

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vipidia 6,25 mg potahované tablety  
Vipidia 12,5 mg potahované tablety  
Vipidia 25 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Vipidia 6,25 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje alogliptini benzoas, což odpovídá alogliptinum 6,25 mg.

### Vipidia 12,5 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje alogliptini benzoas, což odpovídá alogliptinum 12,5 mg

### Vipidia 25 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje alogliptini benzoas, což odpovídá alogliptinum 25 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

### Vipidia 6,25 mg potahované tablety

Světle růžové, oválné (přibližně 9,1 mm dlouhé a 5,1 mm široké), bikonvexní, potahované tablety s potiskem „TAK“ a „ALG-6.25“ provedeným šedým inkoustem na jedné straně.

### Vipidia 12,5 mg potahované tablety

Žluté, oválné (přibližně 9,1 mm dlouhé a 5,1 mm široké), bikonvexní, potahované tablety s potiskem „TAK“ a „ALG-12.5“ provedeným šedým inkoustem na jedné straně.

### Vipidia 25 mg potahované tablety

Světle červené, oválné (přibližně 9,1 mm dlouhé a 5,1 mm široké), bikonvexní, potahované tablety s potiskem „TAK“ a „ALG-25“ provedeným šedým inkoustem na jedné straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vipidia je indikován k léčbě dospělých pacientů ve věku od 18 let s diabetes mellitus 2. typu ke zlepšení kontroly glykemie v kombinaci s dalšími léčivými přípravky ke snížení hladiny glukózy včetně inzulínu, pokud tyto společně s dietou a fyzickou aktivitou neposkytují odpovídající kontrolu glykemie (viz body 4.4, 4.5 a 5.1 pro dostupné údaje o různých kombinacích).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Přípravek Vipidia je dostupný ve formě potahovaných tablet o síle 25 mg, 12,5 mg a 6,25 mg pro různé režimy dávkování.

### Dospělí (věk $\geq 18$ let)

Doporučená dávka alogliptinu je jedna tableta o síle 25 mg jednou denně jako přídatná léčba k metforminu, thiazolidindionům, derivátům sulfonylurey nebo inzulínu nebo k léčbě trojkombinací s metforminem a thiazolidindiony nebo inzulínem.

Pokud se alogliptin používá v kombinaci s metforminem a/nebo thiazolidindionem, dávka metforminu a/nebo thiazolidindionu musí zůstat zachována a přípravek Vipidia se podává souběžně.

Pokud se alogliptin používá v kombinaci s deriváty sulfonylurey nebo inzulínem, lze zvážit nižší dávku derivátu sulfonylurey nebo inzulínu ke snížení rizika hypoglykemie (viz bod 4.4).

Opatrně je třeba postupovat, je-li alogliptin užíván v kombinaci s metforminem a thiazolidindionem, neboť u této trojkombinované léčby bylo zaznamenáno zvýšené riziko hypoglykemie (viz bod 4.4). V případě hypoglykemie lze zvážit snížení dávky thiazolidindionu nebo metforminu.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti (věk $\geq 65$ let)*

Není potřeba žádná úprava dávky z důvodu věku. Pacientům v pokročilém věku by však kvůli možnému poklesu ledvinných funkcí v této věkové skupině měla být podávána konzervativní dávka alogliptinu.

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCl)  $> 50$  až  $\leq 80$  ml/min) není potřeba žádná úprava dávky alogliptinu (viz bod 5.2).

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl  $\geq 30$  až  $\leq 50$  ml/min) se podává polovina doporučené dávky alogliptinu (12,5 mg jednou denně; viz bod 5.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl  $< 30$  ml/min) nebo terminálním renálním selháním vyžadujícím dialýzu se podává čtvrtina doporučené dávky alogliptinu (6,25 mg jednou denně). Alogliptin lze podávat bez ohledu na načasování dialýzy. Zkušenosti s léčbou pacientů vyžadujících dialýzu jsou omezené. Účinky alogliptinu nebyly hodnoceny u pacientů na peritoneální dialýze (viz bod 4.4 a 5.2).

Před zahájením léčby je doporučeno provést odpovídající vyšetření renálních funkcí a tato vyšetření pak provádět pravidelně (viz bod 4.4).

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (skóre podle Childa a Pugh 5 až 9) není potřeba žádná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre podle Childa a Pugh  $> 9$ ) nebyly účinky alogliptinu studovány a jeho použití u takových pacientů proto není doporučeno (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Vipidia u dětí a dospívajících ve věku  $< 18$  let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Vipidia se užívá jednou denně s jídlem nebo bez jídla. Tableta se polyká celá a zapije se vodou.

V případě opomenutí dávky by si měl pacient tuto dávku vzít hned, jak si vzpomene. Dvojitá dávka se nemá užít v jednom dni.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo závažná hypersenzitivní reakce v anamnéze, včetně anafylaktické reakce, anafylaktického šoku nebo angioedému, na některý z inhibitorů dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4) (viz bod 4.4 a 4.8).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Všeobecné

Přípravek Vipidia není určen k léčbě pacientů s diabetes mellitus 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Přípravek Vipidia není náhradou za inzulín u pacientů, jejichž stav vyžaduje podávání inzulínu.

#### Použití s jinými antihyperglykemickými léčivými přípravky a hypoglykemie

Vzhledem ke zvýšenému riziku hypoglykemie v kombinaci s derivátem sulfonylurey, inzulínem nebo kombinovanou léčbou s thiazolidindionem a metforminem lze uvažovat o nižší dávce těchto léčivých přípravků ke snížení rizika hypoglykemie, pokud jsou podávány v kombinaci s alogliptinem (viz bod 4.2).

#### Nestudované kombinace

Alogliptin nebyl studován v kombinaci s inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT-2) nebo analogy peptidu-1 podobného glukagonu (GLP-1) ani formálně jako trojkombinace s metforminem a derivátem sulfonylurey.

#### Porucha funkce ledvin

Protože u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním ledvinovým selháním vyžadujícím dialýzu je potřeba úprava dávky, je doporučeno provést před zahájením léčby alogliptinem odpovídající vyšetření renálních funkcí a tato vyšetření pak pravidelně opakovat (viz bod 4.2).

Zkušenosti s léčbou pacientů vyžadujících dialýzu jsou omezené. Účinky alogliptinu nebyly hodnoceny u pacientů na peritoneální dialýze (viz bod 4.2 a 5.2).

#### Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre podle Childa a Pugh > 9) nebyly účinky alogliptinu studovány, a proto se jeho použití u těchto pacientů nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

#### Srdeční selhání

Zkušenosti s podáváním alogliptinu v klinických studiích pacientům s městnavým srdečním selháním funkční třídy III a IV podle New York Heart Association (NYHA) jsou omezené a u těchto pacientů je nutné postupovat s opatrností.

#### Hypersenzitivní reakce

Byly pozorovány hypersenzitivní reakce na inhibitory DPP-4, včetně anafylaktických reakcí, angioedému a exfoliativních poruch kůže včetně Stevens-Johnsonova syndromu a erythema multiforme, a byly spontánně hlášeny pro alogliptin po uvedení přípravku na trh. V klinických studiích s alogliptinem byly popsány anafylaktické reakce s nízkou četností výskytu.

## Akutní pankreatitida

Použití inhibitorů DPP-4 je spojeno s rizikem rozvinutí akutní pankreatitidy. V souhrnné analýze údajů z 13 studií je celkový podíl hlášení pankreatitidy u pacientů léčených 25 mg alogliptinu, 12,5 mg alogliptinu, aktivní kontrolou nebo placebem 2, 1, 1 a 0 příhod v uvedeném pořadí na 1000 pacientoroků. V kardiiovaskulární studii dopadů byl výskyt pankreatitidy při léčbě alogliptinem 3 příhody a u placebo 2 příhody na 1000 pacientoroků. Po uvedení přípravku na trh byly spontánně hlášeny nežádoucí účinky s výskytem akutní pankreatitidy. Pacienti mají být informováni o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy: přetrvávající, silná abdominální bolest, která může vyzařovat do zad. V případě podezření na pankreatitidu má být podávání přípravku Vipidia přerušeno; pokud je potvrzena akutní pankreatitida, podávání přípravku Vipidia nemá být obnoveno. Opatrně je třeba postupovat u pacientů, kteří v minulosti prodělali pankreatitidu.

## Účinky na játra

Po uvedení léčivého přípravku na trh bylo nahlášeno několik případů poruchy funkce jater včetně jaterního selhání. Nebyla však zjištěna příčinná souvislost s užíváním léčivého přípravku. Přesto by pacienti měli být pečlivě sledováni kvůli možným abnormálním hodnotám jaterních testů. Pokud se u pacienta projeví příznaky naznačující poškození jater, proveďte ihned hodnoty jaterních funkcí. Při nálezů abnormálních hodnot, které není možné vysvětlit jiným způsobem, je třeba zvážit případné přerušování léčby alogliptinem.

## Bulózní pemfigoid

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů, kteří užívali inhibitory DPP-4 včetně alogliptinu, hlášeny případy bulózního pemfigoidu. Při podezření na bulózní pemfigoid je třeba alogliptin vysadit.

## Vipidia obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Vliv jiných léčivých přípravků na alogliptin

Alogliptin je primárně vylučován nezměněný v moči a metabolismus enzymatickým systémem cytochromu (CYP) P450 je zanedbatelný (viz bod 5.2). Interakce s inhibitory CYP se tedy nepředpokládají a nebyly pozorovány.

Výsledky klinických interakčních studií také ukázaly, že neexistují žádné klinicky relevantní vlivy gemfibrozilu (inhibitor CYP2C8/9), flukonazolu (inhibitor CYP2C9), ketokonazolu (inhibitor CYP3A4), cyklosporinu (inhibitor p-glykoproteinu), voglibózy (inhibitor alfa-glukosidázy), digoxinu, metforminu, cimetidinu, pioglitazonu nebo atorvastatinu na farmakokinetiku alogliptinu.

### Vliv alogliptinu na jiné léčivé přípravky

Studie *in vitro* naznačují, že alogliptin v hladinách dosahovaných s doporučenou dávkou 25 mg alogliptinu nepotlačuje ani neindukuje izoformy CYP 450 (viz bod 5.2). Interakce se substráty izoformy CYP 450 se tedy nepředpokládají a nebyly prokázány. V rámci studií *in vitro* bylo zjištěno, že alogliptin není ani substrát, ani inhibitor klíčových transportérů spojených s dispozicí léčivé látky v ledvinách: organický aniontový transportér-1, organický aniontový transportér-3 nebo organický kationtový transportér-2 (OCT2). Kromě toho klinické údaje nenaznačují interakci s inhibitory nebo substráty p-glykoproteinu.

V klinických studiích nebyl zjištěn relevantní vliv alogliptinu na farmakokinetiku kofeinu, (R)-warfarinu, pioglitazonu, glyburidu, tolbutamidu, (S)-warfarinu, dextromethorfanu, atorvastatinu,

midazolamu, perorální antikoncepce (norethindron a ethinylestradiol), digoxinu, fexofenadinu, metforminu nebo cimetidinu a poskytuje tedy důkaz *in vivo* o nízkém sklonu ke vzniku interakcí se substráty CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glykoproteinu a OCT2.

U zdravých subjektů neměl alogliptin žádný vliv na protrombinový čas nebo mezinárodní normalizovaný poměr (INR) při souběžném podávání s warfarinem.

#### Kombinace s jinými antidiabetickými léčivými přípravky

Výsledky studií prováděných s metforminem, pioglitazonem (thiazolidindion), voglibózou (inhibitor alfa-glukosidázy) a glyburidem (derivát sulfonylurey) neprokázaly žádné klinicky relevantní farmakokinetické interakce.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Údaje o podávání alogliptinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky. (viz bod 5.3). Podávání alogliptinu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

#### Kojení

Není známo, zda se alogliptin vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech vylučování do mléka prokázaly (viz bod 5.3). Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby alogliptinem pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání alogliptinu.

#### Fertilita

Vliv alogliptinu na lidskou fertilitu nebyl studován. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Vipidia nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je však třeba upozornit na riziko hypoglykemie, zejména pokud je léčivý přípravek užíván v kombinaci s derivátem sulfonylurey, inzulínem nebo v kombinované léčbě zahrnující thiazolidindion a metformin.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Poskytnuté informace jsou založeny na údajích od celkem 9 405 pacientů s diabetes mellitus 2. typu, včetně 3 750 pacientů léčených 25 mg alogliptinu a 2 476 pacientů léčených 12,5 mg alogliptinu, kteří byli zahrnuti do jedné studie fáze 2 nebo 12 studií fáze 3 (dvojitě zaslepené, placebem nebo aktivně kontrolované klinické studie). Kromě toho proběhla kardiovaskulární studie u 5 380 pacientů s diabetes mellitus 2. typu po nedávném akutním koronárním syndromu, z nichž 2 701 bylo randomizováno k léčbě alogliptinem a 2 679 k léčbě placebem. Tyto studie hodnotily účinky alogliptinu na kontrolu glykemie a jeho bezpečnost v monoterapii, v zahajovací kombinované léčbě s metforminem nebo thiazolidindionem a jako přídatná léčba ke stávající léčbě metforminem, derivátem sulfonylurey nebo thiazolidindionem (s nebo bez metforminu nebo derivátu sulfonylurey), nebo inzulínem (s nebo bez metforminu).

V souhrnné analýze údajů z 13 studií, byl celkový výskyt nežádoucích účinků, závažných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků majících za následek přerušeni léčby srovnatelný u pacientů léčených

25 mg alogliptinu, 12,5 mg alogliptinu, aktivní kontrolou nebo placebem. Nejčastějším nežádoucím účinkem u pacientů léčených 25 mg alogliptinu byla bolest hlavy.

Bezpečnost alogliptinu u starších pacientů (věk  $\geq 65$  let) a mladších pacientů (věk  $< 65$  let) byla podobná.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V následující tabulce (tabulka 1) jsou uvedeny nežádoucí účinky pozorované v souboru pivotních kontrolovaných klinických studií 3. fáze, v nichž byl alogliptin podáván jako monoterapie a jako přídatná kombinovaná léčba celkem 5 659 pacientům.

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky**

<b>Třída orgánových systémů</b> Nežádoucí účinek	<b>Četnost nežádoucích účinků</b>
<b>Infekce a infestace</b> infekce horních cest dýchacích nazofaryngitida	časté časté
<b>Poruchy imunitního systému</b> hypersenzitivita	není známo
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b> hypoglykemie	časté
<b>Poruchy nervového systému</b> bolest hlavy	časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b> bolest břicha gastroezofageální refluxní nemoc průjem akutní pankreatitida	časté časté časté není známo
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b> porucha funkce jater včetně jaterního selhání	není známo
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b> svědění vyrážka exfoliativní kožní poruchy, např. Stevens-Johnsonův syndrom erythema multiforme angioedém kopřivka bulózní pemfigoid	časté časté není známo není známo není známo není známo není známo
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b> intersticiální nefritida	není známo

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48

## 4.9 Předávkování

Nejvyšší dávky alogliptinu podávané v rámci klinických studií byly: jednorázová dávka 800 mg zdravým subjektům a dávka 400 mg podávaná jednou denně po dobu 14 dnů pacientům s diabetes mellitus 2. typu (ekvivalentní 32násobku, resp. 16násobku doporučené denní dávky 25 mg alogliptinu).

### Léčba předávkování

V případě předávkování je potřeba provést příslušná podpůrná opatření podle klinického stavu pacienta.

Provedením hemodialýzy se odstraní minimální množství alogliptinu (během 3hodinové hemodialýzy bylo odstraněno přibližně 7 % látky). Hemodialýza má tedy při předávkování malý klinický přínos. Zda alogliptin odstraní peritoneální dialýza, není známo.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu; inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4).

ATC kód: A10BH04.

### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Alogliptin je silný a vysoce selektivní inhibitor DPP-4. Má více než 10000krát vyšší selektivitu k DPP-4 než k jiným příbuzným enzymům, včetně DPP-8 a DPP-9. DPP-4 je hlavní enzym, který se podílí na rychlé degradaci inkretinových hormonů – peptidu-1 podobného glukagonu (GLP-1) a glukózo-dependentního inzulinotropního polypeptidu (GIP). Tyto hormony se uvolňují ve střevech a jejich hladina se zvyšuje jako odpověď na příjem potravy. Oba zvyšují biosyntézu inzulínu a jeho vylučování v beta buňkách slinivky břišní, hormon GLP-1 navíc ještě inhibuje vylučování glukagonu a tvorbu glukózy v játrech. Prostřednictvím glukózo-dependentního mechanismu tak alogliptin zlepšuje kontrolu glykemie. Zároveň podporuje uvolňování inzulínu a potlačuje hladinu glukagonu, je-li hladina glukózy zvýšená.

### Klinická účinnost

Alogliptin byl studován v monoterapii, v zahajovací kombinované léčbě s metforminem nebo thiazolidindionem a jako přídatná léčba k metforminu, derivátu sulfonylurey nebo k thiazolidindionu (s nebo bez metforminu nebo derivátu sulfonylurey), nebo k inzulínu (s nebo bez metforminu).

Podávání 25 mg alogliptinu pacientům s diabetes mellitus 2. typu přineslo maximální inhibici DPP-4 do 1 až 2 hodin a překročilo 93 % jak po podání jednorázové dávky 25 mg, tak i po dávkování jednou denně po dobu 14 dnů. Po podávání dávky po dobu 14 dnů zůstala inhibice DPP-4 nad 81 % po dobu 24 hodin. Když byly koncentrace postprandiální glukózy za 4 hodiny zprůměrovány přes snídani, oběd a večeři, vedlo 14 dnů léčby 25 mg alogliptinu k průměrné redukci korigované placebem oproti výchozímu stavu -35,2 mg/dl.

Jak samotná dávka 25 mg alogliptinu, tak i kombinace s 30 mg pioglitazonu prokázaly výrazný pokles hladiny postprandiální glukózy a postprandiálního glukagonu, zatímco hladiny postprandiálního aktivního GLP-1 v týdnu 16 v porovnání s placebem výrazně vzrostly ( $p < 0,05$ ). Navíc 25 mg alogliptinu v monoterapii i v kombinaci s 30 mg pioglitazonu přineslo v porovnání s placebem statisticky významné ( $p < 0,001$ ) snížení celkové hladiny triglyceridů v týdnu 16 při měření formou postprandiální inkrementální změny  $AUC_{(0-8)}$  oproti výchozímu stavu.

K ověření bezpečnosti alogliptinu a jeho účinků na kompenzaci glykémie proběhla jedna studie fáze 2 a 13 studií fáze 3 (včetně uvedené kardiovaskulární studie) dvojitě zaslepených a kontrolovaných placebem nebo aktivním komparátorem. Zapojilo se do nich celkem 14 779 pacientů s diabetes mellitus 2. typu, z toho 6 448 pacientů užívalo 25 mg alogliptinu a 2 476 pacientů 12,5 mg alogliptinu. V těchto studiích bylo z pacientů léčených alogliptinem 2 257 ve věku  $\geq 65$  let a 386 ve věku  $\geq 75$  let. Do studie bylo zapojeno 5 744 u pacientů s lehkou, 1 290 u pacientů se středně těžkou a 82 pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. s terminálním selháním ledvin) léčených alogliptinem.

Celkově léčba doporučenou denní dávkou 25 mg alogliptinu zlepšila kontrolu glykémie při podávání v monoterapii i v rámci úvodní nebo přídatné kombinované léčby. Tato skutečnost byla zjištěna klinicky relevantním a statisticky významným snížením hodnot glykovaného hemoglobinu (HbA1c) a glukózy v plazmě nalačno v porovnání výchozího stavu a cílového parametru studie. Snížení hodnoty HbA1c bylo podobné napříč různými podskupinami, včetně poruchy funkce ledvin, věku, pohlaví a indexu tělesné hmotnosti. Naopak rozdíly mezi rasami (např. bílá a jiná než bílá rasa) byly pouze malé. Klinicky významné snížení hodnoty HbA1c v porovnání s kontrolním vzorkem bylo pozorováno také při podávání 25 mg alogliptinu bez ohledu na původní léčbu. Vyšší hodnota HbA1c ve výchozím stavu byla spojena s výraznějším snížením hodnoty HbA1c. Účinky alogliptinu na tělesnou hmotnost a hladinu lipidů byly obecně neutrální.

#### Alogliptin v monoterapii

Léčba 25 mg alogliptinu jednou denně vedla ke statisticky významnému zlepšení oproti výchozímu stavu hodnoty HbA1c a glukózy v plazmě nalačno v porovnání s kontrolou placebem v týdnu 26 (tabulka 2).

#### Alogliptin jako přídatná léčba k metforminu

Přidání 25 mg alogliptinu jednou denně k léčbě metformin-hydrochloridem (průměrná dávka = 1 847 mg) vedlo ke statisticky významnému zlepšení oproti výchozímu stavu hodnoty HbA1c a glukózy v plazmě nalačno v týdnu 26 v porovnání s přidáním placebo (tabulka 2). V porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (18,3 %), dosáhlo významně více pacientů léčených 25 mg alogliptinu (44,4 %) cílové hodnoty  $HbA1c \leq 7,0\%$  v týdnu 26 ( $p < 0,001$ ).

Přidání 25 mg alogliptinu jednou denně k léčbě metformin-hydrochloridem (průměrná dávka = 1 835 mg) vedlo ke zlepšení hodnoty HbA1c v 52. a 104. týdnu oproti výchozímu stavu. Pokles hladiny HbA1c v 52. týdnu způsobený kombinací alogliptin (25 mg)/metformin (-0,76 %, tab. 3) byl podobný účinku kombinace glipizid (průměrná dávka = 5,2 mg)/metformin-hydrochlorid (průměrná dávka = 1 824 mg, -0,73 %). Pokles hladiny HbA1c v 104. týdnu způsobený kombinací alogliptin (25 mg)/metformin (-0,72 %, tab. 3) byl vyšší než účinek kombinace glipizid/metformin (-0,59 %). Průměrná změna (od vstupu do studie) v hladině plazmatické glukózy nalačno v 52. týdnu byla u kombinace alogliptin (25 mg)/metformin významně větší než u kombinace glipizid/metformin ( $p < 0,001$ ). V 104. týdnu činila průměrná změna (od vstupu do studie) v hladině plazmatické glukózy nalačno -3,2 mg/dl u kombinace alogliptin (25 mg)/metformin a 5,4 mg/dl pro glipizid/metformin. Z pacientů léčených 25 mg alogliptinu a metforminem (48,5 %) dosáhlo cílové hodnoty  $HbA1c \leq 7,0\%$  více než z pacientů užívajících glipizid a metformin (42,8 %) ( $p = 0,004$ ).

#### Alogliptin jako přídatná léčba k derivátu sulfonylurey

Přidání 25 mg alogliptinu jednou denně k léčbě glyburidem (průměrná dávka = 12,2 mg) vedlo ke statisticky významnému zlepšení oproti výchozímu stavu hodnoty HbA1c v týdnu 26 v porovnání s přidáním placebo (tabulka 2). Průměrná změna glukózy v plazmě nalačno v týdnu 26 u 25 mg alogliptinu oproti výchozímu stavu prokázala snížení o 8,4 mg/dl v porovnání se zvýšením 2,2 mg/dl při podávání placebo. V porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (18,2 %), dosáhlo významně



více pacientů léčených 25 mg alogliptinu (34,8 %) v týdnu 26 cílové hodnoty HbA1c  $\leq$  7,0 % ( $p = 0,002$ ).

#### Alogliptin jako přídatná léčba k thiazolidindionu

Přidání 25 mg alogliptinu jednou denně k léčbě pioglitazonem (průměrná dávka = 35,0 mg s nebo bez metforminu nebo derivátu sulfonylurey) vedlo ke statisticky významnému zlepšení oproti výchozímu stavu hodnoty HbA1c a glukózy v plazmě nalačno v týdnu 26 v porovnání s přidáním placebo (tabulka 2). Klinicky významné snížení hodnoty HbA1c v porovnání s placebem bylo pozorováno také při podávání 25 mg alogliptinu bez ohledu na to, zda pacienti dostávali souběžnou terapii metforminem nebo derivátem sulfonylurey. V porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (34,0 %), dosáhlo významně více pacientů léčených 25 mg alogliptinu (49,2 %) v týdnu 26 cílové hodnoty HbA1c  $\leq$  7,0 % ( $p = 0,004$ ).

#### Alogliptin jako přídatná léčba k thiazolidindionu s metforminem

Přidání 25 mg alogliptinu jednou denně k léčbě 30 mg pioglitazonu a metformin-hydrochloridu (průměrná dávka = 1 867,9 mg) vedlo ke zlepšením oproti výchozímu stavu hodnoty HbA1c v týdnu 52, které bylo jak non-inferiorní tak i statisticky superiorní než zlepšení dosažená léčbou 45 mg pioglitazonu a metformin-hydrochloridu (průměrná dávka = 1 847,6 mg, tabulka 3). Významná snížení hodnoty HbA1c pozorovaná při podávání 25 mg alogliptinu plus 30 mg pioglitazonu a metforminu byla stálá po celé období 52 týdnů léčby v porovnání s podáváním 45 mg pioglitazonu a metforminu ( $p < 0,001$  ve všech sledovaných časových obdobích). Navíc průměrná změna hladiny glukózy v plazmě nalačno v týdnu 52 u 25 mg alogliptinu plus 30 mg pioglitazonu a metforminu oproti výchozímu stavu byla významně vyšší než změna u 45 mg pioglitazonu a metforminu ( $p < 0,001$ ). Významně více pacientů, kteří dostávali 25 mg alogliptinu plus 30 mg pioglitazonu a metforminu (33,2 %), dosáhlo v týdnu 52 cílové hodnoty HbA1c  $\leq$  7,0 % v porovnání s pacienty, kteří dostávali 45 mg pioglitazonu a metforminu (21,3 %) ( $p < 0,001$ ).

#### Alogliptin jako přídatná léčba k inzulínu (s nebo bez metforminu)

Přidání 25 mg alogliptinu jednou denně k léčbě inzulínem (průměrná dávka = 56,5 IU s nebo bez metforminu) vedlo ke statisticky významnému zlepšení oproti výchozímu stavu hodnoty HbA1c a glukózy v plazmě nalačno v týdnu 26 v porovnání s přidáním placebo (tabulka 2). Klinicky významné snížení hodnoty HbA1c v porovnání s placebem bylo pozorováno také při podávání 25 mg alogliptinu bez ohledu na to, zda pacienti dostávali souběžnou terapii metforminem. Více pacientů, kteří dostávali 25 mg alogliptinu (7,8 %), dosáhlo v týdnu 26 cílové hodnoty HbA1c  $\leq$  7,0 % v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (0,8 %).

<b>Tabulka 2: Změna HbA1c (%) oproti výchozímu stavu při podávání 25 mg alogliptinu v týdnu 26 v placebem kontrolované studii (FAS, LOCF)</b>			
<b>Studie</b>	<b>Průměrná výchozí hodnota HbA1c (%) (SD)</b>	<b>Změna oproti výchozí hodnotě HbA1c (%)<sup>†</sup> (SE)</b>	<b>Změna oproti výchozí hodnotě HbA1c (%)<sup>†</sup> korigovaná placebem, (2stranný 95% CI)</b>
<i>Monoterapie, placebem kontrolovaná studie</i>			
25 mg alogliptinu jednou denně (n = 128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80; -0,35)
<i>Přídavná kombinovaná léčba, placebem kontrolované studie</i>			
25 mg alogliptinu jednou denně s metforminem (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67; -0,30)
25 mg alogliptinu jednou denně s derivátem sulfonylurey (n = 197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73; -0,33)
25 mg alogliptinu jednou denně s thiazolidindionem ± metformin nebo derivát sulfonylurey (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
25 mg alogliptinu jednou denně s inzulínem ± metformin (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)
FAS = plný analytický soubor LOCF = extrapolace posledních získaných údajů <sup>†</sup> Průměr metodou nejmenších čtverců upravený podle předchozího stavu léčby hyperglykemie a výchozích hodnot * Hodnota $p < 0,001$ v porovnání s placebem nebo placebem a kombinovanou léčbou			

<b>Tabulka 3: Změna HbA1c (%) oproti výchozímu stavu při podávání 25 mg alogliptinu v aktivně kontrolované studii (PPS, LOCF)</b>			
<b>Studie</b>	<b>Průměrná výchozí hodnota HbA1c (%) (SD)</b>	<b>Průměrná změna oproti výchozí hodnotě HbA1c (%)<sup>†</sup> (SE)</b>	<b>Změna oproti výchozí hodnotě HbA1c (%)<sup>†</sup> korigovaná léčbou (1stranný CI)</b>
<i>Studie s přídatnou kombinovanou léčbou</i>			
25 mg alogliptinu jednou denně s metforminem versus derivát sulfonylurey a metformin			
Změna v týdnu 52 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-nekonečno; 0,059)
Změna v týdnu 104 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-nekonečno; -0,006)
25 mg alogliptinu jednou denně s thiazolidindionem a metforminem versus titrovaný thiazolidindion a metformin			
Změna v týdnu 26 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-nekonečno; -0,35)
Změna v týdnu 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-nekonečno; -0,28)
PPS = soubor podle protokolu LOCF = extrapolace posledních získaných údajů * Statisticky doložena minimálně stejná a vyšší účinnost <sup>†</sup> Průměr metodou nejmenších čtverců upravený podle předchozího stavu léčby hyperglykemie a výchozích hodnot			

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Účinnost a bezpečnost doporučených dávek alogliptinu byla zkoumána zvlášť v podskupině pacientů s diabetes mellitus 2. typu a těžkou poruchou funkce ledvin/terminálním stadiem onemocnění ledvin v jednom klinickém hodnocení kontrolovaném placebem (59 pacientů užívajících alogliptin a 56 pacientů užívajících placebo po 6 měsíců) a shledána v souladu s profilem získaným u pacientů s normální funkcí ledvin.

#### Starší pacienti (věk $\geq 65$ let)

Účinnost alogliptinu u pacientů s diabetes mellitus 2. typu ve věku  $\geq 65$  let napříč souhrnnou analýzou pěti studií kontrolovaných placebem v trvání 26 týdnů byla v souladu s účinností u pacientů ve věku  $< 65$  let.

Navíc léčba 25 mg alogliptinu jednou denně vedla ke zlepšení oproti výchozímu stavu u hodnoty HbA1c v týdnu 52, která byla podobná jako hladina dosažená podáváním glipizidu (průměrná dávka = 5,4 mg). Důležité je, že i když alogliptin a glipizid vykazují obdobné změny v hodnotě HbA1c a glukózy v plazmě nalačno oproti výchozímu stavu, u pacientů, kteří dostávali 25 mg alogliptinu (5,4 %) byly výrazně méně časté hypoglykemické epizody v porovnání s pacienty, kteří dostávali glipizid (26,0 %).

## Klinická bezpečnost

### Kardiovaskulární bezpečnost

V souhrnné analýze ze 13 studií byla celková incidence úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody u pacientů léčených 25 mg alogliptinu srovnatelná s aktivní kontrolou nebo placebem.

Kromě toho proběhla prospektivní randomizovaná studie kardiovaskulární bezpečnosti, do níž se zapojilo 5 380 pacientů s vysokým základním kardiovaskulárním rizikem. Hodnocen byl vliv alogliptinu ve srovnání s placebem (přidaných ke standardní péči) na výskyt velkých kardiovaskulárních příhod (MACE), které zahrnovaly dobu do prvního výskytu jakékoli příhody složeného parametru tvořeného úmrtím z kardiovaskulárních příčin, nefatálním infarktem myokardu nebo nefatální cévní mozkovou příhodou u pacientů s nedávnou (v posledních 15–90 dnech) akutní koronární příhodou. Při vstupu do studie činil průměrný věk pacientů 61 let, délka trvání diabetu 9,2 let a průměrná hladina HbA1c 8,0 %.

Studie prokázala, že alogliptin nezvýšil riziko výskytu MACE oproti placebu (poměr rizik: 0,96; jednostranný 99% interval spolehlivosti: 0-1,16). Ve skupině s alogliptinem se MACE vyskytly u 11,3 % pacientů, ve skupině s placebem pak u 11,8 % pacientů.

<b>Tabulka 4. MACE hlášené v kardiovaskulární studii</b>		
	<b>Počet pacientů (%)</b>	
	<b>Alogliptin 25 mg</b>	<b>Placebo</b>
	n=2 701	n=2 679
<b>Primární složený cílový parametr (první výskyt úmrtí z KV příčin, nefatálního IM či cévní mozkové příhody)</b>	<b>305 (11,3)</b>	<b>316 (11,8)</b>
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin*	89 (3,3)	111 (4,1)
Nefatální infarkt myokardu	187 (6,9)	173 (6,5)
Nefatální cévní mozková příhoda	29 (1,1)	32 (1,2)
* Celkově (bez ohledu na příčinu) zemřelo 153 pacientů (5,7 %) ve skupině s alogliptinem a 173 pacientů (6,5 %) ve skupině s placebem.		

K příhodě v rámci sekundárního složeného cílového parametru MACE (první výskyt jakéhokoli z následujících parametrů: úmrtí z KV příčin, nefatální IM, nefatální cévní mozková příhoda a urgentní revaskularizace kvůli nestabilní angině pectoris) došlo u 703 pacientů. Ve skupině s alogliptinem došlo k této příhodě u 12,7 % (344) pacientů, ve skupině s placebem pak u 13,4 % (359) pacientů (poměr rizik = 0,95; jednostranný 99% interval spolehlivosti: 0-1,14).

### Hypoglykemie

V souhrnné analýze údajů z 12 studií byla celková četnost jakýchkoli epizod hypoglykemie u pacientů léčených 25 mg alogliptinu nižší, než u pacientů léčených 12,5 mg alogliptinu, aktivní kontrolou nebo placebem (3,6 %, 4,6 %, 12,9 % a 6,2 % v uvedeném pořadí). Většina těchto epizod měla mírnou až střední intenzitu. Celkový výskyt epizod těžké hypoglykemie byl u pacientů léčených 25 mg alogliptinu nebo 12,5 mg alogliptinu srovnatelný a byl nižší než výskyt u pacientů léčených aktivní kontrolou nebo placebem (0,1 %, 0,1 %, 0,4 % a 0,4 % v uvedeném pořadí). V prospektivní, randomizované, kontrolované kardiovaskulární studii byl výskyt hypoglykemie hlášený zkoušejícími u alogliptinu (6,7 %) podobný hodnotám u placeba (6,5 %); přípravky byly podávány jako přídatná léčba ke standardní péči.

V klinické studii s alogliptinem v monoterapii byl výskyt hypoglykemie obdobný jako v případě placebo a nižší než při podávání placebo v jiné studii v přídatné léčbě k derivátu sulfonylurey.

Vyšší četnost výskytu hypoglykemie byla pozorována v případě trojitě terapie s thiazolidindionem a metforminem a v kombinaci s inzulínem, než bylo pozorováno u jiných inhibitorů DPP-4.

Pacienti (věk  $\geq 65$  let) s diabetes mellitus 2. typu jsou považováni za náchylnější k hypoglykemickým epizodám než pacienti ve věku  $< 65$  let. V souhrnné analýze údajů z 12 studií byla celková četnost jakýchkoli epizod hypoglykemie u pacientů ve věku  $\geq 65$  let léčených 25 mg alogliptinu (3,8 %) podobná jako u pacientů ve věku  $< 65$  let (3,6 %).

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Vipidia u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě diabetes mellitus 2. typu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika alogliptinu se ukázala jako podobná u zdravých subjektů i u pacientů s diabetes mellitus 2. typu.

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost alogliptinu je přibližně 100 %.

Podávání s velmi tučným jídlem nevedlo k žádné změně v celkové a maximální expozici alogliptinu. Přípravek Vipidia lze tedy podávat s jídlem nebo bez jídla.

Po podání jednotlivých perorálních dávek do 800 mg zdravým subjektům byl alogliptin rychle absorbován, přičemž maximálních plazmatických koncentrací bylo dosaženo do 1 až 2 hodin (medián  $T_{max}$ ) po podání dávky.

U zdravých subjektů ani u pacientů s diabetes mellitus 2. typu nebyla pozorována žádná klinicky relevantní akumulace po podání několika dávek.

Celková i maximální expozice alogliptinu proporcionálně narůstala napříč jednotlivými dávkami od 6,25 mg do 100 mg alogliptinu (pokrývá terapeutický rozsah dávek). Mezisubjektový variační koeficient pro alogliptin AUC byl malý (17 %).

### Distribuce

Po jedné intravenózní dávce 12,5 mg alogliptinu zdravým subjektům byl distribuční objem během terminální fáze 417 l, což naznačuje, že léčivá látka je dobře distribuována do tkání.

Alogliptin je vázán z 20 – 30 % na plazmatické proteiny.

### Biotransformace

Alogliptin nepodléhá extenzivnímu metabolismu, 60 až 70 % dávky je vylučováno močí jako nezměněná léčivá látka.

Dva méně významné metabolity byly detekovány po podání perorální dávky [ $^{14}C$ ] alogliptinu, N-demetylovaný alogliptin, M-I ( $< 1$  % původní látky) a N-acetylovaný alogliptin, M-II ( $< 6$  % původní látky). M-I je aktivní metabolit a jde o vysoce selektivní DPP-4 inhibitor podobný alogliptinu. M-II nevykazuje žádnou inhibiční aktivitu vůči DPP-4 nebo jiným enzymům příbuzným DPP. Údaje *in vitro* naznačují, že k limitovanému metabolismu alogliptinu přispívá CYP2D6 a CYP3A4.

Studie *in vitro* naznačují, že alogliptin v koncentracích dosahovaných při podávání doporučené dávky 25 mg alogliptinu neindukuje CYP1A2, CYP2B6 a CYP2C9 a nezpůsobuje inhibici CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP3A4. Studie *in vitro* ukázaly, že alogliptin působil jako mírný induktor CYP3A4, ve studiích *in vivo* se ale indukce CYP3A4 alogliptinem neprokázala.

Ve studiích *in vitro* se neprokázalo, že by alogliptin působil jako inhibitor renálních transportérů OAT1, OAT3 a OCT2.

Alogliptin se vyskytuje převážně jako (R)-enantiomer (> 99 %) a prochází mírnou nebo nechirální konverzí *in vivo* na (S)-enantiomer. (S)-enantiomer není v terapeutických dávkách detekovatelný.

### Eliminace

Alogliptin byl eliminován s průměrným terminálním poločasem ( $T_{1/2}$ ) přibližně 21 hodin.

Po podání perorální dávky [ $^{14}\text{C}$ ] alogliptinu bylo 76 % celkové radioaktivity eliminováno v moči a 13 % bylo vyloučeno ve stolici.

Průměrná renální clearance alogliptinu (170 ml/min) byla vyšší než průměrná předpokládaná rychlost glomerulární filtrace (přibližně 120 ml/min), což naznačuje určité aktivní vylučování ledvinami.

### Časová závislost

Celková expozice ( $\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$ ) alogliptinu po podání jednotlivé dávky byla obdobná jako expozice během jednoho dávkového intervalu ( $\text{AUC}_{(0-24)}$ ) po 6 dnech dávkování jednou denně. To naznačuje, že neexistuje žádná časová závislost v kinetice alogliptinu po podání více dávek.

### Zvláštní populace

#### Porucha funkce ledvin

Jednotlivá dávka 50 mg alogliptinu byla podávána 4 skupinám pacientů s různými stupni poruchy funkce ledvin (CrCl s použitím rovnice Cockcrofta a Gaulta): lehká porucha ( $\text{CrCl} = > 50 \text{ až } \leq 80 \text{ ml/min}$ ), středně těžká porucha ( $\text{CrCl} = \geq 30 \text{ až } \leq 50 \text{ ml/min}$ ), těžká porucha ( $\text{CrCl} = < 30 \text{ ml/min}$ ) a terminální renální selhání vyžadující hemodialýzu.

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin byl u alogliptinu pozorován nárůst AUC přibližně 1,7x. Protože distribuce hodnot AUC alogliptinu u těchto pacientů měla stejný rozsah jako u kontrolních subjektů, není potřeba u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin žádná úprava dávky (viz bod 4.2).

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním renálním selháním vyžadujícím hemodialýzu bylo pozorováno zvýšení systémové expozice alogliptinu přibližně 2x a 4x v uvedeném pořadí. (Pacienti s terminálním renálním selháním absolvovali hemodialýzu ihned po podání dávky alogliptinu. Na základě průměrných koncentrací dialyzátu bylo během 3hodinové hemodialýzy odstraněno přibližně 7 % léčivé látky.) Z důvodu dodržení srovnatelných systémových expozic alogliptinu pozorovaných u pacientů s normální funkcí ledvin je nutné, aby pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo s terminálním renálním selháním vyžadujícím hemodialýzu byly podávány nižší dávky alogliptinu (viz bod 4.2).

#### Porucha funkce jater

Celková expozice alogliptinu byla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater přibližně o 10 % nižší a maximální hladina byla přibližně o 8 % nižší v porovnání se zdravými kontrolními subjekty. Závažnost těchto snížení nebyla považována za klinicky relevantní. Proto není u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater potřeba žádná úprava dávky (skóre podle Childa a Pugh 5 až 9). U pacientů s těžkou poruchou jater (skóre podle Childa a Pugh > 9; viz bod 4.2) nebyly účinky alogliptinu studovány.

### Věk, pohlaví, rasa, tělesná hmotnost

Věk (65 – 81 let), pohlaví, rasa (bílá, černá, asijská) a tělesná hmotnost neměly žádný klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku alogliptinu. Není potřeba žádná úprava dávky (viz bod 4.2).

### Pediatrická populace

Farmakokinetika alogliptinu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.2).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Dávka, při které ještě nebyl pozorován nepříznivý účinek (NOAEL) ve studiích toxicity v trvání až 26, resp. 39 týdnů s opakovanou dávkou na potkanech a psech, ukázala expoziční limity, které byly přibližně 147-, resp. 227násobkem expozice u člověka při doporučené dávce 25 mg alogliptinu.

Alogliptin nevykazoval genotoxicitu ve standardní sadě studií genotoxicity *in vitro* a *in vivo*.

Alogliptin nevykazoval karcinogenitu ve studiích karcinogenity trvajících 2 roky prováděných na potkanech a myších. V močovém měchýři potkaních samic byla při nejnižších podávaných dávkách (27násobně vyšší expozice než u člověka) pozorována minimální až lehká jednoduchá dočasná buněčná hyperplazie, avšak nebyla jasně stanovena dávka nevyvolávající žádný efekt (NOEL).

Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky alogliptinu na fertilitu, schopnost reprodukce nebo raný embryonální vývoj u potkanů až do systémové expozice dalece přesahující expozici u člověka při doporučené dávce. Ačkoli fertilita nebyla narušena, byl pozorován mírný statistický nárůst počtu abnormálních spermií u samic při expozici výrazně převyšující expozici u člověka při doporučené dávce.

U potkanů se vyskytl přenos alogliptinu přes placentu.

Alogliptin nebyl teratogenní u potkanů nebo králíků při systémové expozici při dávkách NOAEL výrazně přesahující expozici u člověka při doporučené dávce. Vyšší dávky alogliptinu nebyly teratogenní, ale vyvolaly mateřskou toxicitu a byly spojeny se zpožděnou a/nebo nedostatečnou osifikací kostí a sníženou tělesnou hmotností plodu.

Ve studii zaměřené na prenatální a postnatální vývoj u potkanů expozice dalece přesahující expozici u člověka při doporučené dávce nenarušily vývoj embrya, ani nenarušily růst a rozvoj potomstva. Vyšší dávky alogliptinu vedly ke snížení tělesné hmotnosti potomstva a způsobily několik vývojových vlivů považovaných za sekundární k nízké tělesné hmotnosti.

Studie prováděné na laktujících samicích potkanů naznačují, že se alogliptin vylučuje do mléka.

Nebyly pozorovány žádné vlivy spojené s alogliptinem u mláďat potkanů po opakovaném podávání dávky po dobu 4 a 8 týdnů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mannitol  
Mikrokrystalická celulóza

Hyprolóza  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva

Hypromelóza  
Oxid titaničitý (E171)  
Červený oxid železitý (E172)  
Žlutý oxid železitý (E172)  
Makrogol 8000

#### Potiskový inkoust

Šelak  
Černý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistry z polychlorotrifluoroethylenu (PCTFE)/polyvinylchloridu (PVC) s hliníkovou protlačovací krycí fólií. Velikosti balení po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 nebo 100 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/13/844/001-030

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**



Datum první registrace: 19. září 2013  
Datum posledního prodloužení registrace: 24. května 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. března 2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.