju enkrat na dan presegla 93 %. Inhibicija DPP-4 je 24 ur po 14-dnevnom odmerjanju ostala nad 81 %. Srednje s placebom korigirano zmanjšanje povprečnih postprandialnih koncentracij glukoze 4 ure po zajtrku, kosilu in večerji je pri 14-dnevnom zdravljenju z alogliptinom v odmerku 25 mg v primerjavi z izhodiščem znašalo -35,2 mg/dl.

Tako pri uporabi samega alogliptina v odmerku 25 mg kot tudi v kombinaciji s 30 mg pioglitazona so v 16. tednu ugotovili pomembno zmanjšanje postprandialne vrednosti glukoze in glukagona ob pomembnem povečanju postprandialnih vrednosti aktivnega GLP-1 v primerjavi s placebom ($p < 0,05$). Razen tega je alogliptin v odmerku 25 mg, sam in v kombinaciji s 30 mg pioglitazona, v 16. tednu povzročil statistično pomembno ($p < 0,001$) zmanjšanje skupne vrednosti trigliceridov, izmerjene s postprandialno inkrementalno $AUC_{(0-8)}$ spremembo glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom.

V eno klinično študijo 2. faze in 13 dvojno slepih, s placebom ali z učinkovino nadzorovanih kliničnih študij 3. faze (vključno s študijo kardiovaskularnih izidov) je bilo vsega skupaj vključenih 14 779 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, vključno s 6448 bolniki, ki so se zdravili z alogliptinom v odmerku 25 mg, in 2476 bolniki, ki so se zdravili z alogliptinom v odmerku 12,5 mg. V teh kliničnih študijah so vrednotili učinke alogliptina na urejenost glikemije in njegovo varnost. V teh študijah se je z alogliptinom zdravilo 2257 bolnikov, starih 65 let ali starejših, in 386 bolnikov, starih 75 let ali starejših. V študijah se je z alogliptinom zdravilo 5744 bolnikov z blago okvaro ledvic, 1290 bolnikov z zmerno okvaro ledvic in 82 bolnikov s hudo okvaro ledvic/končno ledvično odpovedjo.

Zdravljenje z alogliptinom v priporočenem dnevnem odmerku 25 mg je na splošno izboljšalo urejenost glikemije, tako pri samostojnem zdravljenju kot v okviru začetnega ali dodatnega kombiniranega zdravljenja. To je bilo dokazano s klinično pomembnim in statistično značilnim zmanjšanjem vrednosti glikoziliranega hemoglobina (HbA_{1c} - glycosylated haemoglobin) in vrednosti glukoze v plazmi na tešče v primerjavi s kontrolo od izhodišča do končne opazovane vrednosti v študiji. Zmanjšanja vrednosti HbA_{1c} so bila pri različnih podskupinah podobna, tudi pri delitvi glede na okvaro ledvic, starost, spol in indeks telesne mase, razlike med rasami (npr. belci in nebelci) pa so bile majhne. Pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg so bila klinično pomembna zmanjšanja vrednosti HbA_{1c} v primerjavi s kontrolo opažena tudi ne glede na osnovno zdravljenje v izhodišču. Višja izhodiščna vrednost HbA_{1c} je bila povezana z večjim zmanjšanjem vrednosti HbA_{1c}. Na splošno so bili učinki alogliptina na telesno maso in lipide nevtralni.

Alogliptin kot samostojno zdravilo

Pri zdravljenju z alogliptinom v odmerku 25 mg enkrat na dan so bila v 26. tednu dosežena statistično pomembna izboljšanja glede na izhodiščne vrednosti HbA_{1c} in vrednosti glukoze v plazmi na tešče v primerjavi s kontrolo s placebom (tabela 2).

Alogliptin kot dodatek k zdravljenju z metforminom

Pri dodatku alogliptina v odmerku 25 mg enkrat na dan k zdravljenju z metforminijevim kloridom (povprečni odmerek = 1847 mg) so bila v 26. tednu dosežena statistično pomembna izboljšanja glede na izhodiščne vrednosti HbA_{1c} in vrednosti glukoze v plazmi na tešče v primerjavi z dodatkom placeba (tabela 2). V 26. tednu je ciljne vrednosti HbA_{1c} $\leq 7,0$ % doseglo pomembno več bolnikov, ki so prejeli alogliptin v odmerku 25 mg (44,4 %), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (18,3 %) ($p < 0,001$).

Dodatek alogliptina v odmerku 25 mg enkrat na dan k zdravljenju z metforminijevim kloridom (povprečni odmerek = 1835 mg) je v 52. tednu in 104. tednu povzročil izboljšanje glede na izhodiščne vrednosti HbA1c. V 52. tednu je bilo pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg in metformina zmanjšanje vrednosti HbA1c (-0,76 %, tabela 3) podobno kot pri zdravljenju z glipizidom (povprečni odmerek = 5,2 mg) v kombinaciji z metforminijevim kloridom (povprečni odmerek = 1824 mg, -0,73 %). V 104. tednu je bilo pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg in metformina zmanjšanje vrednosti HbA1c (-0,72 %, tabela 3) večje kot pri uporabi glipizida in metformina (-0,59 %). Povprečna sprememba vrednosti glukoze v plazmi na tešče glede na izhodiščno vrednost je bila v 52. tednu pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg z metforminom pomembno večja od tiste pri uporabi glipizida in metformina ($p < 0,001$). V 104. tednu je bila povprečna sprememba vrednosti glukoze v plazmi na tešče od izhodišča pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg in metformina -3,2 mg/dl v primerjavi s 5,4 mg/dl pri uporabi glipizida in metformina. Ciljne vrednosti HbA1c $\leq 7,0$ % je doseglo več bolnikov, ki so prejeli alogliptin v odmerku 25 mg in metformin (48,5 %), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli glipizid in metformin (42,8 %) ($p = 0,004$).

Alogliptin kot dodatek k zdravljenju s sulfonilsečnino

Dodatek alogliptina v odmerku 25 mg enkrat na dan k zdravljenju z gliburidom (povprečni odmerek = 12,2 mg) je v 26. tednu povzročil statistično pomembna izboljšanja glede na izhodiščne vrednosti HbA1c v primerjavi z dodatkom placeba (tabela 2). Vrednost glukoze v plazmi na tešče se je v 26. tednu v primerjavi z izhodiščem pri dodatku alogliptina v odmerku 25 mg v povprečju znižala za 8,4 mg/dl, pri dodatku placeba pa v povprečju zvišala za 2,2 mg/dl. V 26. tednu je ciljne vrednosti HbA1c $\leq 7,0$ % doseglo pomembno več bolnikov, ki so prejeli alogliptin v odmerku 25 mg (34,8 %), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (18,2 %) ($p = 0,002$).

Alogliptin kot dodatek k zdravljenju s tiazolidindionom

Dodatek alogliptina v odmerku 25 mg enkrat na dan k zdravljenju s pioglitazonom (povprečni odmerek = 35,0 mg, v kombinaciji z metforminom ali s sulfonilsečnino ali brez) je v 26. tednu povzročil statistično pomembna izboljšanja glede na izhodiščne vrednosti HbA1c in vrednosti glukoze v plazmi na tešče v primerjavi z dodatkom placeba (tabela 2). Klinično pomembna znižanja vrednosti HbA1c v primerjavi s placebom so bila opažena tudi pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg ne glede na to, ali so se bolniki sočasno zdravili z metforminom ali s sulfonilsečnino. V 26. tednu je ciljne vrednosti HbA1c $\leq 7,0$ % doseglo pomembno več bolnikov, ki so prejeli alogliptin v odmerku 25 mg (49,2 %), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (34,0 %) ($p = 0,004$).

Alogliptin kot dodatek k zdravljenju s tiazolidindionom in z metforminom

Dodatek alogliptina v odmerku 25 mg enkrat na dan k zdravljenju s 30 mg pioglitazona in z metforminijevim kloridom (povprečni odmerek = 1867,9 mg) je v 52. tednu povzročil izboljšanja glede na izhodiščne vrednosti HbA1c. Izboljšanja so bila ne-inferiorna in statistično superiorna tistim, doseženim pri zdravljenju s 45 mg pioglitazona in z metforminijevim kloridom (povprečni odmerek = 1847,6 mg, tabela 3). Pomembna znižanja vrednosti HbA1c, ki so bila opažena pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg v kombinaciji s 30 mg pioglitazona in z metforminom, so bila konsistentna skozi celotno 52-tedensko obdobje zdravljenja v primerjavi z zdravljenjem s 45 mg pioglitazona in z metforminom ($p < 0,001$ v vseh časovnih točkah). Poleg tega je bila povprečna sprememba vrednosti glukoze v plazmi na tešče glede na izhodiščno vrednost v 52. tednu pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg v kombinaciji s 30 mg pioglitazona in z metforminom pomembno večja od tiste pri uporabi 45 mg pioglitazona in metformina ($p < 0,001$). V 52. tednu je ciljne vrednosti HbA1c $\leq 7,0$ % doseglo pomembno več bolnikov, ki so prejeli alogliptin v odmerku 25 mg v kombinaciji s 30 mg pioglitazona in z metforminom (33,2 %), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli 45 mg pioglitazona in metformin (21,3 %) ($p < 0,001$).

Alogliptin kot dodatek k zdravljenju z insulinom (z metforminom ali brez)

Dodatek alogliptina v odmerku 25 mg enkrat na dan k zdravljenju z insulinom (povprečni odmerek = 56,5 i.e., z metforminom ali brez) je v 26. tednu povzročil statistično pomembna izboljšanja glede na izhodiščne vrednosti HbA1c in vrednosti glukoze v plazmi na tešče v primerjavi z dodatkom placeba (tabela 2). Klinično pomembna znižanja vrednosti HbA1c v primerjavi s placebom so bila opažena tudi pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg ne glede na to, ali so se bolniki sočasno

zdravili z metforminom. V 26. tednu je ciljne vrednosti HbA1c $\leq 7,0$ % doseglo več bolnikov, ki so prejeli alogliptin v odmerku 25 mg (7,8 %), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (0,8 %).

Preglednica 2: Sprememba vrednosti HbA1c (%) v 26. tednu v primerjavi z izhodiščem pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg v s placebom nadzorovani študiji (FAS, LOCF)			
Študija	Povprečna vrednost HbA1c v izhodišču (%) (SD)	Povprečna sprememba vrednosti HbA1c od izhodišča (%)[†] (SE)	S placebom korigirana sprememba vrednosti HbA1c od izhodišča (%)[†] (2-stranski 95 % IZ)
<i>S placebom nadzorovana študija samostojnega zdravljenja</i>			
Alogliptin 25 mg enkrat na dan (n = 128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80; -0,35)
<i>S placebom nadzorovane študije dodatnega kombiniranega zdravljenja</i>			
Alogliptin 25 mg enkrat na dan z metforminom (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67; -0,30)
Alogliptin 25 mg enkrat na dan s sulfonilsečnino (n = 197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73; -0,33)
Alogliptin 25 mg enkrat na dan s tiazolidindionom ± metformin ali sulfonilsečnina (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
Alogliptin 25 mg enkrat na dan z insulinom ± metformin (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)
FAS = vsi vključeni bolniki ("full analysis set") LOCF = prenos zadnjih opaženih vrednosti naprej ("last observation carried forward") [†] Srednja vrednost najmanjših kvadratov, prilagojena gleda na predhodno antihyperglikemično zdravljenje in vrednosti v izhodišču * p< 0,001 v primerjavi s placebom ali placebom + kombiniranim zdravljenjem			

Preglednica 3: Sprememba vrednosti HbA1c (%) od izhodišča pri uporabi alogliptina v odmerku 25 mg v z učinkovino nadzorovani študiji (PPS, LOCF)			
Študija	Povprečna vrednost HbA1c v izhodišču (%) (SD)	Povprečna sprememba vrednosti HbA1c od izhodišča (%)[†] (SE)	Z zdravilom korigirana sprememba vrednosti HbA1c od izhodišča (%)[†] (1-stranski IZ)
<i>Študije dodatnega kombiniranega zdravljenja</i>			
Alogliptin 25 mg enkrat na dan z metforminom v primerjavi s sulfonilsečnino + metforminom			
Sprememba v 52. tednu (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-neskončnost; 0,059)
Sprememba v 104. tednu (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-neskončnost; -0,006)
Alogliptin 25 mg enkrat na dan s tiazolidindionom + metforminom v primerjavi s titracijo tiazolidindiona + metformina			
Sprememba v 26. tednu (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-neskončnost; -0,35)
Sprememba v 52. tednu (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-neskončnost; -0,28)
PPS = bolniki po protokolu ("per protocol set") LOCF = prenos zadnjih opaženih vrednosti naprej ("last observation carried forward") * Ne-inferiornost in superiornost statistično dokazana [†] Srednja vrednost najmanjših kvadratov, prilagojena gleda na predhodno antihiperglikemično zdravljenje in vrednosti v izhodišču			

Bolniki z okvaro ledvic

Učinkovitost in varnost priporočenih odmerkov alogliptina so v s placebom nadzorovani študiji raziskovali posebej pri podskupini bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in hudo okvaro ledvic/končno ledvično odpovedjo (59 bolnikov je 6 mesecev prejelo alogliptin, 56 bolnikov pa placebo). Ugotovili so, da sta profila učinkovitosti in varnosti konsistentna s profilom pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic.

Starostniki (bolniki, stari 65 let ali starejši)

Združena analiza petih 26-tedenskih s placebom nadzorovanih študij kaže, da je učinkovitost alogliptina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih 65 let ali starejših, konsistentna z učinkovitostjo pri bolnikih, mlajših od 65 let.

Razen tega je zdravljenje z alogliptinom v odmerku 25 mg enkrat na dan v 52. tednu povzročilo izboljšanja glede na izhodiščno vrednost HbA1c, ki so bila podobna tistim, doseženim z glipizidom (povprečni odmerek = 5,4 mg). Pomembno pa je, da so kljub temu, da sta alogliptin in glipizid povzročila podobne spremembe vrednosti HbA1c in vrednosti glukoze v plazmi na tešče glede na izhodiščne vrednosti, bile epizode hipoglikemije opazno manj pogoste pri bolnikih, ki so prejeli alogliptin v odmerku 25 mg (5,4 %), kot pri bolnikih, ki so prejeli glipizid (26,0 %).

Klinična varnost

Kardiovaskularna varnost

Združena analiza podatkov iz 13 študij kaže, da je bila celotna pojavnost umrljivosti zaradi kardiovaskularnih vzrokov in pojavnost neusodnega miokardnega infarkta ter neusodne možganske kapi pri bolnikih, ki so se zdravili z alogliptinom v odmerku 25 mg, s kontrolnim zdravilom ali placebom, primerljiva.

Poleg tega pa je bila izvedena tudi prospektivna randomizirana študija izidov kardiovaskularne varnosti, v katero je bilo vključenih 5380 bolnikov z velikim osnovnim kardiovaskularnim tveganjem, za ovrednotenje učinka alogliptina v primerjavi s placebom (kot dodatek k standardnemu zdravljenju) na pomembne neželene kardiovaskularne dogodke (MACE - major adverse cardiovascular events), vključno s časom do prvega pojava katerega koli dogodka, sestavljenega iz kardiovaskularne smrti, neusodnega miokardnega infarkta in neusodne možganske kapi pri bolnikih z nedavnim (15 do 90 dni) akutnim koronarnim dogodkom. Povprečna starost bolnikov v izhodišču je bila 61 let, povprečno trajanje sladkorne bolezni 9,2 let, povprečna vrednost HbA1c pa 8,0 %.

Študija je pokazala, da alogliptin ni povečal tveganja za MACE v primerjavi s placebom [razmerje ogroženosti: 0,96; 1-stranski 99 % interval zaupanja: 0–1,16]. V skupini, ki je prejela alogliptin, so o MACE poročali pri 11,3 % bolnikov, v skupini, ki je prejela placebo, pa pri 11,8 % bolnikov.

Preglednica 4. Poročila o MACE v študiji kardiovaskularnih izidov		
	Število bolnikov (%)	
	Alogliptin 25 mg	Placebo
	N = 2.701	N = 2.679
Primarni sestavljeni opazovani dogodek [prvi dogodek kardiovaskularne smrti, neusodnega miokardnega infarkta in neusodne možganske kapi]	305 (11,3)	316 (11,8)
Kardiovaskularna smrt*	89 (3,3)	111 (4,1)
Neusodni miokardni infarkt	187 (6,9)	173 (6,5)
Neusodna možganska kap	29 (1,1)	32 (1,2)
* V skupini, ki je prejela alogliptin, je vsega skupaj umrlo 153 oseb (5,7 %), v skupini, ki je prejela placebo, pa 173 oseb (6,5 %) (umrljivost zaradi vseh vzrokov).		

O dogodku iz sklopa sekundarnega sestavljenega opazovanega dogodka MACE (prvi dogodek kardiovaskularne smrti, neusodnega miokardnega infarkta, neusodne možganske kapi in urgentne revaskularizacije zaradi nestabilne angine pectoris) so poročali pri 703 bolnikih. V skupini, ki je prejela alogliptin, so o dogodku iz sklopa sekundarnega sestavljenega opazovanega dogodka MACE poročali pri 12,7 % oseb (344), v skupini, ki je prejela placebo, pa pri 13,4 % oseb (359) [razmerje ogroženosti = 0,95; 1-stranski 99 % interval zaupanja: 0–1,14].

Hipoglikemija

V združeni analizi podatkov iz 12 študij je bila skupna pojavnost kakršne koli epizode hipoglikemije manjša pri bolnikih, zdravljenih z alogliptinom v odmerku 25 mg (3,6 %), kot pri bolnikih, zdravljenih z alogliptinom v odmerku 12,5 mg (4,9 %), s kontrolnim zdravilom (12,9 %) ali placebom (6,2 %). Večina epizod hipoglikemije je bila blagih do zmernih. Celotna pojavnost epizod hude hipoglikemije je bila pri bolnikih, zdravljenih z alogliptinom v odmerku 25 mg (0,1 %) ali 12,5 mg (0,1 %) primerljiva in manjša od pojavnosti pri bolnikih, zdravljenih s kontrolnim zdravilom (0,4 %) ali placebom (0,4 %). V prospektivni randomizirani nadzorovani študiji kardiovaskularnih izidov so raziskovalci poročali o podobni pojavnosti hipoglikemičnih dogodkov pri bolnikih, ki so poleg standardnega zdravljenja prejeli placebo (6,5 %), in bolnikih, ki so prejeli alogliptin (6,7 %).

V klinični študiji alogliptina kot samostojnega zdravila je bila pojavnost hipoglikemije podobna kot pri placebu in manjša od pojavnosti pri placebu v drugi študiji, kjer je bil alogliptin uporabljen kot dodatek k zdravljenju s sulfonilsečnino.

Večji deleži hipoglikemije so bili opaženi pri tretirnem zdravljenju s tiazolidindionom in z metforminom in v kombinaciji z insulinom, tako kot pri drugih zaviralcih DPP-4.

Bolniki (stari 65 let ali starejši) s sladkorno boleznijo tipa 2 veljajo za bolj dovzetne za epizode hipoglikemije kot bolniki, mlajši od 65 let. V združeni analizi podatkov iz 12 študij je bila celotna pojavnost vseh epizod hipoglikemije pri bolnikih, starih 65 let ali starejših, ki so se zdravili s alogliptinom v odmerku 25 mg (3,8 %), podobna kot pri bolnikih, mlajših od 65 let (3,6 %).

Pediatrična populacija

Dvojno slepa, randomizirana, s placebom nadzorovana, multinacionalna (6 držav, 37 lokacij) študija je bila izvedena pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2 z nezadostno urejenostjo glikemije kljub dietetičnemu zdravljenju in/ali vadbeni terapiji, z osnovnim zdravljenjem z metforminom in/ali insulinom ali brez. Skupno 151 bolnikov (27 bolnikov, ki niso prejeli osnovnega zdravljenja, 124 bolnikov, ki so prejeli zdravljenje z metforminom in/ali insulinom) je bilo randomiziranih v razmerju 1 : 1 in so prejeli zdravljenje z alogliptinom 25 mg (n = 75) ali placebom (n = 76) enkrat na dan. Med zdravljenjem s 25 mg alogliptina v primerjavi s placebom pri primarnem opazovanem dogodku učinkovitosti, tj. spremembi vrednosti HbA1c od izhodišča do 26. tedna, niso opazili statistično pomembnih razlik pri osebah v naboru z vsemi vključenimi bolniki (FAS - Full Analysis Set) ali naboru z bolniki po protokolu (PPS - Per Protocol Set), analizi občutljivosti v naboru FAS ali pri kateri koli podskupini, vključno z bolniki, ki niso prejeli osnovnega antidiabetičnega zdravljenja, in bolniki, ki so prejeli osnovno zdravljenje z metforminom in/ali insulinom. Podobne rezultate so opazili tudi pri sekundarnih opazovanih dogodkih spremembe vrednosti HbA1c od izhodišča v 12., 18., 39. in 52. tednu pri osebah v naborih FAS in PPS.

Rezultati te študije so prikazani v preglednici 5.

Preglednica 5. Sprememba vrednosti HbA1c od izhodišča v 26. tednu pri pediatričnih bolnikih (starost 10-17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so prejeli alogliptin 25 mg ali placebo enkrat na dan		
Zdravljena skupina	HbA1c (%)*	Razlika v vrednosti HbA1c (%) pri alogliptinu v primerjavi s placebom*
alogliptin 25 mg	0,091 ± 0,288 (n = 54)	0,102 [-0,627; 0,831]
placebo	-0,011 ± 0,281 (n = 56)	
*srednja vrednost najmanjših kvadratov ± S.E. [] prikazuje dvostranski 95 % interval zaupanja S.E. = standardna napaka		

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Dokazano je bilo, da je farmakokinetika alogliptina pri zdravih osebah in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 podobna.

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost alogliptina je približno 100 %.

Pri uporabi zdravila z obrokom z veliko vsebnostjo maščobe se skupna in največja izpostavljenost alogliptinu ni spremenila. Zdravilo Vipidia se tako lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

Pri zdravih osebah se je alogliptin po enkratnih peroralnih odmerkih do 800 mg zelo hitro absorbiral. Največje koncentracije v plazmi so bile dosežene 1 do 2 uri (mediana vrednost T_{max}) po odmerku.

Pri ponavljajočem se odmerjanju niso opazili klinično pomembnega kopičenja niti pri zdravih osebah niti pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Skupna in največja izpostavljenost alogliptinu sta se v razponu enkratnih odmerkov od 6,25 mg do 100 mg alogliptina (kar pokriva razpon terapevtskih odmerkov) povečevali sorazmerno. Koefficient variacije vrednosti AUC alogliptina med posameznimi osebami je bil majhen (17 %).

Porazdelitev

Po enkratnem intravenskem odmerku 12,5 mg alogliptina je volumen porazdelitve v končni fazi pri zdravih osebah znašal 417 litrov, kar kaže, da se učinkovina dobro porazdeli v tkiva.

Alogliptin se v 20-30 % veže na plazemske proteine.

Biotransformacija

Alogliptin ni podvržen obsežni presnovi. 60–70 % odmerka učinkovine se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Po uporabi peroralnega odmerka z radioaktivnim izotopom označenega [^{14}C] alogliptina sta bila zaznana dva manj pomembna presnovka, in sicer N-demetiliran alogliptin, M-I (< 1 % izvirne spojine), in N-acetiliran alogliptin, M-II (< 6 % izvirne spojine). M-I je aktiven presnovek in zelo selektiven zaviralec DPP-4, podobno kot alogliptin, M-II pa ne kaže zaviralne aktivnosti v razmerju do DPP-4 ali drugih encimov, sorodnih DPP. Podatki *in vitro* kažejo, da CYP2D6 in CYP3A4 prispevata k omejeni presnovi alogliptina.

Študije *in vitro* kažejo, da alogliptin pri koncentracijah, doseženih s priporočenim odmerkom 25 mg alogliptina, ne inducira CYP1A2, CYP2B6 in CYP2C9 ter ne zavira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4. Študije *in vitro* so pokazale, da je alogliptin blag induktor CYP3A4, vendar pa pri študijah *in vivo* alogliptin ni induciral CYP3A4.

Pri študijah *in vitro* alogliptin ni zaviral ledvičnih prenašalcev OAT1, OAT3 in OCT2.

Večina alogliptina je v obliki (R)-enantiomera (> 99 %) in je *in vivo* le v manjši meri ali nič podvržen kiralni pretvorbi v (S)-enantiomer. (S)-enantiomer pri terapevtskih odmerkih ni zaznaven.

Izločanje

Povprečni končni razpolovni čas ($T_{1/2}$) izločanja alogliptina znaša približno 21 ur.

Po uporabi peroralnega odmerka z radioaktivnim izotopom označenega [^{14}C] alogliptina se je 76 % skupne radioaktivnosti izločilo z urinom, 13 % pa z blatom.

Povprečni ledvični očistek alogliptina (170 ml/min) je večji od povprečne ocenjene stopnje glomerulne filtracije (pribl. 120 ml/min), kar kaže na delno aktivno izločanje preko ledvic.

Časovna odvisnost

Skupna izpostavljenost ($\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$) alogliptinu po prejemu enkratnega odmerka je bila podobna izpostavljenosti med obdobjem prejemanja enega odmerka ($\text{AUC}_{(0-24)}$) po 6 dnevih odmerjanja enkrat na dan. To kaže na odsotnost časovne odvisnosti kinetike alogliptina po večkratnem odmerjanju.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Enkratni odmerki 50 mg alogliptina so prejele 4 skupine bolnikov z različno stopnjo okvare ledvic ((CrCl po enačbi Cockcroft-Gault): blaga (CrCl = > 50 do $\leq$ 80 ml/min), zmerna (CrCl = $\geq$ 30 do $\leq$ 50 ml/min), huda (CrCl = < 30 ml/min) in končna ledvična odpoved na hemodializi.

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic je bilo opaženo približno 1,7-kratno povečanje vrednosti AUC alogliptina. Ker pa je bila porazdelitev vrednosti AUC alogliptina pri teh bolnikih v enakem razponu kot pri kontrolnih osebah, pri bolnikih z blago okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z zmerno ali s hudo okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo na hemodializi so opazili približno 2-kratno oziroma 4-kratno povečanje sistemske izpostavljenosti alogliptinu. (Bolniki s končno ledvično odpovedjo so prejeli hemodializo neposredno po prejemu odmerka alogliptina. Na osnovi povprečnih koncentracij dializata se je med 3-urnim postopkom dialize odstranilo približno 7 % učinkovine.) Zaradi ohranjanja sistemskih izpostavljenosti alogliptinu, podobnih tistim, ki so bile opažene pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, je pri bolnikih z zmerno ali s hudo okvaro ledvic ali bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki se zdravijo z dializo, treba uporabljati manjše odmerke alogliptina (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je bila skupna izpostavljenost alogliptinu približno za 10 % manjša, največja izpostavljenost pa približno za 8 % manjša v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami. Obseg teh zmanjšanj ni klinično pomemben, zato pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (ocena po Child-Pugh-u od 5 do 9) odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (ocena po Child-Pugh-u > 9) uporabe alogliptina niso raziskovali (glejte poglavje 4.2).

Starost, spol, rasa, telesna masa

Starost (65–81 let), spol, rasa (belci, črnci in Azijci) in telesna masa niso imeli klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko alogliptina. Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko alogliptina po peroralnih odmerkih alogliptinijevega benzoata so ocenili pri otrocih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih od 10 do 17 let. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize so bile povprečne vrednosti izpostavljenosti pri pediatrični populaciji nekoliko nižje, to je manj kot 25-% razlika v vrednostih izpostavljenosti AUC_t in C_{max} pri odraslih po večkratnih dnevnih odmerkih 25 mg (glejte poglavje 4.2). Telesna masa je znašala od 54,5 do 195 kg pri otrocih in od 71,7 do 130 kg pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, ki so pri podganah trajale do 26 tednov, pri psih pa do 39 tednov, je bila mejna vrednost izpostavljenosti brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL - no-observed-adverse-effect level) pri podganah 147-krat pri psih pa 227-krat večja od izpostavljenosti človeka pri priporočenem 25 mg odmerku alogliptina.

Alogliptin ni bil genotoksičen v standardnem naboru študij genotoksičnosti *in vitro* ter *in vivo*.

Alogliptin ni bil karcinogen pri 2-letnih študijah karcinogenosti, izvedenih pri podganah in miših. Pri samcih podgan so pri najnižjih uporabljenih odmerkih (27-kratna izpostavljenost človeka) poročali o minimalni do blagi enostavni hiperplaziji prehodnih celic sečnega mehurja, vendar pa jasna mejna vrednost brez opaženega učinka (NOEL - *no observed effect level*) ni bila ugotovljena.

Neželenih učinkov alogliptina na plodnost, sposobnost za razmnoževanje ali zgodnji razvoj zarodkov pri podganah do sistemske izpostavljenosti, ki je bila veliko večja od izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku, niso opazili. Čeprav vpliva na plodnost ni bilo, so pri samcih pri izpostavljenosti, ki je bila veliko večja od izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku, opazili rahel statističen porast števila abnormalnih spermijev.

Alogliptin pri podganah prehaja preko placente.

Alogliptin ni bil teratogen pri podganah in kuncih pri sistemske izpostavljenosti s stopnjami NOAEL, ki so bile veliko večje od izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku. Večji odmerki alogliptina niso bili teratogeni, vendar pa so povzročili toksičnost pri materi in so bili povezani z zakasnelo in/ali pomanjkljivo osifikacijo kosti in manjšo telesno maso plodov.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah izpostavljenosti, ki so daleč presegale izpostavljenost človeka pri priporočenem odmerku, niso škodile razvijajočemu se zarodku ali vplivale na rast in razvoj mladičev. Večji odmerki alogliptina so zmanjšali telesno maso mladičev in izkazali določene vplive na razvoj, ki so bili ocenjeni kot posledica majhne telesne mase.

Študije pri podganah med laktacijo kažejo, da se alogliptin izloča v mleko.

Pri mladih podganah pri ponavljajočem se odmerjanju v obdobju 4 in 8 tednov niso opazili vplivov, povezanih z uporabo alogliptina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

manitol
mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
makrogol 8000

Črnilo za tisk

šelak
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz poliklorotrifluoroetilena (PCTFE)/polivinil klorida (PVC), prekriti s pretisno aluminijasto folijo. Velikosti pakiranj: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ali 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danska
medinfo@EMA@takeda.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/844/001-030

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. september 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 24. maj 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Vipidia 6,25 mg filmsko obložene tablete

alogliptin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 6,25 mg alogliptina (v obliki benzoata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

10 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Vipidia 6,25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Vipidia 6,25 mg tablete

alogliptin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Vipidia 12,5 mg filmsko obložene tablete

alogliptin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 12,5 mg alogliptina (v obliki benzoata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

10 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Vipidia 12,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Vipidia 12,5 mg tablete

alogliptin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Vipidia 25 mg filmsko obložene tablete

alogliptin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 25 mg alogliptina (v obliki benzoata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

10 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Vipidia 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Vipidia 25 mg tablete

alogliptin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Vipidia 25 mg filmsko obložene tablete
Vipidia 12,5 mg filmsko obložene tablete
Vipidia 6,25 mg filmsko obložene tablete
alogliptin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Vipidia in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vipidia
3. Kako jemati zdravilo Vipidia
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vipidia
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Vipidia in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina zdravila Vipidia je alogliptin, ki spada v skupino zdravil, imenovano zaviralci DPP-4 (zaviralci dipeptidil-peptidaze-4), ki so -"peroralni antidiabetiki". Zdravilo uporabljamo za zniževanje vrednosti krvnega sladkorja pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2. Sladkorno bolezen tipa 2 imenujemo tudi od insulina neodvisna sladkorna bolezen.

Zdravilo Vipidia deluje tako, da po obroku v telesu zviša koncentracijo insulina in zmanjša količino sladkorja. Zdravilo morate jemati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, ki vam jih je predpisal zdravnik, kot so sulfonilsečnine (npr. glipizid, tolbutamid, glibenklamid), metformin in/ali tiazolidindioni (npr. pioglitazon) ter metformin in/ali insulin.

Zdravilo Vipidia uporabljamo, če krvnega sladkorja ni mogoče dovolj dobro nadzorovati z dieto, s telesno vadbo in z enim ali več drugimi peroralnimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni. Pomembno je, da nadaljujete z jemanjem drugih zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni in se držite navodil glede diete in telesne vadbe, ki sta vam jih dala medicinska sestra ali zdravnik.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vipidia

Ne jemljite zdravila Vipidia

- če ste alergični na alogliptin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste za uravnavanje vrednosti krvnega sladkorja že jemali druga podobna zdravila in se je pri tem pojavila huda alergijska reakcija. Simptomi hude alergijske reakcije lahko vključujejo izpuščaj, izbokle rdeče izpuščaje na koži (koprivnica), otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela, kar lahko povzroči težave pri dihanju ali požiranju. Dodatni simptomi lahko vključujejo splošno srbenje in občutek vročine, še posebej v predelu lasišča, ust, žrela, dlani in podplatov (Stevens-Johnsonov sindrom).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Vipidia se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate sladkorno bolezen tipa 1 (telo ne proizvaja insulina).
- če imate diabetično ketoacidozo (zaplet sladkorne bolezni, do katerega pride, če telo zaradi pomanjkanja insulina ne more razgraditi glukoze). Simptomi vključujejo pretirano žejo, pogosto uriniranje, izgubo apetita, siljenje na bruhanje ali bruhanje in hitro izgubljanje telesne mase.
- če jemljete zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni, znano kot sulfonilsečnina (npr. glipizid, tolbutamid, glibenklamid) ali uporabljate insulin. Da bi preprečil pojav prenizkega krvnega sladkorja (hipoglikemije), bo zdravnik morda zmanjšal odmerek sulfonilsečnine ali insulina, če boste katerega od njiju jemali skupaj z zdravilom Vipidia.
- če imate bolezen ledvic, lahko jemljete to zdravilo, vendar pa se zdravnik lahko odloči za zmanjšanje odmerka.
- če imate bolezen jeter.
- če imate srčno popuščanje.
- če uporabljate insulin ali jemljete drugo zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni, bo zdravnik odmerek drugega antidiabetika ali insulina morda zmanjšal, da bi preprečil prekomerno znižanje vrednosti sladkorja v krvi, če boste katerega od njiju jemali skupaj z zdravilom Vipidia.
- če imate ali ste kdaj imeli bolezen trebušne slinavke.

Če se vam pojavijo mehurji na koži, se posvetujte z zdravnikom, saj lahko gre za bolezen, ki se imenuje bulozni pemfigoid. Zdravnik vam bo morda naročil, da prekinete zdravljenje z alogliptinom.

Otroci in mladostniki

Zaradi pomanjkanja učinkovitosti uporaba zdravila Vipidia pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Vipidia

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Pri nosečnicah ali doječih materah ni izkušenj z uporabo zdravila Vipidia. Zdravila Vipidia med nosečnostjo ali dojenjem ne smete uporabljati. Vaš zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali boste nadaljevali z dojenjem ali pa boste še naprej uporabljali zdravilo Vipidia.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni znano, ali zdravilo Vipidia vpliva na sposobnost vožnje in upravljanje strojev. Pri jemanju zdravila Vipidia v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne, imenovanimi sulfonilsečnine, insulinom ali pri kombiniranem zdravljenju s tiazolidindionom in metforminom se lahko vrednost krvnega sladkorja prekomerno zniža (hipoglikemija), kar lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Vipidia vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Vipidia

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravnik vam bo predpisal uporabo zdravila Vipidia skupaj z enim ali več drugimi zdravili za uravnavanje vrednosti krvnega sladkorja. Zdravnik vam bo povedal, če bo treba spremeniti količino drugih zdravil, ki jih jemljete.

Priporočeni odmerek zdravila Vipidia je 25 mg enkrat na dan.

Bolniki z boleznijo ledvic

Če imate bolezen ledvic, vam zdravnik lahko predpiše manjši odmerek. Ta je lahko 12,5 mg ali 6,25 mg enkrat na dan, odvisno od stopnje bolezni ledvic.

Bolniki z boleznijo jeter

Če imate blago ali zmerno okvaro delovanja jeter, je priporočeni odmerek zdravila Vipidia 25 mg enkrat na dan. Zaradi pomanjkanja podatkov uporaba zdravila Vipidia pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter ni priporočljiva.

Tableto (tablete) pogoltnite celo (cele) skupaj z vodo. To zdravilo lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Vipidia, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot bi smeli, ali pa je vaše zdravilo vzela druga oseba ali otrok, se nemudoma obrnite na najbližji center za nujno medicinsko pomoč ali se odpravite tja. S seboj vzemite to navodilo za uporabo ali nekaj tablet, da bo zdravnik natančno vedel, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Vipidia

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Vipidia

Ne prenehajte jemati zdravila Vipidia, ne da bi se pred tem posvetovali z zdravnikom. Po prenehanju jemanja zdravila Vipidia se vrednost krvnega sladkorja lahko zviša.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

PRENEHAJTE jemati zdravilo Vipidia in nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov:

Neznana pogostnost (pogostosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- **Alergijska reakcija.** Simptomi lahko vključujejo: izpuščaj, koprivnico, težave s požiranjem ali z dihanjem, otekanje ustnic, obraza, žrela ali jezika in omedlevico.
- **Huda alergijska reakcija:** pojav kožnih sprememb ali lis na koži, ki lahko napredujejo do razjed, obdanih z bledimi ali rdečimi obročki, spremljajo pa jih lahko simptomi, kot so srbenje, zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, bolečine v sklepih, težave z vidom, pekoče, boleče ali srbeče oči in razjede v ustih (Stevens-Johnsonov sindrom in multiformni eritem).
- **Huda in trdovratna bolečina** v trebuhu (v predelu želodca), ki lahko izžareva v hrbet, pa tudi siljenje na bruhanje in bruhanje, so lahko znak vnetja trebušne slinavke (pankreatitisa).

Posvetujte se z zdravnikom tudi, če se pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- **Simptomi nizkega krvnega sladkorja** (hipoglikemije) se lahko pojavijo, če zdravilo Vipidia jemljete skupaj z insulinom ali s sulfonilsečninami (npr. glipizid, tolbutamid, glibenklamid). **Simptomi lahko vključujejo:** tresenje, znojenje, tesnobo, zamegljen vid, občutek ščemenja v ustnicah, bledico, spremembo razpoloženja ali zmedenost. Vrednost krvnega sladkorja se lahko zniža pod normalno, vendar pa se jo z zaužitjem sladkorja lahko spet zviša. Priporočamo, da imate pri sebi nekaj kock sladkorja, sladkarij, piškotov ali sladek sadni sok.
- Simptomi, podobni prehladu, kot so boleče žrelo ali zamašen nos.

- Izpuščaj.
- Srbeča koža.
- Glavobol.
- Bolečina v trebuhu.
- Driska.
- Prebavne motnje, zgaga.

Neznana pogostnost:

- Težave z jetri, kot so siljenje na bruhanje, bruhanje, bolečina v trebuhu, neobičajna ali nepojasnjena utrujenost, izguba apetita, temen urin ali rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic.
- Vnetje vezivnega tkiva v ledvicah (intersticijski nefritis).
- Mehurji na koži (bulozni pemfigoid).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Vipidia

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Vipidia

- **Učinkovina** je alogliptin.

Ena 25 mg tableta vsebuje alogliptinijev benzoat v količini, ki ustreza 25 mg alogliptina.

- **Pomožne snovi** so: manitol, mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza, premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat, hipromeloza, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), makrogol 8000, šelak in črni železov oksid (E172).

Ena 12,5 mg tableta vsebuje alogliptinijev benzoat v količini, ki ustreza 12,5 mg alogliptina.

- **Pomožne snovi** so: manitol, mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza, premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat, hipromeloza, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), makrogol 8000, šelak in črni železov oksid (E172).

Ena 6,25 mg tableta vsebuje alogliptinijev benzoat v količini, ki ustreza 6,25 mg alogliptina.

- **Pomožne snovi** so: manitol, mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza, premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat, hipromeloza, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), makrogol 8000, šelak in črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Vipidia in vsebina pakiranja

- Vipidia 25 mg filmsko obložene tablete (tablete) so svetlo rdeče, ovalne (približno 9,1 mm dolge in 5,1 mm široke), obojestransko izbočene, filmsko obložene tablete, z odtisnjenima sivima oznakama "TAK" in "ALG-25" na eni strani.

- Vipidia 12,5 mg filmsko obložene tablete (tablete) so rumene, ovalne (približno 9,1 mm dolge in 5,1 mm široke), obojestransko izbočene, filmsko obložene tablete, z odtisnjenima sivima oznakama "TAK" in "ALG-12.5" na eni strani.
- Vipidia 6,25 mg filmsko obložene tablete (tablete) so svetlo rožnate, ovalne (približno 9,1 mm dolge in 5,1 mm široke), obojestransko izbočene, filmsko obložene tablete, z odtisnjenima sivima oznakama "TAK" in "ALG-6.25" na eni strani.

Zdravilo Vipidia je na voljo v pretisnih omotih, ki vsebujejo 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ali 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irski

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.