

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Vipidia 6,25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži alogliptinbenzoat koji odgovara 6,25 mg alogliptina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Svijetlo ružičaste, ovalne (približno 9,1 mm duge i 5,1 mm široke), bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „TAK“ i „ALG-6.25“ otisnutom sivom tintom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vipidia je indicirana za odrasle u dobi od 18 i više godina sa šećernom bolešću tipa 2 za poboljšanje kontrole glikemije u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje glukoze uključujući inzulin, kad oni zajedno s dijetom i tjelovježbom ne osiguravaju odgovarajuću kontrolu glikemije (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1 za dostupne podatke o različitim kombinacijama).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Za različite režime doziranja Vipidia je dostupna kao filmom obložene tablete u jačinama od 25 mg, 12,5 mg ili 6,25 mg.

Odrasli (≥ 18 godina starosti)

Preporučena doza alogliptina je jedna tableta od 25 mg jedanput na dan kao dodatak terapiji metforminom, tiazolidindionom, sulfonilurejom ili inzulinom, ili kao trojna terapija s metforminom i tiazolidindionom ili inzulinom.

Kad se alogliptin primjenjuje u kombinaciji s metforminom i/ili tiazolidindionom, dozu metformina i/ili tiazolidindiona treba održati jednakom, kada je Vipidia primijenjena istodobno.

Kad se alogliptin primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom, treba razmotriti nižu dozu sulfonilureje ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Nužan je oprez ako se alogliptin primjenjuje u kombinaciji s metforminom i tiazolidindionom jer je primijećen povećani rizik od hipoglikemije kod ove trojne terapije (vidjeti dio 4.4). U slučaju hipoglikemije može se razmotriti niža doza tiazolidindiona ili metformina.

Sigurnost i djelotvornost alogliptina nisu u potpunosti ustanovljene kada se primjenjuje kao trojna terapija s metforminom i sulfonilurejom.

Posebne populacije bolesnika

Stariji bolesnici (≥ 65 godina starosti)

Nije potrebna prilagodba doze s obzirom na dob. Međutim, u bolesnika starije dobi doziranje alogliptina treba biti konzervativno zbog moguće smanjene funkcije bubrega u toj populaciji.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina >50 do ≤ 80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze alogliptina (vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 do ≤ 50 ml/min) potrebno je primijeniti jednu polovicu preporučene doze alogliptina (12,5 mg jedanput na dan; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) ili završnim stadijem bolesti bubrega koji zahtijevaju dijalizu potrebno je primijeniti jednu četvrtinu preporučene doze alogliptina (6,25 mg jedanput na dan). Alogliptin se može primjenjivati bez obzira na vrijeme dijalize. Iskustvo u bolesnika kojima je potrebna dijaliza je ograničeno. Alogliptin nije ispitan u bolesnika na peritonejskoj dijalizi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Prije početka liječenja i povremeno nakon toga preporučuje se odgovarajuće procijeniti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks 5 do 9). Alogliptin nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks >9) te se stoga u takvih bolesnika njegova primjena ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Vipidia u djece i adolescenata < 18 godina starosti nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Lijek Vipidia treba uzeti jedanput na dan s hranom ili bez nje. Tablete treba progutati cijele s vodom.

Ako bolesnik propusti dozu, treba je uzeti čim se sjeti. U istom danu se ne smije uzeti dvostruka doza.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili s teškom reakcijom preosjetljivosti u anamnezi, uključujući anafilaktičku reakciju, anafilaktički šok i angioedem, na bilo koji inhibitor dipeptidil-peptidaze-4 (DPP-4) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Vipidia se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 ili za liječenje dijabetičke ketoacidoze. Vipidia nije zamjena za inzulin u bolesnika kojima je on potreban.

Primjena s drugim antihiperглиkemijskim lijekovima i hipoglikemija

Zbog povećanog rizika od hipoglikemije u kombinaciji sa sulfonilurejom, inzulinom ili kombiniranom terapijom s tiazolidindionom i metforminom, radi smanjenja rizika od hipoglikemije potrebno je razmotriti nižu dozu tih lijekova kad se primjenjuju u kombinaciji s alogliptinom (vidjeti dio 4.2).

Kombinacije koje nisu ispitane

Alogliptin nije ispitan u kombinaciji s inhibitorima natrij-glukoza kotransportera 2 (engl. SGLT-2) ili analogima glukagonu sličnog peptida 1 (engl. GLP-1), niti formalno kao trojna terapija s metforminom i sulfonilurejom.

Oštećenje bubrega

S obzirom na potrebu prilagodbe doze u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega, ili završnim stadijem bolesti bubrega koji zahtijeva dijalizu, prije početka i povremeno tijekom liječenja alogliptina potrebna je odgovarajuća procjena funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Iskustvo u bolesnika kojima je potrebna dijaliza je ograničeno. Alogliptin nije ispitan u bolesnika na peritonejskoj dijalizi (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje jetre

Alogliptin nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks >9) te se stoga u takvih bolesnika njegova primjena ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Zatajenje srca

Iskustvo s primjenom alogliptina u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca funkcionalnih klasa III i IV prema New York Heart Association (NYHA) klasifikaciji je ograničeno te je u tih bolesnika potreban oprez..

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti, uključujući i anafilaktičke reakcije, angioedem i ekfolijativna stanja kože uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i erythema multiforme opaženi su za DPP-4 inhibitore i spontano su prijavljeni za alogliptin nakon stavljanja lijeka u promet. U kliničkim ispitivanjima alogliptina, anafilaktičke reakcije su prijavljene s niskom incidencijom.

Akutni pankreatitis

Primjena DPP-4 inhibitora povezana je s rizikom razvoja akutnog pankreatitisa. U analizi objedinjenih podataka iz 13 ispitivanja, ukupne stope prijave pankreatitisa u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina, 12,5 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placebom bile su 2, 1, 1 odnosno 0 događaja na 1000 bolesnik godina. U ispitivanjima kardiovaskularnih ishoda stopa prijavljenih pankreatitisa u bolesnika liječenih alogliptinom ili placebom bila je 3 odnosno 2 događaja na 1000 bolesnik godina. Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je spontano prijavljenih nuspojava akutnog pankreatitisa. Bolesnike treba upozoriti na karakteristični simptom akutnog pankreatitisa: ustrajnu, jaku bol u abdomenu koja se može širiti prema leđima. Ako se sumnja na pankreatitis, liječenje lijekom Vipidia treba prekinuti; ako se potvrdi akutni pankreatitis, Vipidia se ne smije ponovno primjenjivati. Nužan je oprez u bolesnika s pankreatitisom u anamnezi.

Učinci na jetru

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi disfunkcije jetre uključujući zatajenje jetre. Uzročna povezanost nije ustanovljena. Bolesnika treba pomno pratiti zbog mogućih abnormalnosti jetre. U bolesnika sa simptomima koji ukazuju na oštećenje jetre treba odmah napraviti pretrage jetrene funkcije. Ako se pronađe abnormalnost i ne utvrdi se alternativna etiologija, treba razmotriti prekid liječenja alogliptinom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na alogliptin

Alogliptin se prvenstveno izlučuje nepromijenjen u mokraći, a metabolizam putem enzimskog sustava citokroma (CYP) P450 mu je zanemariv (vidjeti dio 5.2.). Interakcije sa CYP inhibitorima se stoga ne očekuju niti su dokazane.

Rezultati kliničkih ispitivanja interakcija pokazuju da nema klinički značajnih učinaka gemfibrozila (inhibitor CYP2C8/9), flukonazola (CYP2C9 inhibitor), ketokonazola (CYP3A4 inhibitor), ciklosporina (inhibitor p-glikoproteina), vogliboze (inhibitor alfa-glukozidaze), digoksina, metformina, cimetidina, pioglitazona ili atrovastatina na farmakokinetiku alogliptina.

Učinci alogliptina na druge lijekove

In vitro ispitivanja pokazuju da, u koncentracijama koje se postižu s preporučenom dozom od 25 mg, alogliptin ne inhibira niti inducira CYP 450 izoenzime (vidjeti dio 5.2). Interakcije sa supstratima CYP 450 izoenzima se stoga ne očekuju niti su dokazane. U *in vitro* ispitivanjima nađeno je da alogliptin nije supstrat niti inhibitor ključnih transporterova povezanih s dispozicijom lijeka u bubrezima: transporterova organskih aniona-1 (engl. *organic anion transporter-1*, OAT-1), prijenosnika organskih aniona-3 (engl. *organic anion transporter-3*, OAT-3) ili prijenosnika organskih kationa-2 (engl. *organic cation transporter-2*, OCT2). Nadalje, klinički podaci ne ukazuju na interakciju s inhibitorima ili supstratima p-glikoproteina.

U kliničkim ispitivanjima alogliptin nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku kofeina, (R)-varfarina, pioglitazona, gliburida, tolbutamida, (S)-varfarina, deksmetorfan, atorvastatina, midazolama, oralnog kontraceptiva (noretindron i etinil estradiol), digoksina, feksofenadina, metformina ili cimetidina, potvrđujući i *in vivo* niski potencijal uzrokovanja interakcije sa supstratima za CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glikoproteinom i OCT2.

U zdravih ispitanika, alogliptin nije imao učinak na protrombinsko vrijeme ili internacionalni normalizirani omjer (INR) kada se primjenjivao istodobno s varfarinom.

Kombinacije s drugim antidijabetičkim lijekovima

Rezultati iz ispitivanja s metforminom, pioglitazonom (tiazolidindion), voglibozom (inhibitor alfa-glukozidaze) i gliburidom (sulfonilureja) nisu pokazali klinički značajne farmakokinetičke interakcije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni alogliptina u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu alogliptina tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se alogliptin u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se alogliptin izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Rizik za dojeno dijete se ne može isključiti.

Potrebno je odlučiti o prekidu dojenja ili prekidu terapije alogliptinom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije alogliptinom za ženu.

Plodnost

Učinak alogliptina na plodnost u ljudi nije ispitan. U ispitivanjima na životinjama nisu opaženi štetni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vipidia ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike međutim treba upozoriti na rizik od hipoglikemije, naročito kad se kombinira sa sulfonilurejom, inzulinom ili kombiniranom terapijom s tiazolidindionom i metforminom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Informacije se temelje na ukupno 9405 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, uključujući 3750 bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina i 2476 bolesnika liječenih s 12,5 mg alogliptina, koji su sudjelovali u jednom ispitivanju faze 2 ili 12 dvostruko-slijepih, placebom ili aktivnom kontrolom kontroliranih kliničkih ispitivanja faze 3. Dodatno je provedeno ispitivanje kardiovaskularnih ishoda na 5380 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i nedavnim događajem akutnog koronarnog sindroma, od kojih je 2701 randomiziran na alogliptin i 2679 na placebo. U ispitivanjima su ocijenjeni učinci alogliptina na kontrolu glikemije te njegova sigurnost kao monoterapije, kao inicijalne kombinirane terapije s metforminom ili tiazolidindionom, te kao dodatne terapije uz metformin ili sulfonilureju ili tiazolidindion (s ili bez metformina ili sulfonilureje) ili inzulin (s ili bez metformina).

U analizi objedinjenih podataka iz 13 ispitivanja, ukupna incidencija nuspojava, ozbiljnih štetnih događaja i štetnih događaja koji su rezultirali prekidom terapije bila je usporediva u bolesnika koji su liječeni s 25 mg alogliptina, 12,5 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placebom. Najčešća nuspojava u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina bila je glavobolja.

Sigurnost alogliptina u starijih (≥ 65 godina starosti) bio je sličan kao i u ostalim dobnim skupinama (< 65 godina starosti).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene u skladu s klasifikacijom organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave opažene u objedinjenim ključnim kliničkim ispitivanjima faze 3 alogliptina kao monoterapije ili kao dodatne kombinirane terapije, koja su uključivala ukupno 5659 bolesnika, navedene su u nastavku (tablica 1).

Tablica 1: Nuspojave opažene u objedinjenim pivotalnim kontroliranim ispitivanjima faze 3.	
Organski sustav Nuspojava	Učestalost nuspojava
<i>Infekcije i infestacije</i> Infekcije gornjeg respiratornog trakta Nazofaringitis	Često Često
<i>Poremećaji živčanog sustava</i> Glavobolja	Često
<i>Poremećaji probavnog sustava</i> Bol u abdomenu Gastroezofagealni refluks	Često Često
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> Pruritus Osip	Često Često

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Tablica 2 prikazuje dodatne nuspojave koje su spontano prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablica 2: Spontano prijavljene nuspojave alogliptina nakon stavljanja lijeka u promet	
Organski sustav Nuspojava	Učestalost nuspojava
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i> Preosjetljivost	Nepoznato
<i>Poremećaji probavnog sustava</i> Akutni pankreatitis	Nepoznato
<i>Poremećaji jetre i žuči</i> Disfunkcija jetre uključujući zatajenje jetre	Nepoznato
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> Eksfolijativna stanja kože uključujući Sevens-Johnsonov sindrom Erythema multiforme Angioedem Urtikarija	Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja za promet lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. To omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi/rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave bilo koju sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Najviše doze alogliptina primijenjene u kliničkim ispitivanjima bile su jednokratne doze od 800 mg zdravim ispitanicima i doze od 400 mg jedanput na dan tijekom 14 dana u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (što je 32 puta, odnosno 16 puta više od preporučene dnevne doze od 25 mg alogliptina).

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja potrebno je poduzeti odgovarajuće potporne mjere koje odgovaraju kliničkom statusu bolesnika.

Hemodijalizom se mogu ukloniti minimalne količine alogliptina (tijekom 3-satne hemodijalize uklonjeno je oko 7% tvari). Stoga hemodijaliza kod predoziranja ima mali klinički učinak. Nije poznato može li se alogliptin ukloniti peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje šećerne bolesti; inhibitori dipeptidil-peptidaze-4 (DPP-4).

ATK oznaka: A10BH04.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Alogliptin je potentan i visoko selektivan inhibitor DPP-4, s $> 10\ 000$ puta većom selektivnošću za DPP-4 nego za druge srodne enzime, uključujući DPP-8 i DPP-9. DPP-4 je glavni enzim uključen u brzu degradaciju inkretinskih hormona, glukagonu sličnog peptida 1 (GLP-1) i GIP (inzulintropnog polipeptida ovisnog o glukozu), koji se izlučuju u crijevu i razine su im povišene kao odgovor na obrok. GLP-1 i GIP povećavaju biosintezu inzulina i lučenje iz beta-stanica gušterače, dok GLP-1 također inhibira lučenje glukagona i stvaranje glukoze u jetri. Alogliptin stoga poboljšava kontrolu glikemije putem mehanizma ovisnog o glukozu, pri čemu se pri visokim razinama glukoze pojačava lučenje inzulina i suprimiraju razine glukagona.

Klinička djelotvornost

Alogliptin je ispitan kao monoterapija, kao inicijalna kombinirana terapija s metforminom ili s tiazolidindionom, kao dodatak terapiji metforminu, ili sulfonilureji, ili tiazolidindionu (s ili bez metformina ili sulfonilureje), ili inzulinu (s ili bez metformina).

Primjenom 25 mg alogliptina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 postignut je maksimum inhibicije DPP-4 unutar 1 do 2 sata koji prelazi 93% i nakon primjene jednokratne doze od 25 mg i nakon 14 dana doziranja jedanput na dan. Inhibicija DPP-4 zadržala se iznad 81% tijekom 24 sata i nakon 14 dana doziranja. Ako se koncentracija glukoze 4 sata nakon obroka preračuna na prosječnu vrijednost doručka, ručka i večere, 14 dana liječenja s 25 mg alogliptina dovodi do srednje vrijednosti smanjenja razine glukoze koja nakon korekcije na temelju placeba iznosi -35,2 mg/dl u odnosu na početnu vrijednost.

U 16. tjednu primjene 25 mg alogliptina, samog i u kombinaciji s 30 mg pioglitazona, postižu se u odnosu na placebo značajna smanjenja postprandijalne glukoze i postprandijalnog glukagona uz značajno povećanje postprandijalnih razina aktivnog GLP-1 ($p < 0,05$). Dodatno, 25 mg alogliptina, samog ili u kombinaciji s 30 mg pioglitazona, dovelo je u 16. tjednu u odnosu na placebo do statistički značajnog ($p < 0,001$) sniženja ukupnih triglicerida izmjerenih kao postprandijalna inkrementalna promjena $AUC_{(0-8)}$ od početne vrijednosti.

Ukupno 14779 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, uključujući 6448 bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina i 2476 bolesnika liječenih s 12,5 mg alogliptina sudjelovalo je u jednom ispitivanju faze 2 ili 13 dvostruko slijepih ispitivanja faze 3 (uključujući ispitivanje kardiovaskularnih ishoda) kontroliranih placebo ili aktivnom kontrolom u kojima su procijenjeni djelovanje alogliptina na kontrolu glikemije i njegova sigurnost. U tim je ispitivanjima 2257 bolesnika liječenih alogliptinom bilo u dobi ≥ 65 godina starosti, a 386 bolesnika liječenih alogliptinom imalo je ≥ 75 godina starosti. U ispitivanjima je alogliptinom liječeno 5744 bolesnika s blagim oštećenjem bubrega, 1290 bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega i 82 bolesnika s teškim oštećenjem bubrega/završnim stadijem bolesti bubrega.

Sveukupno, liječenje preporučenom dnevnom dozom od 25 mg alogliptina u monoterapiji, inicijalnoj kombiniranoj terapiji ili kao dodatak postojećoj terapiji poboljšava kontrolu glikemije. To je utvrđeno klinički i statistički značajnim sniženjima glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) i glukoze natašte u usporedbi s kontrolnom skupinom od početne vrijednosti do ishoda ispitivanja. Smanjenja HbA1c bila su slična u različitim podskupinama uključujući oštećenje bubrega, dob, spol i indeks tjelesne mase, dok su razlike između rasa (npr. bijelci i ne-bijelci) bile male. U skupini liječenoj s 25 mg alogliptina klinički značajna smanjenja HbA1c opažena su bez obzira na osnovno liječenje. Viša početna vrijednost HbA1c bila je povezana s većim smanjenjem HbA1c. Općenito, učinci alogliptina na tjelesnu težinu i lipide bili su neutralni.

Alogliptin kao monoterapija

Liječenje s 25 mg alogliptina jedanput na dan dovelo je u usporedbi s kontrolnom skupinom do statistički značajnih poboljšanja vrijednosti HbA1c i glukoze u plazmi natašte u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (tablica 3).

Alogliptin kao dodatna terapija metforminu

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji metforminkloridom (srednja vrijednost doze = 1847 mg) dovelo je u usporedbi s placebom do statistički značajnih poboljšanja vrijednosti HbA1c i glukoze u plazmi natašte u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (tablica 3). U 26. tjednu je ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo značajno više bolesnika koji su primali alogliptin (44,4%) nego oni koji su primali placebo (18,3%) ($p < 0,001$).

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji metforminkloridom (srednja vrijednost doze = 1835 mg) dovelo je do poboljšanja od početne vrijednosti HbA1c u 52. i 104. tjednu. U 52. tjednu, smanjenje HbA1c s 25 mg alogliptina plus metformin (-0,76%, tablica 4) bilo je slično onome postignutom liječenjem s glipizidom (srednja vrijednost doze = 5,2 mg) plus terapija metforminkloridom (srednja vrijednost doze = 1824 mg, -0,73%). U 104. tjednu, smanjenje HbA1c s 25 mg alogliptina plus metformin (-0,72%, tablica 4) bilo je veće od onog postignutog liječenjem glipizidom plus metformin (-0,59%). Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze natašte u 52. tjednu bila je za 25 mg alogliptina i metformin značajno veća nego za glipizid i metformin ($p < 0,001$). Do 104. tjedna srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze u plazmi natašte bila je za 25 mg alogliptina i metformin -3,2 mg/dl u usporedbi s 5,4 mg/dl za glipizid s metforminom. Ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo je više bolesnika koji su primali 25 mg alogliptina s metforminom (48,5%) nego onih koji su primali glipizid s metforminom (42,8%) ($p = 0,004$).

Alogliptin kao dodatna terapija sulfonilureji

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji gliburidom (srednja vrijednost doze = 12,2 mg) dovelo je u usporedbi s placebom do statistički značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (tablica 3). Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze u plazmi natašte u 26. tjednu pokazala je smanjenje od 8,4 mg/dl za 25 mg alogliptina u usporedbi s povećanjem od 2,2 mg/dl za placebo. U 26. tjednu je ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo značajno više bolesnika koji su primali alogliptin (34,8%) nego oni koji su primali placebo (18,2%) ($p < 0,002$).

Alogliptin kao dodatna terapija tiazolidindionu

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji pioglitazonom (srednja vrijednost doze = 35,0 mg, s ili bez metformina ili sulfonilureje) dovelo je u usporedbi s placebom do statistički značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c i glukoze u plazmi natašte u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (tablica 2). Klinički značajno smanjenje HbA1c u usporedbi s placebom je za 25 mg alogliptina opaženo bez obzira na to jesu li bolesnici primali istodobno terapiju metforminom ili sulfonilurejom. U 26. tjednu je ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo značajno više bolesnika koji su primali alogliptin (49,2%) nego oni koji su primali placebo (34,0%) ($p < 0,004$).

Alogliptin kao dodatna terapija tiazolidindionu i metforminu

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji s 30 mg pioglitazona s metforminkloridom (srednja vrijednost doze = 1867,9 mg) dovelo je u 52. tjednu do poboljšanja vrijednosti HbA1c koje se pokazalo neinferiornim i statistički superiornim onome postignutom terapijom s 45 mg pioglitazona s metforminom (srednja vrijednost doze = 1847,6 mg, tablica 4). Značajno smanjenje HbA1c opaženo za 25 mg alogliptina s 30 mg pioglitazona i metforminom u usporedbi s 45 mg pioglitazona s metforminkloridom bio je dosljedno tijekom čitavog 52-tjednog razdoblja liječenja ($p < 0,001$ u svim vremenskim točkama). Dodatno, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze u plazmi natašte bila je u 52. tjednu značajno veća za 25 mg alogliptina s 30 mg pioglitazona i metforminom nego za 45 mg pioglitazona s metforminom ($p < 0,001$). U 52. tjednu je ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo značajno više bolesnika koji su primali 25 mg alogliptina s 30 mg pioglitazona i metforminom (33,2%) nego oni koji su primali 45 mg pioglitazona s metforminom (21,3%) ($p < 0,001$).

Alogliptin kao dodatna terapija inzulinu (s ili bez metformina)

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan liječenju inzulinom (srednja vrijednost doze = 56,5 i.j., s ili bez metformina) dovelo je u usporedbi s placebom do statistički značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c i glukoze u plazmi natašte u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (tablica 3). Klinički značajno smanjenje HbA1c u usporedbi s placebom je za 25 mg alogliptina opaženo bez obzira na to jesu li bolesnici usporedno uzimali terapiju metforminom. U 26. tjednu je ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo više bolesnika koji su primali 25 mg alogliptina (7,8%) nego oni koji su primali placebo (0,8%) ($p < 0,001$).

Tablica 3: Promjena HbA1c (%) od početne vrijednosti za alogliptin 25 mg u 26. tjednu u ispitivanju kontroliranom placebom (FAS, LOCF)			
Ispitivanje	Srednja početna vrijednost HbA1c (%) (SD)	Srednja promjena od početne vrijednosti HbA1c (%)[†] (SE)	Promjena od početne vrijednosti korigirana za placebo HbA1c (%)[†] (2-strani 95% CI)
<i>Ispitivanje monoterapije kontrolirano placebom</i>			
Alogliptin 25 mg jedanput na dan (n=128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80; -0,35)
<i>Ispitivanja dodatka kombiniranoj terapiji kontroliranoj placebom</i>			
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s metforminom (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67; -0,30)
Alogliptin 25 mg jedanput na dan sa sulfonilurejom (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73; -0,33)
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s tiazolidindionom ± metformin ili sulfonilureja (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s inzulinom ± metforminom (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)
FAS = analiza svih uključenih bolesnika (engl. <i>full analysis set</i>) LOCF = zadnje opažanje preneseno nadalje (engl. <i>last observation carried forward</i>) [†] Srednja vrijednost metodom najmanjih kvadrata prilagođena prema prvobitnom antihiperглиkemijskom terapijskom statusu i početnim vrijednostima * $p < 0,001$ u usporedbi s placebom ili placebo+kombinirano liječenje			

Tablica 4: Promjena HbA1c (%) od početne vrijednosti s alogliptinom 25 mg u ispitivanju kontroliranom aktivnom kontrolom (PPS, LOCF)			
Ispitivanje	Srednja početna vrijednost HbA1c (%) (SD)	Srednja promjena od početne vrijednosti HbA1c (%)[†] (SE)	Promjena od početne vrijednosti HbA1c korigirana za liječenje (%)[†] (1-strani CI)
<i>Ispitivanja dodatka drugim terapijama</i>			
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s metforminom naspram sulfonilureja+metformin			
Promjena u 52. tjednu (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-beskonačno; 0,059)
Promjena u 104. tjednu (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-beskonačno, -0,006)
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s tiazolidindionom±metformin naspram titrirani tiazolidindion±metformin			
Promjena u 26. tjednu (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-beskonačno; -0,35)
Promjena u 52. tjednu (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-beskonačno; -0,28)
PPS = bolesnici koji su završili ispitivanje po protokolu (engl. <i>per protocol set</i>) LOCF = zadnje opažanje preneseno nadalje (engl. <i>last observation carried forward</i>) * Dokazana statistička neinferiornost i superiornost [†] Srednja vrijednost metodom najmanjih kvadrata prilagođena prema prvobitnom antihiperглиkemijskom terapijskom statusu i početnim vrijednostima			

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Djelotvornost i sigurnost preporučenih doza alogliptina zasebno su ispitane u podskupini bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i teškim oštećenjem bubrega/završnim stadijem bolesti bubrega u placebom kontroliranom ispitivanju (59 bolesnika na alogliptinu i 56 bolesnika na placebo tijekom 6 mjeseci), te je nađeno da dosljedno odgovaraju profilu dobivenom u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina starosti)

Djelotvornost alogliptina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i ≥ 65 godina starosti je u analizi objedinjenih podataka iz pet 26-tjednih placebom kontroliranih ispitivanja bila jednaka kao i u bolesnika < 65 godina starosti.

Dodatno, liječenje s 25 mg alogliptina jedanput na dan dovelo je u 52. tjednu do poboljšanja vrijednosti HbA1c u odnosu na početnu vrijednost koje je bilo slično onom postignutom s glipizidom (srednja vrijednost doze = 5,4 mg). Značajno je da su, iako alogliptin i glipizid postižu sličnu promjenu HbA1c i glukoze u plazmi natašte, epizode hipoglikemije su bile značajno manje učestale u bolesnika koji su primali 25 mg alogliptina (5,4%) u usporedbi s onima koji su primali glipizid (26,0%).

Klinička sigurnost

Kardiovaskularna sigurnost

U analizi objedinjenih podataka iz 13 ispitivanja, ukupne incidencije kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i moždanog udara bez smrtnog ishoda bile su usporedive u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placebo.

Dodatno, prospektivno randomizirano ispitivanje sigurnosti s obzirom na kardiovaskularne ishode provedeno je na 5380 bolesnika s visokim podležećim kardiovaskularnim rizikom kako bi se ispitao učinak alogliptina u usporedbi s placebo (kao dodatak standardnoj terapiji) na velike kardiovaskularne štetne događaje (*engl. major adverse cardiovascular events*, MACE) uključujući i vrijeme do prve pojave bilo kojeg od događaja kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i moždanog udara bez smrtnog ishoda u bolesnika s nedavnim (15 do 90 dana) akutnim koronarnim događajem. Pri uključivanju u ispitivanje bolesnici su imali u prosjeku 61 godinu, prosječno trajanje dijabetesa 9,2 godina i prosječni HbA1c od 8,0%.

Ispitivanje je pokazalo da alogliptin nije povećao rizik za MACE u usporedbi s placebo [omjer hazarda: 0,96; 1-stran 99% Interval pouzdanosti: 0-1,16]. U skupini na alogliptinu, 11,3% bolesnika razvilo je MACE u usporedbi s 11,8% bolesnika u placebo skupini.

Tablica 5. MACE prijavljeni u ispitivanju kardiovaskularnih ishoda	Broj bolesnika (%)	
	alogliptin 25 mg	placebo
	N=2701	N=2679
Primarni kompozitni ishod [prvi događaj KV smrti, IM bez smrtnog ishoda i moždanog udara bez smrtnog ishoda]	305 (11,3)	316 (11,8)
Kardiovaskularna smrt*	89 (3,3)	111 (4,1)
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda	187 (6,9)	173 (6,5)
Moždani udar bez smrtnog ishoda	29 (1,1)	32 (1,2)
*Ukupno je umrlo (svi uzroci smrti) 153 ispitanika (5,7%) u skupini na alogliptinu i 173 ispitanika (6,5%) u skupini na placebo.		

U 703 bolesnika javio se događaj unutar sekundarnog MACE kompozitnog ishoda (prvi događaj kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda i hitnog postupka revaskularizacije zbog nestabilne angine). U skupini na alogliptinu, 12,7% (344 ispitanika) imalo je događaj unutar sekundarnog MACE kompozitnog ishoda, u usporedbi s 13,4% (359 ispitanika) u skupini na placebo [omjer hazarda = 0,95; 1-stran 99% Interval pouzdanosti: 0-1,14].

Hipoglikemija

U analizi objedinjenih podataka iz 12 ispitivanja, ukupna incidencija epizoda hipoglikemije bila je niža u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina nego u bolesnika liječenih s 12,5 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placebo (3,6%, 4,6%, 12,9% i 6,2%, istim redoslijedom). Većina tih epizoda bila je blagog do umjerenog intenziteta. Ukupna incidencija epizoda teške hipoglikemije bila je usporediva u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina ili 12,5 mg alogliptina, te niža od incidencije u bolesnika liječenih aktivnom kontrolom ili placebo (0,1%, 0,1%, 0,4% i 0,4%, istim redoslijedom). U prospektivnom randomiziranom kontroliranom ispitivanju kardiovaskularnih ishoda, događaji hipoglikemije koje su prijavili ispitivači bili su slični u bolesnika koji su primali placebo (6,5%) i bolesnika koji su primali alogliptin (6,7%) kao dodatak standardnoj terapiji.

U kliničkom ispitivanju alogliptina kao monoterapije, incidencija hipoglikemije bila je slična kao za placebo, odnosno niža nego za placebo u drugom ispitivanju alogliptina kao dodatka sulfonilureji.

Više stope hipoglikemije opažene su s trojnom terapijom s tiazolidindionom i metforminom, te u kombinaciji s inzulinom, kako je opaženo i s drugim DPP-4 inhibitorima.

Bolesnici (≥ 65 godina starosti) sa šećernom bolešću tipa 2 smatraju se podložnijima epizodama hipoglikemije nego bolesnici < 65 godina starosti. U analizi objedinjenih podataka iz 12 ispitivanja, ukupna incidencija svih epizoda hipoglikemije bila je u bolesnika s ≥ 65 godina starosti liječenih s 25 mg alogliptina (3,8%) slična kao i u onih < 65 godina starosti (3,6%).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Vipidia u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje šećerne bolesti tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika alogliptina bila je slična u zdravih ispitanika i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost alogliptina je približno 100%.

Primjenom uz obrok s visokim sadržajem masti nije bilo promjene u ukupnoj i vršnoj izloženosti alogliptinu. Vipidia se, stoga, može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Nakon primjene jednokratnih peroralnih doza do 800 mg u zdravih ispitanika, alogliptin se brzo apsorbirao i postizao vršne koncentracije u plazmi nakon 1 do 2 sata (medijan T_{max}) nakon doziranja.

Nakon višestrukog doziranja nije opažena klinički značajna akumulacija ni u zdravih ispitanika niti u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Ukupna i vršna izloženost alogliptinu se proporcionalno povećavala povišenjem jednokratnih doza od 6,25 mg do 100 mg alogliptina (što obuhvaća raspon terapijskih doza). Koeficijent varijacije za AUC alogliptina u pojedinačnih ispitanika bio je mali (17%).

Distribucija

Nakon primjene jednokratne intravenske doze od 12,5 mg alogliptina zdravim ispitanicima, volumen distribucije tijekom terminalne faze bio je 417 l što pokazuje da se lijek dobro distribuira u tkiva.

Vežanje alogliptina za proteine plazme je 20-30%.

Biotransformacija

Alogliptin ne prolazi ekstenzivni metabolizam te se 60-70% doze izluči kao nepromijenjen lijek u mokraći.

Nakon primjene peroralne doze [^{14}C] alogliptina pronađena su dva minorna metabolita, N-demetilirani alogliptin, M-I ($<1\%$ izvornog spoja) i N-acetilirani alogliptin, M-II ($<6\%$ izvornog spoja). M-I je aktivni metabolit i visoko je selektivni inhibitor DPP-4 slično alogliptinu; M-II ne pokazuje nikakvu inhibicijsku aktivnost na DPP-4 ili bilo koji drugi DPP enzim. *In vitro* podaci pokazuju da u ograničenom metabolizmu alogliptina sudjeluju CYP2D6 i CYP3A4.

In vitro ispitivanja pokazuju da u koncentracijama koje se postižu preporučenom dozom od 25 mg, alogliptin ne inducira CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C9 niti inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4. Ispitivanja *in vitro* su pokazala da je alogliptin blagi induktor CYP3A4, međutim ispitivanja *in vivo* nisu pokazala da alogliptin inducira CYP3A4.

U ispitivanjima *in vitro*, alogliptin nije inhibirao sljedeće bubrežne transportere: OAT1, OAT3 i OCT2.

In vivo alogliptin postoji predominantno kao (R)-enantiomer (>99%) i malo se ili nimalo ne konvertira u kiralni (S)-enantiomer. (S)-enantiomer nije pronađen u terapijskim dozama.

Eliminacija

Alogliptin se eliminira sa srednjim terminalnim poluvijekom ($T_{1/2}$) od približno 21 sat.

Nakon primjene peroralne doze [^{14}C] alogliptina, 76% ukupne radioaktivnosti eliminirano je mokraćom, a 13% stolicom.

Prosječni bubrežni klirens alogliptina (170 ml/min) bio je veći od prosječne procijenjene brzine glomerularne filtracije (približno 120 ml/min), što ukazuje na izvjesnu aktivnu bubrežnu ekskreciju.

Vremenska ovisnost

Ukupna izloženost ($\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$) alogliptinu nakon primjene prve jednokratne bila je slična izloženosti tijekom intervala od 6 dana primjene jedanput na dan ($\text{AUC}_{(0-24)}$). To ukazuje da kinetika alogliptina ne ovisi o vremenu ni nakon višestrukog doziranja.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Jednokratna doza od 50 mg alogliptina primijenjena je u 4 skupine bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrega (klirens kreatinina (CrCl) prema Cockcroft-Gault formuli): blago (CrCl = > 50 do ≤ 80 ml/min), umjereno (CrCl = ≥ 30 do ≤ 50 ml/min), teško (CrCl = < 30 ml/min) i završni stadij bolesti bubrega na hemodijalizi.

U bolesnika s blagim oštećenjem bubrega opaženo je povećanje AUC od približno 1,7 puta. Međutim, kako je distribucija AUC vrijednosti za alogliptin u tih bolesnika bila unutar istog raspona kao i u kontrolnih ispitanika, prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega nije potrebna (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega, ili završnim stadijem bolesti bubrega na hemodijalizi, opaženo je povećanje sistemske izloženosti alogliptinu od približno 2 i 4 puta. (Bolesnici sa završnim stadijem bolesti bubrega su podvrgnuti hemodijalizi odmah nakon doziranja alogliptina. Temeljem srednjih koncentracija dijalizata, tijekom 3-satne hemodijalize ukloni se približno 7% lijeka.) Stoga, kako bi se održale sistemske izloženosti alogliptinu slične onima opaženih u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega, te završnim stadijem bolesti bubrega na dijalizi, potrebno je primjenjivati niže doze alogliptina (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre

U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre je ukupna izloženost alogliptinu bila približno 10% niža, a vršna izloženost alogliptinu bila je približno 8% niža u usporedbi s kontrolnim zdravim ispitanicima. Smatra se da opseg takvog sniženja nije klinički značajan. Stoga u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks 5 do 9) nije potrebna prilagodba doze. Alogliptin nije ispitan u bolesnika sa teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks >9, vidjeti dio 4.2).

Dob, spol, rasa, tjelesna težina

Dob (65-81 godina starosti), spol, rasa (bijela, crna i Azijati) i tjelesna težina nisu imali nikakav klinički značajan učinak na farmakokinetiku alogliptina. Prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika alogliptina u djece i adolescenata < 18 godina starosti nije utvrđena. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksikologije.

Razina bez opaženih štetnih učinaka (eng. *no-observed-adverse-effect level – NOAEL*) u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u štakora i pasa u trajanju do 26 i 39 tjedana pokazala je granice izloženosti koje su približno 147, odnosno 227 puta veće od izloženost koja se kod ljudi postiže pri preporučenoj dozi od 25 mg alogliptina.

Alogliptin nije bio genotoksičan u standardnom setu *in vitro* i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti.

Alogliptin nije bio karcinogen u 2-godišnjim ispitivanjima karcinogenosti provedenim na štakorima i miševima. Minimalna do blaga jednostavna hiperplazija tranzicijskih stanica viđena je u mokraćnom mjeheru muških štakora, kod najmanje primijenjene doze (27 puta veće od izloženosti kod ljudi) bez jasno utvrđenog RBON.

Nisu opažene nuspojave na plodnost, reprodukciju ili rani embrionalni razvoj štakora sve do systemske izloženosti koja je daleko iznad izloženost kod ljudi pri preporučenoj dozi. Iako nije bilo utjecaja na plodnost, u mužjaka je pri izloženosti koja je daleko iznad izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dozi opaženo je blago, statističko povećanje broja abnormalnih spermija.

U štakora alogliptin prolazi posteljicu.

Alogliptin nije bio teratogen u štakora ili kunića pri systemskoj izloženosti na razinama NOAEL daleko iznad izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dozi. Više doze alogliptina nisu bile teratogene, ali su izazvale toksičnost u majke te su bile povezane s odgođenim i/ili nedovoljnim okoštavanjem kostiju i smanjenom fetalnom tjelesnom težinom.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, izloženosti daleko iznad izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dozi nisu naštetile razvoju embrija niti utjecale na rast i razvoj mladunčadi. Više doze alogliptina smanjile su tjelesnu težinu mladunčadi te dovele do razvojnih učinaka koji se smatraju posljedicom niske tjelesne težine.

Ispitivanja u štakora u laktaciji pokazuju da se alogliptin izlučuje u mlijeko.

U mladim štakora nakon uzastopne primjene tijekom 4 i 8 tjedana nisu opaženi učinci povezani s alogliptinom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol
celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Film-ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
makrogol 8000

Tinta za označavanje

šelak
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri od poliklorotrifluoroetilen (PCTFE)/polivinil klorida (PVC) sa protisnom aluminijskom folijom. Veličine pakiranja od 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 ili 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/844/001-009, 028

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. rujna 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Vipidia 12,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži alogliptinbenzoat koji odgovara 12,5 mg alogliptina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Žute, ovalne (približno 9,1 mm duge i 5,1 mm široke), bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „TAK“ i „ALG-12.5“ otisnutom sivom tintom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vipidia je indicirana za odrasle u dobi od 18 i više godina sa šećernom bolešću tipa 2 za poboljšanje kontrole glikemije u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje glukoze uključujući inzulin, kad oni zajedno s dijetom i tjelovježbom ne osiguravaju odgovarajuću kontrolu glikemije (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1 za dostupne podatke o različitim kombinacijama).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Za različite režime doziranja Vipidia je dostupna kao filmom obložene tablete u jačinama od 25 mg, 12,5 mg ili 6,25 mg.

Odrasli (≥ 18 godina starosti)

Preporučena doza alogliptina je jedna tableta od 25 mg jedanput na dan kao dodatak terapiji metforminom, tiazolidindionom, sulfonilurejom ili inzulinom, ili kao trojna terapija s metforminom i tiazolidindionom ili inzulinom.

Kad se alogliptin primjenjuje u kombinaciji s metforminom i/ili tiazolidindionom, dozu metformina i/ili tiazolidindiona treba održati jednakom, kada je Vipidia primijenjena istodobno.

Kad se alogliptin primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom, treba razmotriti nižu dozu sulfonilureje ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Nužan je oprez ako se alogliptin primjenjuje u kombinaciji s metforminom i tiazolidindionom jer je primijećen povećani rizik od hipoglikemije kod ove trojne terapije (vidjeti dio 4.4). U slučaju hipoglikemije može se razmotriti niža doza tiazolidindiona ili metformina.

Sigurnost i djelotvornost alogliptina nisu u potpunosti ustanovljene kada se primjenjuje kao trojna terapija s metforminom i sulfonilurejom.

Posebne populacije bolesnika

Stariji bolesnici (≥ 65 godina starosti)

Nije potrebna prilagodba doze s obzirom na dob. Međutim, u bolesnika starije dobi doziranje alogliptina treba biti konzervativno zbog moguće smanjene funkcije bubrega u toj populaciji.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina >50 do ≤ 80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze alogliptina (vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 do ≤ 50 ml/min) potrebno je primijeniti jednu polovicu preporučene doze alogliptina (12,5 mg jedanput na dan; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) ili završnim stadijem bolesti bubrega koji zahtijevaju dijalizu potrebno je primijeniti jednu četvrtinu preporučene doze alogliptina (6,25 mg jedanput na dan). Alogliptin se može primjenjivati bez obzira na vrijeme dijalize. Iskustvo u bolesnika kojima je potrebna dijaliza je ograničeno. Alogliptin nije ispitan u bolesnika na peritonejskoj dijalizi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Prije početka liječenja i povremeno nakon toga preporučuje se odgovarajuće procijeniti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks 5 do 9). Alogliptin nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks >9) te se stoga u takvih bolesnika njegova primjena ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Vipidia u djece i adolescenata < 18 godina starosti nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Lijek Vipidia treba uzeti jedanput na dan s hranom ili bez nje. Tablete treba progutati cijele s vodom.

Ako bolesnik propusti dozu, treba je uzeti čim se sjeti. U istom danu se ne smije uzeti dvostruka doza.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili s teškom reakcijom preosjetljivosti u anamnezi, uključujući anafilaktičku reakciju, anafilaktički šok i angioedem, na bilo koji inhibitor dipeptidil-peptidaze-4 (DPP-4) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Vipidia se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 ili za liječenje dijabetičke ketoacidoze. Vipidia nije zamjena za inzulin u bolesnika kojima je on potreban.

Primjena s drugim antihiperглиkemijskim lijekovima i hipoglikemija

Zbog povećanog rizika od hipoglikemije u kombinaciji sa sulfonilurejom, inzulinom ili kombiniranom terapijom s tiazolidindionom i metforminom, radi smanjenja rizika od hipoglikemije potrebno je razmotriti nižu dozu tih lijekova kad se primjenjuju u kombinaciji s alogliptinom (vidjeti dio 4.2).

Kombinacije koje nisu ispitane

Alogliptin nije ispitan u kombinaciji s inhibitorima natrij-glukoza kotransportera 2 (engl. SGLT-2) ili analogima glukagonu sličnog peptida 1 (engl. GLP-1), niti formalno kao trojna terapija s metforminom i sulfonilurejom.

Oštećenje bubrega

S obzirom na potrebu prilagodbe doze u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega, ili završnim stadijem bolesti bubrega koji zahtijeva dijalizu, prije početka i povremeno tijekom liječenja alogliptina potrebna je odgovarajuća procjena funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Iskustvo u bolesnika kojima je potrebna dijaliza je ograničeno. Alogliptin nije ispitan u bolesnika na peritonejskoj dijalizi (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje jetre

Alogliptin nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks >9) te se stoga u takvih bolesnika njegova primjena ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Zatajenje srca

Iskustvo s primjenom alogliptina u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca funkcionalnih klasa III i IV prema New York Heart Association (NYHA) klasifikaciji je ograničeno te je u tih bolesnika potreban oprez.

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti, uključujući i anafilaktičke reakcije, angioedem i ekfolijativna stanja kože uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i erythema multiforme opaženi su za DPP-4 inhibitore i spontano su prijavljeni za alogliptin nakon stavljanja lijeka u promet. U kliničkim ispitivanjima alogliptina, anafilaktičke reakcije su prijavljene s niskom incidencijom.

Akutni pankreatitis

Primjena DPP-4 inhibitora povezana je s rizikom razvoja akutnog pankreatitisa. U analizi objedinjenih podataka iz 13 ispitivanja, ukupne stope prijave pankreatitisa u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina, 12,5 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placeboom bile su 2, 1, 1 odnosno 0 događaja na 1000 bolesnik godina. U ispitivanjima kardiovaskularnih ishoda stopa prijavljenih pankreatitisa u bolesnika liječenih alogliptinom ili placeboom bila je 3 odnosno 2 događaja na 1000 bolesnik godina. Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je spontano prijavljenih nuspojava akutnog pankreatitisa. Bolesnike treba upozoriti na karakteristični simptom akutnog pankreatitisa: ustrajnu, jaku bol u abdomenu koja se može širiti prema leđima. Ako se sumnja na pankreatitis, liječenje lijekom Vipidia treba prekinuti; ako se potvrdi akutni pankreatitis, Vipidia se ne smije ponovno primjenjivati. Nužan je oprez u bolesnika s pankreatitisom u anamnezi.

Učinci na jetru

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi disfunkcije jetre uključujući zatajenje jetre. Uzročna povezanost nije ustanovljena. Bolesnika treba pomno pratiti zbog mogućih abnormalnosti jetre. U bolesnika sa simptomima koji ukazuju na oštećenje jetre treba odmah napraviti pretrage jetrene funkcije. Ako se pronađe abnormalnost i ne utvrdi se alternativna etiologija, treba razmotriti prekid liječenja alogliptinom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na alogliptin

Alogliptin se prvenstveno izlučuje nepromijenjen u mokraći, a metabolizam putem enzimskog sustava citokroma (CYP) P450 mu je zanemariv (vidjeti dio 5.2.). Interakcije sa CYP inhibitorima se stoga ne očekuju niti su dokazane.

Rezultati kliničkih ispitivanja interakcija pokazuju da nema klinički značajnih učinaka gemfibrozila (inhibitor CYP2C8/9), flukonazola (CYP2C9 inhibitor), ketokonazola (CYP3A4 inhibitor), ciklosporina (inhibitor p-glikoproteina), vogliboze (inhibitor alfa-glukozidaze), digoksina, metformina, cimetidina, pioglitazona ili atrovastatina na farmakokinetiku alogliptina.

Učinci alogliptina na druge lijekove

In vitro ispitivanja pokazuju da, u koncentracijama koje se postižu s preporučenom dozom od 25 mg, alogliptin ne inhibira niti inducira CYP 450 izoenzime (vidjeti dio 5.2). Interakcije sa supstratima CYP 450 izoenzima se stoga ne očekuju niti su dokazane. U *in vitro* ispitivanjima nađeno je da alogliptin nije supstrat niti inhibitor ključnih transportera povezanih s dispozicijom lijeka u bubrezima: transporter organičkih aniona-1 (engl. *organic anion transporter-1*, OAT-1), prijenosnika organičkih aniona-3 (engl. *organic anion transporter-3*, OAT-3) ili prijenosnika organičkih kationa-2 (engl. *organic cation transporter-2*, OCT2). Nadalje, klinički podaci ne ukazuju na interakciju s inhibitorima ili supstratima p-glikoproteina.

U kliničkim ispitivanjima alogliptin nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku kofeina, (R)-varfarina, pioglitazona, gliburida, tolbutamida, (S)-varfarina, dekstrometorfana, atorvastatina, midazolama, oralnog kontraceptiva (noretindron i etinil estradiol), digoksina, feksofenadina, metformina ili cimetidina, potvrđujući i *in vivo* niski potencijal uzrokovanja interakcije sa supstratima za CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glikoproteinom i OCT2.

U zdravih ispitanika, alogliptin nije imao učinak na protrombinsko vrijeme ili internacionalni normalizirani omjer (INR) kada se primjenjivao istodobno s varfarinom.

Kombinacije s drugim antidijabetičkim lijekovima

Rezultati iz ispitivanja s metforminom, pioglitazonom (tiazolidindion), voglibozom (inhibitor alfa-glukozidaze) i gliburidom (sulfonilureja) nisu pokazali klinički značajne farmakokinetičke interakcije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni alogliptina u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu alogliptina tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se alogliptin u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se alogliptin izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Rizik za dojeno dijete se ne može isključiti.

Potrebno je odlučiti o prekidu dojenja ili prekidu terapije alogliptinom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije alogliptinom za ženu.

Plodnost

Učinak alogliptina na plodnost u ljudi nije ispitan. U ispitivanjima na životinjama nisu opaženi štetni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vipidia ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike međutim treba upozoriti na rizik od hipoglikemije, naročito kad se kombinira sa sulfonilurejom, inzulinom ili kombiniranom terapijom s tiazolidindionom i metforminom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Informacije se temelje na ukupno 9405 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, uključujući 3750 bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina i 2476 bolesnika liječenih s 12,5 mg alogliptina, koji su sudjelovali u jednom ispitivanju faze 2 ili 12 dvostruko-slijepih, placebo ili aktivnom kontrolom kontroliranih kliničkih ispitivanja faze 3. Dodatno je provedeno ispitivanje kardiovaskularnih ishoda na 5380 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i nedavnim događajem akutnog koronarnog sindroma, od kojih je 2701 randomiziran na alogliptin i 2679 na placebo. U ispitivanjima su ocijenjeni učinci alogliptina na kontrolu glikemije te njegova sigurnost kao monoterapije, kao inicijalne kombinirane terapije s metforminom ili tiazolidindionom, te kao dodatne terapije uz metformin ili sulfonilureju ili tiazolidindion (s ili bez metformina ili sulfonilureje) ili inzulin (s ili bez metformina).

U analizi objedinjenih podataka iz 13 ispitivanja, ukupna incidencija nuspojava, ozbiljnih štetnih događaja i štetnih događaja koji su rezultirali prekidom terapije bila je usporediva u bolesnika koji su liječeni s 25 mg alogliptina, 12,5 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placebo.

Najčešća nuspojava u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina bila je glavobolja.

Sigurnost alogliptina u starijih (≥ 65 godina starosti) bio je sličan kao i u ostalim dobnim skupinama (< 65 godina starosti).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene u skladu s klasifikacijom organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave opažene u objedinjenim ključnim kliničkim ispitivanjima faze 3 alogliptina kao monoterapije ili kao dodatne kombinirane terapije, koja su uključivala ukupno 5,659 bolesnika, navedene su u nastavku (tablica 1).

Tablica 1: Nuspojave opažene u objedinjenim pivotalnim kontroliranim ispitivanjima faze 3.	
Organski sustav	Učestalost nuspojava
Nuspojava	
<i>Infekcije i infestacije</i>	
Infekcije gornjeg respiratornog trakta	Često
Nazofaringitis	Često
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
Glavobolja	Često
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
Bol u abdomenu	Često
Gastroezofagealni refluks	Često
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Pruritus	Često
Osip	Često

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Tablica 2 prikazuje dodatne nuspojave koje su spontano prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablica 2: Spontano prijavljene nuspojave alogliptina nakon stavljanja lijeka u promet	
Organski sustav	Učestalost nuspojava
Nuspojava	
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
Preosjetljivost	Nepoznato
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
Akutni pankreatitis	Nepoznato
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
Disfunkcija jetre uključujući zatajenje jetre	Nepoznato
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Eksfolijativna stanja kože uključujući	Nepoznato
Sevens-Johnsonov sindrom	Nepoznato
Erythema multiforme	Nepoznato
Angioedem	Nepoznato
Urtikarija	Nepoznato

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja za promet lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. To omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi/rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave bilo koju sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Najviše doze alogliptina primijenjene u kliničkim ispitivanjima bile su jednokratne doze od 800 mg zdravim ispitanicima i doze od 400 mg jedanput na dan tijekom 14 dana u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (što je 32 puta, odnosno 16 puta više od preporučene dnevne doze od 25 mg alogliptina).

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja potrebno je poduzeti odgovarajuće potporne mjere koje odgovaraju kliničkom statusu bolesnika.

Hemodijalizom se mogu ukloniti minimalne količine alogliptina (tijekom 3-satne hemodijalize uklonjeno je oko 7% tvari). Stoga hemodijaliza kod predoziranja ima mali klinički učinak. Nije poznato može li se alogliptin ukloniti peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje šećerne bolesti; inhibitori dipeptidil-peptidaze-4 (DPP-4).

ATK oznaka: A10BH04.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Alogliptin je potentan i visoko selektivan inhibitor DPP-4, s $> 10\ 000$ puta većom selektivnošću za DPP-4 nego za druge srodne enzime, uključujući DPP-8 i DPP-9. DPP-4 je glavni enzim uključen u brzu degradaciju inkretinskih hormona, glukagonu sličnog peptida 1 (GLP-1) i GIP (inzulintropnog polipeptida ovisnog o glukozu), koji se izlučuju u crijevu i razine su im povišene kao odgovor na obrok. GLP-1 i GIP povećavaju biosintezu inzulina i lučenje iz beta-stanica gušterače, dok GLP-1 također inhibira lučenje glukagona i stvaranje glukoze u jetri. Alogliptin stoga poboljšava kontrolu glikemije putem mehanizma ovisnog o glukozu, pri čemu se pri visokim razinama glukoze pojačava lučenje inzulina i suprimiraju razine glukagona.

Klinička djelotvornost

Alogliptin je ispitan kao monoterapija, kao inicijalna kombinirana terapija s metforminom ili s tiazolidindionom, kao dodatak terapiji metforminu, ili sulfonilureji, ili tiazolidindionu (s ili bez metformina ili sulfonilureje), ili inzulinu (s ili bez metformina).

Primjenom 25 mg alogliptina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 postignut je maksimum inhibicije DPP-4 unutar 1 do 2 sata koji prelazi 93% i nakon primjene jednokratne doze od 25 mg i nakon 14 dana doziranja jedanput na dan. Inhibicija DPP-4 zadržala se iznad 81% tijekom 24 sata i nakon 14 dana doziranja. Ako se koncentracija glukoze 4 sata nakon obroka preračuna na prosječnu vrijednost doručka, ručka i večere, 14 dana liječenja s 25 mg alogliptina dovodi do srednje vrijednosti smanjenja razine glukoze koja nakon korekcije na temelju placeba iznosi -35,2 mg/dl u odnosu na početnu vrijednost.

U 16. tjednu primjene 25 mg alogliptina, samog i u kombinaciji s 30 mg pioglitazona, postižu se u odnosu na placebo značajna smanjenja postprandijalne glukoze i postprandijalnog glukagona uz značajno povećanje postprandijalnih razina aktivnog GLP-1 ($p < 0,05$). Dodatno, 25 mg alogliptina, samog ili u kombinaciji s 30 mg pioglitazona, dovelo je u 16. tjednu u odnosu na placebo do statistički značajnog ($p < 0,001$) sniženja ukupnih triglicerida izmjerenih kao postprandijalna inkrementalna promjena $AUC_{(0-8)}$ od početne vrijednosti.

Ukupno 14.779 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, uključujući 6.448 bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina i 2476 bolesnika liječenih s 12,5 mg alogliptina sudjelovalo je u jednom ispitivanju faze 2 ili 13 dvostruko slijepih ispitivanja faze 3 (uključujući ispitivanje kardiovaskularnih ishoda) kontroliranih placebo ili aktivnom kontrolom u kojima su procijenjeni djelovanje alogliptina na kontrolu glikemije i njegova sigurnost. U tim je ispitivanjima 2257 bolesnika liječenih alogliptinom bilo u dobi ≥ 65 godina starosti, a 386 bolesnika liječenih alogliptinom imalo je ≥ 75 godina starosti. U ispitivanjima je alogliptinom liječeno 5.744 bolesnika s blagim oštećenjem bubrega, 1.290 bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega i 82 bolesnika s teškim oštećenjem bubrega/završnim stadijem bolesti bubrega.

Sveukupno, liječenje preporučenom dnevnom dozom od 25 mg alogliptina u monoterapiji, inicijalnoj kombiniranoj terapiji ili kao dodatak postojećoj terapiji poboljšava kontrolu glikemije.

To je utvrđeno klinički i statistički značajnim sniženjima glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) i glukoze natašte u usporedbi s kontrolnom skupinom od početne vrijednosti do ishoda ispitivanja. Smanjenja HbA1c bila su slična u različitim podskupinama uključujući oštećenje bubrega, dob, spol i indeks tjelesne mase, dok su razlike između rasa (npr. bijelci i ne-bijelci) bile male. U skupini liječenj s 25 mg alogliptina klinički značajna smanjenja HbA1c opažena su bez obzira na osnovno liječenje. Viša početna vrijednost HbA1c bila je povezana s većim smanjenjem HbA1c. Općenito, učinci alogliptina na tjelesnu težinu i lipide bili su neutralni.

Alogliptin kao monoterapija

Liječenje s 25 mg alogliptina jedanput na dan dovelo je u usporedbi s kontrolnom skupinom do statistički značajnih poboljšanja vrijednosti HbA1c i glukoze u plazmi natašte u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (tablica 3).

Alogliptin kao dodatna terapija metforminu

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji metforminkloridom (srednja vrijednost doze = 1847 mg) dovelo je u usporedbi s placebom do statistički značajnih poboljšanja vrijednosti HbA1c i glukoze u plazmi natašte u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (tablica 3). U 26. tjednu je ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo značajno više bolesnika koji su primali alogliptin (44,4%) nego oni koji su primali placebo (18,3%) ($p < 0,001$).

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji metaforminkloridom (srednja vrijednost doze = 1835 mg) dovelo je do poboljšanja od početne vrijednosti HbA1c u 52. i 104. tjednu. U 52. tjednu, smanjenje HbA1c s 25 mg alogliptina plus metformin (-0,76%, tablica 4) bilo je slično onome postignutom liječenjem s glipizidom (srednja vrijednost doze = 5,2 mg) plus terapija metforminkloridom (srednja vrijednost doze = 1824 mg, -0,73%). U 104. tjednu, smanjenje HbA1c s 25 mg alogliptina plus metformin (-0,72%, tablica 4) bilo je veće od onog postignutog liječenjem glipizidom plus metformin (-0,59%). Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze natašte u 52. tjednu bila je za 25 mg alogliptina i metformin značajno veća nego za glipizid i metformin ($p < 0,001$). Do 104. tjedna srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze u plazmi natašte bila je za 25 mg alogliptina i metformin -3,2 mg/dl u usporedbi s 5,4 mg/dl za glipizid s metforminom. Ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo je više bolesnika koji su primali 25 mg alogliptina s metforminom (48,5%) nego onih koji su primali glipizid s metforminom (42,8%) ($p = 0,004$).

Alogliptin kao dodatna terapija sulfonilureji

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji gliburidom (srednja vrijednost doze = 12,2 mg) dovelo je u usporedbi s placebom do statistički značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (tablica 3). Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze u plazmi natašte u 26. tjednu pokazala je smanjenje od 8,4 mg/dl za 25 mg alogliptina u usporedbi s povećanjem od 2,2 mg/dl za placebo. U 26. tjednu je ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo značajno više bolesnika koji su primali alogliptin (34,8%) nego oni koji su primali placebo (18,2%) ($p < 0,002$).

Alogliptin kao dodatna terapija tiazolidindionu

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji pioglitazonom (srednja vrijednost doze = 35,0 mg, s ili bez metformina ili sulfonilureje) dovelo je u usporedbi s placebom do statistički značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c i glukoze u plazmi natašte u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (tablica 2). Klinički značajno smanjenje HbA1c u usporedbi s placebom je za 25 mg alogliptina opaženo bez obzira na to jesu li bolesnici primali istodobno terapiju metforminom ili sulfonilurejom. U 26. tjednu je ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo značajno više bolesnika koji su primali alogliptin (49,2%) nego oni koji su primali placebo (34,0%) ($p < 0,004$).

Alogliptin kao dodatna terapija tiazolidindionu i metforminu

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji s 30 mg pioglitazona s metforminkloridom (srednja vrijednost doze = 1867,9 mg) dovelo je u 52. tjednu do poboljšanja vrijednosti HbA1c koje se pokazalo neinferiornim i statistički superiornim onome postignutom terapijom s 45 mg pioglitazona s metforminom (srednja vrijednost doze = 1847,6 mg, tablica 4). Značajno smanjenje HbA1c opaženo za 25 mg alogliptina s 30 mg pioglitazona i metforminom u usporedbi s 45 mg pioglitazona s metforminkloridom bio je dosljedno tijekom čitavog 52-tjednog razdoblja liječenja ($p < 0,001$ u svim vremenskim točkama). Dodatno, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze u plazmi natašte bila je u 52. tjednu značajno veća za 25 mg alogliptina s 30 mg pioglitazona i metforminom nego za 45 mg pioglitazona s metforminom ($p < 0,001$). U 52. tjednu je ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo značajno više bolesnika koji su primali 25 mg alogliptina s 30 mg pioglitazona i metforminom (33,2%) nego oni koji su primali 45 mg pioglitazona s metforminom (21,3%) ($p < 0,001$).

Alogliptin kao dodatna terapija inzulinu (s ili bez metformina)

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan liječenju inzulinom (srednja vrijednost doze = 56,5 i.j., s ili bez metformina) dovelo je u usporedbi s placebom do statistički značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c i glukoze u plazmi natašte u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (tablica 3). Klinički značajno smanjenje HbA1c u usporedbi s placebom je za 25 mg alogliptina opaženo bez obzira na to jesu li bolesnici usporedno uzimali terapiju metforminom. U 26. tjednu je ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo više bolesnika koji su primali 25 mg alogliptina (7,8%) nego oni koji su primali placebo (0,8%) ($p < 0,001$).

Tablica 3: Promjena HbA1c (%) od početne vrijednosti za alogliptin 25 mg u 26. tjednu u ispitivanju kontroliranom placebom (FAS, LOCF)			
Ispitivanje	Srednja početna vrijednost HbA1c (%) (SD)	Srednja promjena od početne vrijednosti HbA1c (%)[†] (SE)	Promjena od početne vrijednosti korigirana za placebo HbA1c (%)[†] (2-strani 95% CI)
<i>Ispitivanje monoterapije kontrolirano placebom</i>			
Alogliptin 25 mg jedanput na dan (n=128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80; -0,35)
<i>Ispitivanja dodatka kombiniranoj terapiji kontroliranoj placebom</i>			
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s metforminom (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67; -0,30)
Alogliptin 25 mg jedanput na dan sa sulfonilurejom (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73; -0,33)
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s tiazolidindionom ± metformin ili sulfonilureja (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s inzulinom ± metforminom (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)
FAS = analiza svih uključenih bolesnika (engl. <i>full analysis set</i>) LOCF = zadnje opažanje preneseno nadalje (engl. <i>last observation carried forward</i>) [†] Srednja vrijednost metodom najmanjih kvadrata prilagođena prema prvobitnom antihiperглиkemijskom terapijskom statusu i početnim vrijednostima * $p < 0,001$ u usporedbi s placebom ili placebo+kombinirano liječenje			

Tablica 4: Promjena HbA1c (%) od početne vrijednosti s alogliptinom 25 mg u ispitivanju kontroliranom aktivnom kontrolom (PPS, LOCF)			
Ispitivanje	Srednja početna vrijednost HbA1c (%) (SD)	Srednja promjena od početne vrijednosti HbA1c (%)[†] (SE)	Promjena od početne vrijednosti HbA1c korigirana za liječenje (%)[†] (1-strani CI)
<i>Ispitivanja dodatka drugim terapijama</i>			
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s metforminom naspram sulfonilureja+metformin			
Promjena u 52. tjednu (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-beskonačno; 0,059)
Promjena u 104. tjednu (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-beskonačno, -0,006)
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s tiazolidindionom±metformin naspram titrirani tiazolidindion±metformin			
Promjena u 26. tjednu (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-beskonačno; -0,35)
Promjena u 52. tjednu (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-beskonačno; -0,28)
PPS = bolesnici koji su završili ispitivanje po protokolu (engl. <i>per protocol set</i>) LOCF = zadnje opažanje preneseno nadalje (engl. <i>last observation carried forward</i>) * Dokazana statistička neinferiornost i superiornost [†] Srednja vrijednost metodom najmanjih kvadrata prilagođena prema prvobitnom antihiperглиkemijskom terapijskom statusu i početnim vrijednostima			

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Djelotvornost i sigurnost preporučenih doza alogliptina zasebno su ispitane u podskupini bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i teškim oštećenjem bubrega/završnim stadijem bolesti bubrega u placebom kontroliranom ispitivanju (59 bolesnika na alogliptinu i 56 bolesnika na placebo tijekom 6 mjeseci), te je nađeno da dosljedno odgovaraju profilu dobivenom u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina starosti)

Djelotvornost alogliptina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i ≥ 65 godina starosti je u analizi objedinjenih podataka iz pet 26-tjednih placebom kontroliranih ispitivanja bila jednaka kao i u bolesnika < 65 godina starosti.

Dodatno, liječenje s 25 mg alogliptina jedanput na dan dovelo je u 52. tjednu do poboljšanja vrijednosti HbA1c u odnosu na početnu vrijednost koje je bilo slično onom postignutom s glipizidom (srednja vrijednost doze = 5,4 mg). Značajno je da su, iako alogliptin i glipizid postižu sličnu promjenu HbA1c i glukoze u plazmi natašte, epizode hipoglikemije su bile značajno manje učestale u bolesnika koji su primali 25 mg alogliptina (5,4%) u usporedbi s onima koji su primali glipizid (26,0%).

Klinička sigurnost

Kardiovaskularna sigurnost

U analizi objedinjenih podataka iz 13 ispitivanja, ukupne incidencije kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i moždanog udara bez smrtnog ishoda bile su usporedive u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placebo.

Dodatno, prospektivno randomizirano ispitivanje sigurnosti s obzirom na kardiovaskularne ishode provedeno je na 5380 bolesnika s visokim podležućim kardiovaskularnim rizikom kako bi se ispitao učinak alogliptina u usporedbi s placebo (kao dodatak standardnoj terapiji) na velike kardiovaskularne štetne događaje (*engl. major adverse cardiovascular events*, MACE) uključujući i vrijeme do prve pojave bilo kojeg od događaja kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i moždanog udara bez smrtnog ishoda u bolesnika s nedavnim (15 do 90 dana) akutnim koronarnim događajem. Pri uključivanju u ispitivanje bolesnici su imali u prosjeku 61 godinu, prosječno trajanje dijabetesa 9,2 godina i prosječni HbA1c od 8,0%.

Ispitivanje je pokazalo da alogliptin nije povećao rizik za MACE u usporedbi s placebo [omjer hazarda: 0,96; 1-stran 99% Interval pouzdanosti: 0-1,16]. U skupini na alogliptinu, 11,3% bolesnika razvilo je MACE u usporedbi s 11,8% bolesnika u placebo skupini.

	Tablica 5. MACE prijavljeni u ispitivanju kardiovaskularnih ishoda	
	Broj bolesnika (%)	
	Alogliptin 25 mg	Placebo
	N=2701	N=2679
Primarni kompozitni ishod [prvi događaj KV smrti, IM bez smrtnog ishoda i moždanog udara bez smrtnog ishoda]	305 (11,3)	316 (11,8)
Kardiovaskularna smrt*	89 (3,3)	111 (4,1)
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda	187 (6,9)	173 (6,5)
Moždani udar bez smrtnog ishoda	29 (1,1)	32 (1,2)
*Ukupno je umrlo (svi uzroci smrti) 153 ispitanika (5,7%) u skupini na alogliptinu i 173 ispitanika (6,5%) u skupini na placebo.		

U 703 bolesnika javio se događaj unutar sekundarnog MACE kompozitnog ishoda (prvi događaj kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda i hitnog postupka revaskularizacije zbog nestabilne angine). U skupini na alogliptinu, 12,7% (344 ispitanika) imalo je događaj unutar sekundarnog MACE kompozitnog ishoda, u usporedbi s 13,4% (359 ispitanika) u skupini na placebo [omjer hazarda = 0,95; 1-stran 99% Interval pouzdanosti: 0-1,14].

Hipoglikemija

U analizi objedinjenih podataka iz 12 ispitivanja, ukupna incidencija epizoda hipoglikemije bila je niža u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina nego u bolesnika liječenih s 12,5 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placebo (3,6%, 4,6%, 12,9% i 6,2%, istim redoslijedom). Većina tih epizoda bila je blagog do umjerenog intenziteta. Ukupna incidencija epizoda teške hipoglikemije bila je usporediva u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina ili 12,5 mg alogliptina, te niža od incidencije u bolesnika liječenih aktivnom kontrolom ili placebo (0,1%, 0,1%, 0,4% i 0,4%, istim redoslijedom). U prospektivnom randomiziranom kontroliranom ispitivanju kardiovaskularnih ishoda, događaji hipoglikemije koje su prijavili ispitivači bili su slični u bolesnika koji su primali placebo (6,5%) i bolesnika koji su primali alogliptin (6,7%) kao dodatak standardnoj terapiji.

U kliničkom ispitivanju alogliptina kao monoterapije, incidencija hipoglikemije bila je slična kao za placebo, odnosno niža nego za placebo u drugom ispitivanju alogliptina kao dodatka sulfonilureji.

Više stope hipoglikemije opažene su s trojnom terapijom s tiazolidindionom i metforminom, te u kombinaciji s inzulinom, kako je opaženo i s drugim DPP-4 inhibitorima.

Bolesnici (≥ 65 godina starosti) sa šećernom bolešću tipa 2 smatraju se podložnijima epizodama hipoglikemije nego bolesnici < 65 godina starosti. U analizi objedinjenih podataka iz 12 ispitivanja, ukupna incidencija svih epizoda hipoglikemije bila je u bolesnika s ≥ 65 godina starosti liječenih s 25 mg alogliptina (3,8%) slična kao i u onih < 65 godina starosti (3,6%).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Vipidia u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje šećerne bolesti tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika alogliptina bila je slična u zdravih ispitanika i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspodivnost alogliptina je približno 100%.

Primjenom uz obrok s visokim sadržajem masti nije bilo promjene u ukupnoj i vršnoj izloženosti alogliptinu. Vipidia se, stoga, može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Nakon primjene jednokratnih peroralnih doza do 800 mg u zdravih ispitanika, alogliptin se brzo apsorbirao i postizao vršne koncentracije u plazmi nakon 1 do 2 sata (medijan T_{max}) nakon doziranja.

Nakon višestrukog doziranja nije opažena klinički značajna akumulacija ni u zdravih ispitanika niti u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Ukupna i vršna izloženost alogliptinu se proporcionalno povećavala povišenjem jednokratnih doza od 6,25 mg do 100 mg alogliptina (što obuhvaća raspon terapijskih doza). Koeficijent varijacije za AUC alogliptina u pojedinačnih ispitanika bio je mali (17%).

Distribucija

Nakon primjene jednokratne intravenske doze od 12,5 mg alogliptina zdravim ispitanicima, volumen distribucije tijekom terminalne faze bio je 417 l što pokazuje da se lijek dobro distribuira u tkiva.

Vežanje alogliptina za proteine plazme je 20-30%.

Biotransformacija

Alogliptin ne prolazi ekstenzivni metabolizam te se 60-70% doze izluči kao nepromijenjen lijek u mokraći.

Nakon primjene peroralne doze [^{14}C] alogliptina pronađena su dva minorna metabolita, N-demetilirani alogliptin, M-I ($< 1\%$ izvornog spoja) i N-acetilirani alogliptin, M-II ($< 6\%$ izvornog spoja). M-I je aktivni metabolit i visoko je selektivni inhibitor DPP-4 slično alogliptinu; M-II ne pokazuje nikakvu inhibicijsku aktivnost na DPP-4 ili bilo koji drugi DPP enzim. *In vitro* podaci pokazuju da u ograničenom metabolizmu alogliptina sudjeluju CYP2D6 i CYP3A4.

In vitro ispitivanja pokazuju da u koncentracijama koje se postižu preporučenom dozom od 25 mg, alogliptin ne inducira CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C9 niti inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4. Ispitivanja *in vitro* su pokazala da je alogliptin blagi induktor CYP3A4, međutim ispitivanja *in vivo* nisu pokazala da alogliptin inducira CYP3A4.

U ispitivanjima *in vitro*, alogliptin nije inhibirao sljedeće bubrežne transportere: OAT1, OAT3 i OCT2.

In vivo alogliptin postoji predominantno kao (R)-enantiomer (>99%) i malo se ili nimalo ne konvertira u kiralni (S)-enantiomer. (S)-enantiomer nije pronađen u terapijskim dozama.

Eliminacija

Alogliptin se eliminira sa srednjim terminalnim poluvijekom ($T_{1/2}$) od približno 21 sat.

Nakon primjene peroralne doze [^{14}C] alogliptina, 76% ukupne radioaktivnosti eliminirano je mokraćom, a 13% stolicom.

Prosječni bubrežni klirens alogliptina (170 ml/min) bio je veći od prosječne procijenjene brzine glomerularne filtracije (približno 120 ml/min), što ukazuje na izvjesnu aktivnu bubrežnu ekskreciju.

Vremenska ovisnost

Ukupna izloženost ($\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$) alogliptinu nakon primjene prve jednokratne bila je slična izloženosti tijekom intervala od 6 dana primjene jedanput na dan ($\text{AUC}_{(0-24)}$). To ukazuje da kinetika alogliptina ne ovisi o vremenu ni nakon višestrukog doziranja.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Jednokratna doza od 50 mg alogliptina primijenjena je u 4 skupine bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrega (klirens kreatinina (CrCl) prema Cockcroft-Gault formuli): blago (CrCl = > 50 do ≤ 80 ml/min), umjereno (CrCl = ≥ 30 do ≤ 50 ml/min), teško (CrCl = < 30 ml/min) i završni stadij bolesti bubrega na hemodijalizi.

U bolesnika s blagim oštećenjem bubrega opaženo je povećanje AUC od približno 1,7 puta. Međutim, kako je distribucija AUC vrijednosti za alogliptin u tih bolesnika bila unutar istog raspona kao i u kontrolnih ispitanika, prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega nije potrebna (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega, ili završnim stadijem bolesti bubrega na hemodijalizi, opaženo je povećanje sistemske izloženosti alogliptinu od približno 2 i 4 puta. (Bolesnici sa završnim stadijem bolesti bubrega su podvrgnuti hemodijalizi odmah nakon doziranja alogliptina. Temeljem srednjih koncentracija dijalizata, tijekom 3-satne hemodijalize ukloni se približno 7% lijeka.) Stoga, kako bi se održale sistemske izloženosti alogliptinu slične onima opaženih u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega, te završnim stadijem bolesti bubrega na dijalizi, potrebno je primjenjivati niže doze alogliptina (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre

U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre je ukupna izloženost alogliptinu bila približno 10% niža, a vršna izloženost alogliptinu bila je približno 8% niža u usporedbi s kontrolnim zdravim ispitanicima. Smatra se da opseg takvog sniženja nije klinički značajan. Stoga u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks 5 do 9) nije potrebna prilagodba doze. Alogliptin nije ispitan u bolesnika sa teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks >9, vidjeti dio 4.2).

Dob, spol, rasa, tjelesna težina

Dob (65-81 godina starosti), spol, rasa (bijela, crna i Azijati) i tjelesna težina nisu imali nikakav klinički značajan učinak na farmakokinetiku alogliptina. Prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika alogliptina u djece i adolescenata < 18 godina starosti nije utvrđena. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksikologije.

Razina bez opaženih štetnih učinaka (eng. *no-observed-adverse-effect level – NOAEL*) u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u štakora i pasa u trajanju do 26 i 39 tjedana pokazala je granice izloženosti koje su približno 147, odnosno 227 puta veće od izloženost koja se kod ljudi postiže pri preporučenoj dozi od 25 mg alogliptina.

Alogliptin nije bio genotoksičan u standardnom setu *in vitro* i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti.

Alogliptin nije bio karcinogen u 2-godišnjim ispitivanjima karcinogenosti provedenim na štakorima i miševima. Minimalna do blaga jednostavna hiperplazija tranzicijskih stanica viđena je u mokraćnom mjehuru muških štakora, kod najmanje primijenjene doze (27 puta veće od izloženosti kod ljudi) bez jasno utvrđenog RBON.

Nisu opažene nuspojave na plodnost, reprodukciju ili rani embrionalni razvoj štakora sve do sistemske izloženosti koja je daleko iznad izloženost kod ljudi pri preporučenoj dozi. Iako nije bilo utjecaja na plodnost, u mužjaka je pri izloženosti koja je daleko iznad izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dozi opaženo je blago, statističko povećanje broja abnormalnih spermija.

U štakora alogliptin prolazi posteljicu.

Alogliptin nije bio teratogen u štakora ili kunića pri sistemskoj izloženosti na razinama NOAEL daleko iznad izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dozi. Više doze alogliptina nisu bile teratogene, ali su izazvale toksičnost u majke te su bile povezane s odgođenim i/ili nedovoljnim okoštavanjem kostiju i smanjenom fetalnom tjelesnom težinom.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, izloženosti daleko iznad izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dozi nisu naštetile razvoju embrija niti utjecale na rast i razvoj mladunčadi. Više doze alogliptina smanjile su tjelesnu težinu mladunčadi te dovele do razvojnih učinaka koji se smatraju posljedicom niske tjelesne težine.

Ispitivanja u štakora u laktaciji pokazuju da se alogliptin izlučuje u mlijeko.

U mladim štakora nakon uzastopne primjene tijekom 4 i 8 tjedana nisu opaženi učinci povezani s alogliptinom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol
celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Film-ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
makrogol 8000

Tinta za označavanje

šelak
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri od poliklorotrifluoroetilen (PCTFE)/polivinil klorida (PVC) sa protisnom aluminijskom folijom. Veličine pakiranja od 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ili 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/844/010-018, 029

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. rujna 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Vipidia 25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži alogliptinbenzoat koji odgovara 25 mg alogliptina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Svijetlocrvene, ovalne (približno 9,1 mm duge i 5,1 mm široke), bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „TAK“ i „ALG-25“ otisnutom sivom tintom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vipidia je indicirana za odrasle u dobi od 18 i više godina sa šećernom bolešću tipa 2 za poboljšanje kontrole glikemije u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje glukoze uključujući inzulin, kad oni zajedno s dijetom i tjelovježbom ne osiguravaju odgovarajuću kontrolu glikemije (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1 za dostupne podatke o različitim kombinacijama).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Za različite režime doziranja Vipidia je dostupna kao filmom obložene tablete u jačinama od 25 mg, 12,5 mg ili 6,25 mg.

Odrasli (≥ 18 godina starosti)

Preporučena doza alogliptina je jedna tableta od 25 mg jedanput na dan kao dodatak terapiji metforminom, tiazolidindionom, sulfonilurejom ili inzulinom, ili kao trojna terapija s metforminom i tiazolidindionom ili inzulinom.

Kad se alogliptin primjenjuje u kombinaciji s metforminom i/ili tiazolidindionom, dozu metformina i/ili tiazolidindiona treba održati jednakom, kada je Vipidia primijenjena istodobno.

Kad se alogliptin primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom, treba razmotriti nižu dozu sulfonilureje ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Nužan je oprez ako se alogliptin primjenjuje u kombinaciji s metforminom i tiazolidindionom jer je primijećen povećani rizik od hipoglikemije kod ove trojne terapije (vidjeti dio 4.4). U slučaju hipoglikemije može se razmotriti niža doza tiazolidindiona ili metformina.

Sigurnost i djelotvornost alogliptina nisu u potpunosti ustanovljene kada se primjenjuje kao trojna terapija s metforminom i sulfonilurejom.

Posebne populacije bolesnika

Stariji bolesnici (≥ 65 godina starosti)

Nije potrebna prilagodba doze s obzirom na dob. Međutim, u bolesnika starije dobi doziranje alogliptina treba biti konzervativno zbog moguće smanjene funkcije bubrega u toj populaciji.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina >50 do ≤ 80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze alogliptina (vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 do ≤ 50 ml/min) potrebno je primijeniti jednu polovicu preporučene doze alogliptina (12,5 mg jedanput na dan; vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) ili završnim stadijem bolesti bubrega koji zahtijevaju dijalizu potrebno je primijeniti jednu četvrtinu preporučene doze alogliptina (6,25 mg jedanput na dan). Alogliptin se može primjenjivati bez obzira na vrijeme dijalize. Iskustvo u bolesnika kojima je potrebna dijaliza je ograničeno. Alogliptin nije ispitan u bolesnika na peritonejskoj dijalizi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Prije početka liječenja i povremeno nakon toga preporučuje se odgovarajuće procijeniti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks 5 do 9). Alogliptin nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks >9) te se stoga u takvih bolesnika njegova primjena ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Vipidia u djece i adolescenata < 18 godina starosti nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Lijek Vipidia treba uzeti jedanput na dan s hranom ili bez nje. Tablete treba progutati cijele s vodom.

Ako bolesnik propusti dozu, treba je uzeti čim se sjeti. U istom danu se ne smije uzeti dvostruka doza.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili s teškom reakcijom preosjetljivosti u anamnezi, uključujući anafilaktičku reakciju, anafilaktički šok i angioedem, na bilo koji inhibitor dipeptidil-peptidaze-4 (DPP-4) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Vipidia se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 ili za liječenje dijabetičke ketoacidoze. Vipidia nije zamjena za inzulin u bolesnika kojima je on potreban.

Primjena s drugim antihiperглиkemijskim lijekovima i hipoglikemija

Zbog povećanog rizika od hipoglikemije u kombinaciji sa sulfonilurejom, inzulinom ili kombiniranom terapijom s tiazolidindionom i metforminom, radi smanjenja rizika od hipoglikemije potrebno je razmotriti nižu dozu tih lijekova kad se primjenjuju u kombinaciji s alogliptinom (vidjeti dio 4.2).

Kombinacije koje nisu ispitane

Alogliptin nije ispitan u kombinaciji s inhibitorima natrij-glukoza kotransportera 2 (engl. SGLT-2) ili analogima glukagonu sličnog peptida 1 (engl. GLP-1), niti formalno kao trojna terapija s metforminom i sulfonilurejom.

Oštećenje bubrega

S obzirom na potrebu prilagodbe doze u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega, ili završnim stadijem bolesti bubrega koji zahtijeva dijalizu, prije početka i povremeno tijekom liječenja alogliptina potrebna je odgovarajuća procjena funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Iskustvo u bolesnika kojima je potrebna dijaliza je ograničeno. Alogliptin nije ispitan u bolesnika na peritonejskoj dijalizi (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje jetre

Alogliptin nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks >9) te se stoga u takvih bolesnika njegova primjena ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Zatajenje srca

Iskustvo s primjenom alogliptina u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca funkcionalnih klasa III i IV prema New York Heart Association (NYHA) klasifikaciji je ograničeno te je u tih bolesnika potreban oprez.

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti, uključujući i anafilaktičke reakcije, angioedem i ekfolijativna stanja kože uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i erythema multiforme opaženi su za DPP-4 inhibitore i spontano su prijavljeni za alogliptin nakon stavljanja lijeka u promet. U kliničkim ispitivanjima alogliptina, anafilaktičke reakcije su prijavljene s niskom incidencijom.

Akutni pankreatitis

Primjena DPP-4 inhibitora povezana je s rizikom razvoja akutnog pankreatitisa. U analizi objedinjenih podataka iz 13 ispitivanja, ukupne stope prijave pankreatitisa u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina, 12,5 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placeboom bile su 2, 1, 1 odnosno 0 događaja na 1000 bolesnik godina. U ispitivanjima kardiovaskularnih ishoda stopa prijavljenih pankreatitisa u bolesnika liječenih alogliptinom ili placeboom bila je 3 odnosno 2 događaja na 1000 bolesnik godina. Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je spontano prijavljenih nuspojava akutnog pankreatitisa. Bolesnike treba upozoriti na karakteristični simptom akutnog pankreatitisa: ustrajnu, jaku bol u abdomenu koja se može širiti prema leđima. Ako se sumnja na pankreatitis, liječenje lijekom Vipidia treba prekinuti; ako se potvrdi akutni pankreatitis, Vipidia se ne smije ponovno primjenjivati. Nužan je oprez u bolesnika s pankreatitisom u anamnezi.

Učinci na jetru

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi disfunkcije jetre uključujući zatajenje jetre. Uzročna povezanost nije ustanovljena. Bolesnika treba pomno pratiti zbog mogućih abnormalnosti jetre. U bolesnika sa simptomima koji ukazuju na oštećenje jetre treba odmah napraviti pretrage jetrene funkcije. Ako se pronađe abnormalnost i ne utvrdi se alternativna etiologija, treba razmotriti prekid liječenja alogliptinom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na alogliptin

Alogliptin se prvenstveno izlučuje nepromijenjen u mokraći, a metabolizam putem enzimskog sustava citokroma (CYP) P450 mu je zanemariv (vidjeti dio 5.2.). Interakcije sa CYP inhibitorima se stoga ne očekuju niti su dokazane.

Rezultati kliničkih ispitivanja interakcija pokazuju da nema klinički značajnih učinaka gemfibrozila (inhibitor CYP2C8/9), flukonazola (CYP2C9 inhibitor), ketokonazola (CYP3A4 inhibitor), ciklosporina (inhibitor p-glikoproteina), vogliboze (inhibitor alfa-glukozidaze), digoksina, metformina, cimetidina, pioglitazona ili atrovastatina na farmakokinetiku alogliptina.

Učinci alogliptina na druge lijekove

In vitro ispitivanja pokazuju da, u koncentracijama koje se postižu s preporučenom dozom od 25 mg, alogliptin ne inhibira niti inducira CYP 450 izoenzime (vidjeti dio 5.2). Interakcije sa supstratima CYP 450 izoenzima se stoga ne očekuju niti su dokazane. U *in vitro* ispitivanjima nađeno je da alogliptin nije supstrat niti inhibitor ključnih transportera povezanih s dispozicijom lijeka u bubrezima: transporter organičkih aniona-1 (engl. *organic anion transporter-1*, OAT-1), prijenosnika organičkih aniona-3 (engl. *organic anion transporter-3*, OAT-3) ili prijenosnika organičkih kationa-2 (engl. *organic cation transporter-2*, OCT2). Nadalje, klinički podaci ne ukazuju na interakciju s inhibitorima ili supstratima p-glikoproteina.

U kliničkim ispitivanjima alogliptin nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku kofeina, (R)-varfarina, pioglitazona, gliburida, tolbutamida, (S)-varfarina, dekstrometorfana, atorvastatina, midazolama, oralnog kontraceptiva (noretindron i etinil estradiol), digoksina, feksofenadina, metformina ili cimetidina, potvrđujući i *in vivo* niski potencijal uzrokovanja interakcije sa supstratima za CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glikoproteinom i OCT2.

U zdravih ispitanika, alogliptin nije imao učinak na protrombinsko vrijeme ili internacionalni normalizirani omjer (INR) kada se primjenjivao istodobno s varfarinom.

Kombinacije s drugim antidijabetičkim lijekovima

Rezultati iz ispitivanja s metforminom, pioglitazonom (tiazolidindion), voglibozom (inhibitor alfa-glukozidaze) i gliburidom (sulfonilureja) nisu pokazali klinički značajne farmakokinetičke interakcije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni alogliptina u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu alogliptina tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se alogliptin u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se alogliptin izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Rizik za dojeno dijete se ne može isključiti.

Potrebno je odlučiti o prekidu dojenja ili prekidu terapije alogliptinom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije alogliptinom za ženu.

Plodnost

Učinak alogliptina na plodnost u ljudi nije ispitan. U ispitivanjima na životinjama nisu opaženi štetni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vipidia ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike međutim treba upozoriti na rizik od hipoglikemije, naročito kad se kombinira sa sulfonilurejom, inzulinom ili kombiniranom terapijom s tiazolidindionom i metforminom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Informacije se temelje na ukupno 9405 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, uključujući 3750 bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina i 2476 bolesnika liječenih s 12,5 mg alogliptina, koji su sudjelovali u jednom ispitivanju faze 2 ili 12 dvostruko-slijepih, placebo ili aktivnom kontrolom kontroliranih kliničkih ispitivanja faze 3. Dodatno je provedeno ispitivanje kardiovaskularnih ishoda na 5380 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i nedavnim događajem akutnog koronarnog sindroma, od kojih je 2701 randomiziran na alogliptin i 2679 na placebo. U ispitivanjima su ocijenjeni učinci alogliptina na kontrolu glikemije te njegova sigurnost kao monoterapije, kao inicijalne kombinirane terapije s metforminom ili tiazolidindionom, te kao dodatne terapije uz metformin ili sulfonilureju ili tiazolidindion (s ili bez metformina ili sulfonilureje) ili inzulin (s ili bez metformina).

U analizi objedinjenih podataka iz 13 ispitivanja, ukupna incidencija nuspojava, ozbiljnih štetnih događaja i štetnih događaja koji su rezultirali prekidom terapije bila je usporediva u bolesnika koji su liječeni s 25 mg alogliptina, 12,5 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placebo.

Najčešća nuspojava u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina bila je glavobolja.

Sigurnost alogliptina u starijih (≥ 65 godina starosti) bio je sličan kao i u ostalim dobnim skupinama (< 65 godina starosti).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene u skladu s klasifikacijom organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave opažene u objedinjenim ključnim kliničkim ispitivanjima faze 3 alogliptina kao monoterapije ili kao dodatne kombinirane terapije, koja su uključivala ukupno 5,659 bolesnika, navedene su u nastavku (tablica 1).

Tablica 1: Nuspojave opažene u objedinjenim pivotalnim kontroliranim ispitivanjima faze 3.	
Organski sustav Nuspojava	Učestalost nuspojava
<i>Infekcije i infestacije</i> Infekcije gornjeg respiratornog trakta Nazofaringitis	Često Često
<i>Poremećaji živčanog sustava</i> Glavobolja	Često
<i>Poremećaji probavnog sustava</i> Bol u abdomenu Gastroezofagealni refluks	Često Često
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> Pruritus Osip	Često Često

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Tablica 2 prikazuje dodatne nuspojave koje su spontano prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablica 2: Spontano prijavljene nuspojave alogliptina nakon stavljanja lijeka u promet	
Organski sustav Nuspojava	Učestalost nuspojava
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i> Preosjetljivost	Nepoznato
<i>Poremećaji probavnog sustava</i> Akutni pankreatitis	Nepoznato
<i>Poremećaji jetre i žuči</i> Disfunkcija jetre uključujući zatajenje jetre	Nepoznato
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> Eksfolijativna stanja kože uključujući Sevens-Johnsonov sindrom Erythema multiforme Angioedem Urtikarija	Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja za promet lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. To omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi/rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave bilo koju sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Najviše doze alogliptina primijenjene u kliničkim ispitivanjima bile su jednokratne doze od 800 mg zdravim ispitanicima i doze od 400 mg jedanput na dan tijekom 14 dana u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (što je 32 puta, odnosno 16 puta više od preporučene dnevne doze od 25 mg alogliptina).

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja potrebno je poduzeti odgovarajuće potporne mjere koje odgovaraju kliničkom statusu bolesnika.

Hemodijalizom se mogu ukloniti minimalne količine alogliptina (tijekom 3-satne hemodijalize uklonjeno je oko 7% tvari). Stoga hemodijaliza kod predoziranja ima mali klinički učinak. Nije poznato može li se alogliptin ukloniti peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje šećerne bolesti; inhibitori dipeptidil-peptidaze-4 (DPP-4).

ATK oznaka: A10BH04.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Alogliptin je potentan i visoko selektivan inhibitor DPP-4, s $> 10\,000$ puta većom selektivnošću za DPP-4 nego za druge srodne enzime, uključujući DPP-8 i DPP-9. DPP-4 je glavni enzim uključen u brzu degradaciju inkretinskih hormona, glukagonu sličnog peptida 1 (GLP-1) i GIP (inzulintropnog polipeptida ovisnog o glukozu), koji se izlučuju u crijevu i razine su im povišene kao odgovor na obrok. GLP-1 i GIP povećavaju biosintezu inzulina i lučenje iz beta-stanica gušterače, dok GLP-1 također inhibira lučenje glukagona i stvaranje glukoze u jetri. Alogliptin stoga poboljšava kontrolu glikemije putem mehanizma ovisnog o glukozu, pri čemu se pri visokim razinama glukoze pojačava lučenje inzulina i suprimiraju razine glukagona.

Klinička djelotvornost

Alogliptin je ispitan kao monoterapija, kao inicijalna kombinirana terapija s metforminom ili s tiazolidindionom, kao dodatak terapiji metforminu, ili sulfonilureji, ili tiazolidindionu (s ili bez metformina ili sulfonilureje), ili inzulinu (s ili bez metformina).

Primjenom 25 mg alogliptina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 postignut je maksimum inhibicije DPP-4 unutar 1 do 2 sata koji prelazi 93% i nakon primjene jednokratne doze od 25 mg i nakon 14 dana doziranja jedanput na dan. Inhibicija DPP-4 zadržala se iznad 81% tijekom 24 sata i nakon 14 dana doziranja. Ako se koncentracija glukoze 4 sata nakon obroka preračuna na prosječnu vrijednost doručka, ručka i večere, 14 dana liječenja s 25 mg alogliptina dovodi do srednje vrijednosti smanjenja razine glukoze koja nakon korekcije na temelju placeba iznosi -35,2 mg/dl u odnosu na početnu vrijednost.

U 16. tjednu primjene 25 mg alogliptina, samog i u kombinaciji s 30 mg pioglitazona, postižu se u odnosu na placebo značajna smanjenja postprandijalne glukoze i postprandijalnog glukagona uz značajno povećanje postprandijalnih razina aktivnog GLP-1 ($p < 0,05$). Dodatno, 25 mg alogliptina, samog ili u kombinaciji s 30 mg pioglitazona, dovelo je u 16. tjednu u odnosu na placebo do statistički značajnog ($p < 0,001$) sniženja ukupnih triglicerida izmjerenih kao postprandijalna inkrementalna promjena $AUC_{(0-8)}$ od početne vrijednosti.

Ukupno 14.779 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, uključujući 6.448 bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina i 2476 bolesnika liječenih s 12,5 mg alogliptina sudjelovalo je u jednom ispitivanju faze 2 ili 13 dvostruko slijepih ispitivanja faze 3 (uključujući ispitivanje kardiovaskularnih ishoda) kontroliranih placebo ili aktivnom kontrolom u kojima su procijenjeni djelovanje alogliptina na kontrolu glikemije i njegova sigurnost. U tim je ispitivanjima 2257 bolesnika liječenih alogliptinom bilo u dobi ≥ 65 godina starosti, a 386 bolesnika liječenih alogliptinom imalo je ≥ 75 godina starosti. U ispitivanjima je alogliptinom liječeno 5.744 bolesnika s blagim oštećenjem bubrega, 1.290 bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega i 82 bolesnika s teškim oštećenjem bubrega/završnim stadijem bolesti bubrega.

Sveukupno, liječenje preporučenom dnevnom dozom od 25 mg alogliptina u monoterapiji, inicijalnoj kombiniranoj terapiji ili kao dodatak postojećoj terapiji poboljšava kontrolu glikemije. To je utvrđeno klinički i statistički značajnim sniženjima glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) i glukoze natašte u usporedbi s kontrolnom skupinom od početne vrijednosti do ishoda ispitivanja. Smanjenja HbA1c bila su slična u različitim podskupinama uključujući oštećenje bubrega, dob, spol i indeks tjelesne mase, dok su razlike između rasa (npr. bijelci i ne-bijelci) bile male. U skupini liječenoj s 25 mg alogliptina klinički značajna smanjenja HbA1c opažena su bez obzira na osnovno liječenje. Viša početna vrijednost HbA1c bila je povezana s većim smanjenjem HbA1c. Općenito, učinci alogliptina na tjelesnu težinu i lipide bili su neutralni.

Alogliptin kao monoterapija

Liječenje s 25 mg alogliptina jedanput na dan dovelo je u usporedbi s kontrolnom skupinom do statistički značajnih poboljšanja vrijednosti HbA1c i glukoze u plazmi natašte u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (tablica 3).

Alogliptin kao dodatna terapija metforminu

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji metforminkloridom (srednja vrijednost doze = 1847 mg) dovelo je u usporedbi s placebom do statistički značajnih poboljšanja vrijednosti HbA1c i glukoze u plazmi natašte u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (tablica 3). U 26. tjednu je ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo značajno više bolesnika koji su primali alogliptin (44,4%) nego oni koji su primali placebo (18,3%) ($p < 0,001$).

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji metforminkloridom (srednja vrijednost doze = 1835 mg) dovelo je do poboljšanja od početne vrijednosti HbA1c u 52. i 104. tjednu. U 52. tjednu, smanjenje HbA1c s 25 mg alogliptina plus metformin (-0,76%, tablica 4) bilo je slično onome postignutom liječenjem s glipizidom (srednja vrijednost doze = 5,2 mg) plus terapija metforminkloridom (srednja vrijednost doze = 1824 mg, -0,73%). U 104. tjednu, smanjenje HbA1c s 25 mg alogliptina plus metformin (-0,72%, tablica 4) bilo je veće od onog postignutog liječenjem glipizidom plus metformin (-0,59%). Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze natašte u 52. tjednu bila je za 25 mg alogliptina i metformin značajno veća nego za glipizid i metformin ($p < 0,001$). Do 104. tjedna srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze u plazmi natašte bila je za 25 mg alogliptina i metformin -3,2 mg/dl u usporedbi s 5,4 mg/dl za glipizid s metforminom. Ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo je više bolesnika koji su primali 25 mg alogliptina s metforminom (48,5%) nego onih koji su primali glipizid s metforminom (42,8%) ($p = 0,004$).

Alogliptin kao dodatna terapija sulfonilureji

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji gliburidom (srednja vrijednost doze = 12,2 mg) dovelo je u usporedbi s placebom do statistički značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (tablica 3). Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze u plazmi natašte u 26. tjednu pokazala je smanjenje od 8,4 mg/dl za 25 mg alogliptina u usporedbi s povećanjem od 2,2 mg/dl za placebo. U 26. tjednu je ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo značajno više bolesnika koji su primali alogliptin (34,8%) nego oni koji su primali placebo (18,2%) ($p < 0,002$).

Alogliptin kao dodatna terapija tiazolidindionu

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji pioglitazonom (srednja vrijednost doze = 35,0 mg, s ili bez metformina ili sulfonilureje) dovelo je u usporedbi s placebom do statistički značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c i glukoze u plazmi natašte u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (tablica 2). Klinički značajno smanjenje HbA1c u usporedbi s placebom je za 25 mg alogliptina opaženo bez obzira na to jesu li bolesnici primali istodobno terapiju metforminom ili sulfonilurejom. U 26. tjednu je ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo značajno više bolesnika koji su primali alogliptin (49,2%) nego oni koji su primali placebo (34,0%) ($p < 0,004$).

Alogliptin kao dodatna terapija tiazolidindionu i metforminu

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji s 30 mg pioglitazona s metforminkloridom (srednja vrijednost doze = 1867,9 mg) dovelo je u 52. tjednu do poboljšanja vrijednosti HbA1c koje se pokazalo neinferiornim i statistički superiornim onome postignutom terapijom s 45 mg pioglitazona s metforminom (srednja vrijednost doze = 1847,6 mg, tablica 4). Značajno smanjenje HbA1c opaženo za 25 mg alogliptina s 30 mg pioglitazona i metforminom u usporedbi s 45 mg pioglitazona s metforminkloridom bio je dosljedno tijekom čitavog 52-tjednog razdoblja liječenja ($p < 0,001$ u svim vremenskim točkama). Dodatno, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze u plazmi natašte bila je u 52. tjednu značajno veća za 25 mg alogliptina s 30 mg pioglitazona i metforminom nego za 45 mg pioglitazona s metforminom ($p < 0,001$). U 52. tjednu je ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo značajno više bolesnika koji su primali 25 mg alogliptina s 30 mg pioglitazona i metforminom (33,2%) nego oni koji su primali 45 mg pioglitazona s metforminom (21,3%) ($p < 0,001$).

Alogliptin kao dodatna terapija inzulinu (s ili bez metformina)

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan liječenju inzulinom (srednja vrijednost doze = 56,5 i.j., s ili bez metformina) dovelo je u usporedbi s placebom do statistički značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c i glukoze i plazmi natašte u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (tablica 3). Klinički značajno smanjenje HbA1c u usporedbi s placebom je za 25 mg alogliptina opaženo bez obzira na to jesu li bolesnici usporedno uzimali terapiju metforminom. U 26. tjednu je ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo više bolesnika koji su primali 25 mg alogliptina (7,8%) nego oni koji su primali placebo (0,8%) ($p < 0,001$).

Tablica 3: Promjena HbA1c (%) od početne vrijednosti za alogliptin 25 mg u 26. tjednu u ispitivanju kontroliranom placebom (FAS, LOCF)			
Ispitivanje	Srednja početna vrijednost HbA1c (%) (SD)	Srednja promjena od početne vrijednosti HbA1c (%)[†] (SE)	Promjena od početne vrijednosti korigirana za placebo HbA1c (%)[†] (2-strani 95% CI)
<i>Ispitivanje monoterapije kontrolirano placebom</i>			
Alogliptin 25 mg jedanput na dan (n=128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80; -0,35)
<i>Ispitivanja dodatka kombiniranoj terapiji kontroliranoj placebom</i>			
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s metforminom (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67; -0,30)
Alogliptin 25 mg jedanput na dan sa sulfonilurejom (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73; -0,33)
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s tiazolidindionom ± metformin ili sulfonilureja (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s inzulinom ± metforminom (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)
FAS = analiza svih uključenih bolesnika (engl. <i>full analysis set</i>) LOCF = zadnje opažanje preneseno nadalje (engl. <i>last observation carried forward</i>) [†] Srednja vrijednost metodom najmanjih kvadrata prilagođena prema prvobitnom antihiperglikemijskom terapijskom statusu i početnim vrijednostima * $p < 0,001$ u usporedbi s placebom ili placebo+kombinirano liječenje			

Tablica 4: Promjena HbA1c (%) od početne vrijednosti s alogliptinom 25 mg u ispitivanju kontroliranom aktivnom kontrolom (PPS, LOCF)			
Ispitivanje	Srednja početna vrijednost HbA1c (%) (SD)	Srednja promjena od početne vrijednosti HbA1c (%)[†] (SE)	Promjena od početne vrijednosti HbA1c korigirana za liječenje (%)[†] (1-strani CI)
<i>Ispitivanja dodatka drugim terapijama</i>			
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s metforminom naspram sulfonilureja+metformin			
Promjena u 52. tjednu (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-beskonačno; 0,059)
Promjena u 104. tjednu (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-beskonačno, -0,006)
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s tiazolidindionom±metformin naspram titrirani tiazolidindion±metformin			
Promjena u 26. tjednu (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-beskonačno; -0,35)
Promjena u 52. tjednu (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-beskonačno; -0,28)
PPS = bolesnici koji su završili ispitivanje po protokolu (engl. <i>per protocol set</i>) LOCF = zadnje opažanje preneseno nadalje (engl. <i>last observation carried forward</i>) * Dokazana statistička neinferiornost i superiornost [†] Srednja vrijednost metodom najmanjih kvadrata prilagođena prema prvobitnom antihiperглиkemijskom terapijskom statusu i početnim vrijednostima			

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Djelotvornost i sigurnost preporučenih doza alogliptina zasebno su ispitane u podskupini bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i teškim oštećenjem bubrega/završnim stadijem bolesti bubrega u placebom kontroliranom ispitivanju (59 bolesnika na alogliptinu i 56 bolesnika na placebo tijekom 6 mjeseci), te je nađeno da dosljedno odgovaraju profilu dobivenom u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina starosti)

Djelotvornost alogliptina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i ≥ 65 godina starosti je u analizi objedinjenih podataka iz pet 26-tjednih placebom kontroliranih ispitivanja bila jednaka kao i u bolesnika < 65 godina starosti.

Dodatno, liječenje s 25 mg alogliptina jedanput na dan dovelo je u 52. tjednu do poboljšanja vrijednosti HbA1c u odnosu na početnu vrijednost koje je bilo slično onom postignutom s glipizidom (srednja vrijednost doze = 5,4 mg). Značajno je da su, iako alogliptin i glipizid postižu sličnu promjenu HbA1c i glukoze u plazmi natašte, epizode hipoglikemije su bile značajno manje učestale u bolesnika koji su primali 25 mg alogliptina (5,4%) u usporedbi s onima koji su primali glipizid (26,0%).

Klinička sigurnost

Kardiovaskularna sigurnost

U analizi objedinjenih podataka iz 13 ispitivanja, ukupne incidencije kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i moždanog udara bez smrtnog ishoda bile su usporedive u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placebo.

Dodatno, prospektivno randomizirano ispitivanje sigurnosti s obzirom na kardiovaskularne ishode provedeno je na 5380 bolesnika s visokim podležućim kardiovaskularnim rizikom kako bi se ispitao učinak alogliptina u usporedbi s placebo (kao dodatak standardnoj terapiji) na velike kardiovaskularne štetne događaje (*engl. major adverse cardiovascular events*, MACE) uključujući i vrijeme do prve pojave bilo kojeg od događaja kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i moždanog udara bez smrtnog ishoda u bolesnika s nedavnim (15 do 90 dana) akutnim koronarnim događajem. Pri uključivanju u ispitivanje bolesnici su imali u prosjeku 61 godinu, prosječno trajanje dijabetesa 9,2 godina i prosječni HbA1c od 8,0%.

Ispitivanje je pokazalo da alogliptin nije povećao rizik za MACE u usporedbi s placebo [omjer hazarda: 0,96; 1-stran 99% Interval pouzdanosti: 0-1,16]. U skupini na alogliptinu, 11,3% bolesnika razvilo je MACE u usporedbi s 11,8% bolesnika u placebo skupini.

	Tablica 5. MACE prijavljeni u ispitivanju kardiovaskularnih ishoda	
	Broj bolesnika (%)	
	Alogliptin 25 mg	Placebo
	N=2701	N=2679
Primarni kompozitni ishod [prvi događaj KV smrti, IM bez smrtnog ishoda i moždanog udara bez smrtnog ishoda]	305 (11,3)	316 (11,8)
Kardiovaskularna smrt*	89 (3,3)	111 (4,1)
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda	187 (6,9)	173 (6,5)
Moždani udar bez smrtnog ishoda	29 (1,1)	32 (1,2)
*Ukupno je umrlo (svi uzroci smrti) 153 ispitanika (5,7%) u skupini na alogliptinu i 173 ispitanika (6,5%) u skupini na placebo.		

U 703 bolesnika javio se događaj unutar sekundarnog MACE kompozitnog ishoda (prvi događaj kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda i hitnog postupka revaskularizacije zbog nestabilne angine). U skupini na alogliptinu, 12,7% (344 ispitanika) imalo je događaj unutar sekundarnog MACE kompozitnog ishoda, u usporedbi s 13,4% (359 ispitanika) u skupini na placebo [omjer hazarda = 0,95; 1-stran 99% Interval pouzdanosti: 0-1,14].

Hipoglikemija

U analizi objedinjenih podataka iz 12 ispitivanja, ukupna incidencija epizoda hipoglikemije bila je niža u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina nego u bolesnika liječenih s 12,5 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placebo (3,6%, 4,6%, 12,9% i 6,2%, istim redoslijedom). Većina tih epizoda bila je blagog do umjerenog intenziteta. Ukupna incidencija epizoda teške hipoglikemije bila je usporediva u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina ili 12,5 mg alogliptina, te niža od incidencije u bolesnika liječenih aktivnom kontrolom ili placebo (0,1%, 0,1%, 0,4% i 0,4%, istim redoslijedom). U prospektivnom randomiziranom kontroliranom ispitivanju kardiovaskularnih ishoda, događaji hipoglikemije koje su prijavili ispitivači bili su slični u bolesnika koji su primali placebo (6,5%) i bolesnika koji su primali alogliptin (6,7%) kao dodatak standardnoj terapiji.

U kliničkom ispitivanju alogliptina kao monoterapije, incidencija hipoglikemije bila je slična kao za placebo, odnosno niža nego za placebo u drugom ispitivanju alogliptina kao dodatka sulfonilureji.

Više stope hipoglikemije opažene su s trojnom terapijom s tiazolidindionom i metforminom, te u kombinaciji s inzulinom, kako je opaženo i s drugim DPP-4 inhibitorima.

Bolesnici (≥ 65 godina starosti) sa šećernom bolešću tipa 2 smatraju se podložnijima epizodama hipoglikemije nego bolesnici < 65 godina starosti. U analizi objedinjenih podataka iz 12 ispitivanja, ukupna incidencija svih epizoda hipoglikemije bila je u bolesnika s ≥ 65 godina starosti liječenih s 25 mg alogliptina (3,8%) slična kao i u onih < 65 godina starosti (3,6%).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Vipidia u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje šećerne bolesti tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika alogliptina bila je slična u zdravih ispitanika i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost alogliptina je približno 100%.

Primjenom uz obrok s visokim sadržajem masti nije bilo promjene u ukupnoj i vršnoj izloženosti alogliptinu. Vipidia se, stoga, može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Nakon primjene jednokratnih peroralnih doza do 800 mg u zdravih ispitanika, alogliptin se brzo apsorbirao i postizao vršne koncentracije u plazmi nakon 1 do 2 sata (medijan T_{max}) nakon doziranja.

Nakon višestrukog doziranja nije opažena klinički značajna akumulacija ni u zdravih ispitanika niti u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Ukupna i vršna izloženost alogliptinu se proporcionalno povećavala povišenjem jednokratnih doza od 6,25 mg do 100 mg alogliptina (što obuhvaća raspon terapijskih doza). Koeficijent varijacije za AUC alogliptina u pojedinačnih ispitanika bio je mali (17%).

Distribucija

Nakon primjene jednokratne intravenske doze od 12,5 mg alogliptina zdravim ispitanicima, volumen distribucije tijekom terminalne faze bio je 417 l što pokazuje da se lijek dobro distribuira u tkiva.

Vežanje alogliptina za proteine plazme je 20-30%.

Biotransformacija

Alogliptin ne prolazi ekstenzivni metabolizam te se 60-70% doze izluči kao nepromijenjen lijek u mokraći.

Nakon primjene peroralne doze [^{14}C] alogliptina pronađena su dva minorna metabolita, N-demetilirani alogliptin, M-I ($< 1\%$ izvornog spoja) i N-acetilirani alogliptin, M-II ($< 6\%$ izvornog spoja). M-I je aktivni metabolit i visoko je selektivni inhibitor DPP-4 slično alogliptinu; M-II ne pokazuje nikakvu inhibicijsku aktivnost na DPP-4 ili bilo koji drugi DPP enzim. *In vitro* podaci pokazuju da u ograničenom metabolizmu alogliptina sudjeluju CYP2D6 i CYP3A4.

In vitro ispitivanja pokazuju da u koncentracijama koje se postižu preporučenom dozom od 25 mg, alogliptin ne inducira CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C9 niti inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4. Ispitivanja *in vitro* su pokazala da je alogliptin blagi induktor CYP3A4, međutim ispitivanja *in vivo* nisu pokazala da alogliptin inducira CYP3A4.

U ispitivanjima *in vitro*, alogliptin nije inhibirao sljedeće bubrežne transportere: OAT1, OAT3 i OCT2.

In vivo alogliptin postoji predominantno kao (R)-enantiomer (>99%) i malo se ili nimalo ne konvertira u kiralni (S)-enantiomer. (S)-enantiomer nije pronađen u terapijskim dozama.

Eliminacija

Alogliptin se eliminira sa srednjim terminalnim poluvijekom ($T_{1/2}$) od približno 21 sat.

Nakon primjene peroralne doze [^{14}C] alogliptina, 76% ukupne radioaktivnosti eliminirano je mokraćom, a 13% stolicom.

Prosječni bubrežni klirens alogliptina (170 ml/min) bio je veći od prosječne procijenjene brzine glomerularne filtracije (približno 120 ml/min), što ukazuje na izvjesnu aktivnu bubrežnu ekskreciju.

Vremenska ovisnost

Ukupna izloženost ($\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$) alogliptinu nakon primjene prve jednokratne bila je slična izloženosti tijekom intervala od 6 dana primjene jedanput na dan ($\text{AUC}_{(0-24)}$). To ukazuje da kinetika alogliptina ne ovisi o vremenu ni nakon višestrukog doziranja.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Jednokratna doza od 50 mg alogliptina primijenjena je u 4 skupine bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrega (klirens kreatinina (CrCl) prema Cockcroft-Gault formuli): blago (CrCl = > 50 do ≤ 80 ml/min), umjereno (CrCl = ≥ 30 do ≤ 50 ml/min), teško (CrCl = < 30 ml/min) i završni stadij bolesti bubrega na hemodijalizi.

U bolesnika s blagim oštećenjem bubrega opaženo je povećanje AUC od približno 1,7 puta. Međutim, kako je distribucija AUC vrijednosti za alogliptin u tih bolesnika bila unutar istog raspona kao i u kontrolnih ispitanika, prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega nije potrebna (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega, ili završnim stadijem bolesti bubrega na hemodijalizi, opaženo je povećanje sistemske izloženosti alogliptinu od približno 2 i 4 puta. (Bolesnici sa završnim stadijem bolesti bubrega su podvrgnuti hemodijalizi odmah nakon doziranja alogliptina. Temeljem srednjih koncentracija dijalizata, tijekom 3-satne hemodijalize ukloni se približno 7% lijeka.) Stoga, kako bi se održale sistemske izloženosti alogliptinu slične onima opaženih u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega, te završnim stadijem bolesti bubrega na dijalizi, potrebno je primjenjivati niže doze alogliptina (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre

U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre je ukupna izloženost alogliptinu bila približno 10% niža, a vršna izloženost alogliptinu bila je približno 8% niža u usporedbi s kontrolnim zdravim ispitanicima. Smatra se da opseg takvog sniženja nije klinički značajan. Stoga u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks 5 do 9) nije potrebna prilagodba doze. Alogliptin nije ispitan u bolesnika sa teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks >9, vidjeti dio 4.2).

Dob, spol, rasa, tjelesna težina

Dob (65-81 godina starosti), spol, rasa (bijela, crna i Azijati) i tjelesna težina nisu imali nikakav klinički značajan učinak na farmakokinetiku alogliptina. Prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika alogliptina u djece i adolescenata < 18 godina starosti nije utvrđena. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksikologije.

Razina bez opaženih štetnih učinaka (eng. *no-observed-adverse-effect level – NOAEL*) u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u štakora i pasa u trajanju do 26 i 39 tjedana pokazala je granice izloženosti koje su približno 147, odnosno 227 puta veće od izloženost koja se kod ljudi postiže pri preporučenoj dozi od 25 mg alogliptina.

Alogliptin nije bio genotoksičan u standardnom setu *in vitro* i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti.

Alogliptin nije bio karcinogen u 2-godišnjim ispitivanjima karcinogenosti provedenim na štakorima i miševima. Minimalna do blaga jednostavna hiperplazija tranzicijskih stanica viđena je u mokraćnom mjehuru muških štakora, kod najmanje primijenjene doze (27 puta veće od izloženosti kod ljudi) bez jasno utvrđenog RBON.

Nisu opažene nuspojave na plodnost, reprodukciju ili rani embrionalni razvoj štakora sve do systemske izloženosti koja je daleko iznad izloženost kod ljudi pri preporučenoj dozi. Iako nije bilo utjecaja na plodnost, u mužjaka je pri izloženosti koja je daleko iznad izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dozi opaženo je blago, statističko povećanje broja abnormalnih spermija.

U štakora alogliptin prolazi posteljicu.

Alogliptin nije bio teratogen u štakora ili kunića pri systemskoj izloženosti na razinama NOAEL daleko iznad izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dozi. Više doze alogliptina nisu bile teratogene, ali su izazvale toksičnost u majke te su bile povezane s odgođenim i/ili nedovoljnim okoštavanjem kostiju i smanjenom fetalnom tjelesnom težinom.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, izloženosti daleko iznad izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dozi nisu naštetile razvoju embrija niti utjecale na rast i razvoj mladunčadi. Više doze alogliptina smanjile su tjelesnu težinu mladunčadi te dovele do razvojnih učinaka koji se smatraju posljedicom niske tjelesne težine.

Ispitivanja u štakora u laktaciji pokazuju da se alogliptin izlučuje u mlijeko.

U mladim štakora nakon uzastopne primjene tijekom 4 i 8 tjedana nisu opaženi učinci povezani s alogliptinom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol
celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Film-ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
makrogol 8000

Tinta za označavanje

šelak
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri od poliklorotrifluoroetilen (PCTFE)/polivinil klorida (PVC) sa protisnom aluminijskom folijom. Veličine pakiranja od 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ili 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/844/019-027, 030

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. rujna 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Slijedom navedenog, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EUDR popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjenje u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Vipidia 6,25 mg filmom obložene tablete

alogliptin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 6,25 mg alogliptina (u obliku alogliptinbenzoata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
84 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Vipidia 6,25 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Vipidia 6,25 mg tablete

alogliptin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Vipidia 12,5 mg filmom obložene tablete

alogliptin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 12,5 mg alogliptina (u obliku alogliptinbenzoata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

10 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
84 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Vipidia 12,5 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Vipidia 12,5 mg tablete

alogliptin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Vipidia 25 mg filmom obložene tablete

alogliptin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 25 mg alogliptina (u obliku alogliptinbenzoata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
84 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Vipidia 25 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Vipidia 25 mg tablete

alogliptin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

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

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Vipidia i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Vipidia
3. Kako uzimati lijek Vipidia
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Vipidia
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Vipidia i za što se koristi

Vipidia sadrži djelatnu tvar alogliptin koja pripada skupini lijekova koji se zovu „oralni antidiijabetici“. Koriste se za snižavanje razina šećera u krvi u odraslih sa šećernom bolešću tipa 2. Šećerna bolest tipa 2 također se zove i dijabetes melitus neovisan o inzulinu.

Vipidia djeluje tako da povisuje razine inzulina u tijelu nakon obroka i smanjuje količinu šećera u tijelu. Mora se uzimati zajedno s drugim antidiijabetičkim lijekovima koje Vam je propisao liječnik, poput sulfonilureja (npr. glipizid, tolbutamid, glibenklamid), metformina i/ili tiazolidindiona (npr. pioglitazon) i metformina i/ili inzulina.

Vipidia se uzima kad se šećer u krvi ne može odgovarajuće kontrolirati dijetom, tjelovježbom i s jednim ili više drugih antidiijabetičkih lijekova. Važno je da nastavite uzimati druge antidiijabetičke lijekove, te da nastavite slijediti savjete o dijeti i tjelovježbi koje ste dobili od medicinske sestre ili liječnika.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Vipidia

NEMOJTE uzimati Vipidiju:

- ako ste alergični na alogliptin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako ste imali ozbiljnu alergijsku reakciju na neki drugi slični lijek koji uzimate radi kontrole

šećera u krvi. Simptomi ozbiljne alergijske reakcije mogu uključivati: osip, izdignute crvene mrlje na koži (koprivnjača), oticanje lica, usnica, jezika i grla što može uzrokovati teškoće pri disanju ili gutanju.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Vipidiju

- ako imate šećernu bolest tipa 1 (Vaše tijelo ne stvara inzulin)
- ako imate dijabetičku ketoacidozu (komplikaciju šećerne bolesti koja se javlja kad se zbog nedostatka inzulina glukoza u tijelu ne može razgraditi). Simptomi uključuju izrazitu žeđ, često mokrenje, gubitak teka, mučninu ili povraćanje te brzi gubitak težine.
- ako uzimate antidijabetički lijek poznat kao sulfonilureja (npr. glipizid, tolbutamid, glibenklamid) ili inzulin. Liječnik će možda htjeti sniziti dozu sulfonilureje ili inzulina ako uz bilo koji od njih uzimate lijek Vipidia kako bi se izbjeglo pretjerano sniženje šećera u krvi (hipoglikemija)
- ako imate bolest bubrega, moći ćete uzimati ovaj lijek, ali liječnik će možda sniziti dozu
- ako imate bolest jetre
- ako patite od zatajenja srca
- ako ste imali alergijske reakcije na bilo koje druge lijekove koje ste uzimali za kontrolu šećera u krvi. Simptomi mogu uključivati generalizirani svrbež i osjećaj vrućine koji posebice zahvaća tjeme, usta, grlo, dlanove ruku i tabane nogu (Stevens-Johnsonov sindrom)
- ako uzimate inzulin ili antidijabetički lijek, liječnik će možda htjeti sniziti dozu drugog antidijabetičkog lijeka ili inzulina ako bilo koji od njih uzimate zajedno s Vipidijom kako bi se izbjeglo pretjerano sniženje šećera u krvi.
- ako imate ili ste imali bolest gušterače.

Djeca i adolescenti

Vipidia se ne preporučuje djeci i adolescentima u dobi do 18 godina zbog nedostatka podataka u tih bolesnika.

Drugi lijekovi i Vipidia

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nema iskustava o primjeni lijeka Vipidia u trudnoća ili tijekom dojenja. Vipidia se ne smije koristiti tijekom trudnoće ili dojenja osim ako liječnik smatra da je to nužno neophodno.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije poznato da Vipidia utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Uzimanje lijeka Vipida u kombinaciji s lijekovima zvanim sulfonilureje, inzulinom ili kombiniranom terapijom s tiazolidindionom uz metformin može uzrokovati preniske razine šećera u krvi (hipoglikemija), što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako uzimati lijek Vipidia

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će lijek Vipidia preporučiti zajedno s jednim ili više drugih lijekova za kontrolu šećera u krvi. Liječnik će Vam reći trebate li promijeniti količinu drugih lijekova koje uzimate.

Preporučena doza je lijeka Vipidia je 25 mg jedanput na dan.

Osobe s bolešću bubrega

Ako imate bolest bubrega liječnik će Vam možda propisati sniženu dozu. To može biti 12,5 mg ili 6,25 mg jedanput na dan, ovisno o težini bolesti bubrega.

Osobe s bolešću jetre

Ako imate blago ili umjereno smanjenu funkciju jetre, preporučena doza lijeka Vipidia je 25 mg jedanput na dan. Ovaj lijek se ne preporučuje bolesnicima s teško smanjenom funkcijom jetre jer nema podataka o primjeni u tih bolesnika.

Tabletu progutajte cijelu s vodom. Ovaj lijek možete uzeti s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više lijeka Vipidia nego što ste trebali

Ako uzmete više tableta nego što ste trebali, ili ako netko drugi ili dijete uzme Vaš lijek, odmah se obratite Vašem liječniku ili najbližoj Hitnoj službi. Ponesite sa sobom ovu uputu ili nekoliko tableta kako bi liječnik točno znao što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Vipidia

Ako ste zaboravili uzeti dozu, uzmite je čim se sjetite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek Vipidia

Ne prekidajte uzimanje lijeka Vipidia bez savjetovanja s liječnikom. Nakon prekida uzimanja lijeka Vipidia mogu porasti razine šećera u krvi.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

PREKINITE uzimanje lijeka Vipidia i odmah se javite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih **ozbiljnih nuspojava**:

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka):

- **Alergijska reakcija.** Simptomi mogu uključivati: osip, koprivnjaču, teškoće pri gutanju ili disanju, oticanje usnica, lica, grla ili jezika, te osjećaj nesvjestice.
- **Teška alergijska reakcija:** oštećenja ili mrlje na koži, koje mogu napredovati do rana okruženih blijedim ili crvenim prstenovima, stvaranje mjehura i/ili ljuštenje kože, moguće sa simptomima poput svrbeža, vrućice, općeg lošeg osjećanja, bolnih zglobova, problema s vidom, pečenja, boli ili svrbeža očiju, te rana po sluznici usta (Stevens-Johnsonov sindrom i *Erythema multiforme*).
- **Jaka i ustrajna bol** u trbuhu (u području želuca) koja može sezati do leđa, kao i mučnina i povraćanje, što može biti znak upale gušterače (pankreatitis).

Savjetujte se s liječnikom ako primijetite sljedeće nuspojave:

Česte (mogu se pojaviti kod do 1 od 10 osoba)

- **Simptomi niskog šećera u krvi** (hipoglikemija) mogu se javiti kada se Vipidia uzima u kombinaciji s inzulinom ili sulfonilurejama (npr. glipizid, tolbutamid, glibenklamid).
Simptomi mogu uključivati: drhtavicu, znojenje, tjeskobu, zamućen vid, trnce u usnicama, bljedilo, promjena raspoloženja i osjećaj smetenosti. Šećer u krvi može pasti ispod normalne

razine, ali može se ponovno povisiti uzimanjem šećera. Preporučuje se da uz sebe imate kocke šećera, slatkiše, kekse ili slatki voćni sok.

- simptomi nalik prehladi poput grlobolje, punog ili začepljenog nosa,
- osip
- svrbež kože
- glavobolja
- bol u trbuhu
- proljev
- probavne tegobe, žgaravica

Nepoznate učestalosti

- problemi s jetrom poput mučnine ili povraćanja, boli u trbuhu, neobičnog ili neobjašnjivog umora, gubitka teka, tamne mokraće ili žutila kože ili bjeloočnica.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave također možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Vipidia

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i na blisteru iza „Rok valjanosti“/ EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vipidia sadrži

- **Djelatna tvar** je alogliptin.

Svaka tableta od 25 mg sadrži alogliptinbenzoat koji odgovara 25 mg alogliptina

- **Drugi sastojci** su: manitol, mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, hipromeloza, titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), makrogol 8000, šelak i crni željezov oksid (E172).

Svaka tableta od 12,5 mg sadrži alogliptinbenzoat koji odgovara 12,5 mg alogliptina

- **Drugi sastojci** su: manitol, mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, hipromeloza, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), makrogol 8000, šelak i crni željezov oksid (E172).

Svaka tableta od 6,25 mg sadrži alogliptinbenzoat koji odgovara 6,25 mg alogliptina

- **Drugi sastojci** su: manitol, mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, hipromeloza, titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), makrogol 8000, šelak i crni željezov oksid (E172).

Kako Vipidia izgleda i sadržaj pakiranja

- Vipidia 25 mg filmom obložene tablete (tablete) su svijetlocrvene, ovalne (otprilike 9,1 mm duge i 5,1 mm široke), bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „TAK“ i „ALG-25“ otisnutom sivom tintom na jednoj strani.

- Vipidia 12,5 mg filmom obložene tablete (tablete) su žute, ovalne (otprilike 9,1 mm duge i 5,1 mm široke), bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „TAK“ i „ALG-12,5“ otisnutom sivom tintom na jednoj strani.
- Vipidia 6,25 mg filmom obložene tablete (tablete) su svijetlo ružičaste, ovalne (otprilike 9,1 mm duge i 5,1 mm široke), bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom „TAK“ i „ALG-6,25“ otisnutom sivom tintom na jednoj strani.

Vipidia je dostupna u blister pakiranjima koja sadrže 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ili 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

Proizvođač

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg

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

Lietuva

”Takeda” UAB
Tel: +370 521 09 070
info@nycomed.lt

България

Такеда България
Тел.: +359 2 958 27 36; +359 2 958 15 29

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722

Malta

Takeda
Tel: +45 46 77 11 11

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf/Tel: +45 46 77 11 11

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325
medinfo@takeda.de

Norge

Takeda Nycomed AS
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@nycomed.no

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: ++372 6177 669
info@nycomed.ee

Österreich

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

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Tel: +30 210 6729570
gr.info@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

France

Takeda France S.A.S
Tél: +33 1 56 61 48 48

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Limited
Tel: +353 (0) 1 6420021

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Κύπρος

Takeda
Τηλ: +45 46 77 11 11

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Polska

Takeda Polska Sp. z o.o
tel. +48 22 608 13 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: +351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Tel: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Oy Leiras Takeda Pharmaceuticals Ab
Tel. +358 20 746 5000

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 1628 537 900

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA PREPORUKU IZMJENE UVJETA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) za lijek Vipidia, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

Analiza 22 slučaja erythema multiforme prijavljenih kao ozbiljnih štetnih događaja lijekova koji sadrže alogliptin ukazala je da je povezanost između događaja i uzimanja alogliptina vjerojatna, jer u 7 ozbiljnih slučajeva nije bilo drugih čimbenika koji bi utjecali na njegovu pojavu, a u 16 od 22 ozbiljna slučaja nuspojava se povukla nakon prestanka davanja lijeka (pozitivan „dechallenge“). Nadalje, ekfolijativne reakcije kože su zabilježene uz inhibitore dipeptidil peptidaze 4 (DPP4).

Eksfolijativni poremećaji kože općenito, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), već su navedeni u dijelu 4.8 SmPC-a lijekova Incresync, Vipdomet i Vipidia. Međutim, s obzirom da se erythema multiforme razlikuje po kliničkoj prezentaciji i etiologiji od SJS-a, traži se od nositelja odobrenja da uvrsti „erythema multiforme“ u tablicu nuspojava u dio 4.8 SmPC-a. Nadalje, potrebno je prilagoditi tekst o preosjetljivosti u dijelu 4.4.

Stoga, prema dostupnim podacima o erythema multiforme, PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku opravdane. CHMP se slaže sa znanstvenim zaključkom PRAC-a i preporučenim izmjenama SmPC-a i Upute o lijeku.

Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za lijek Vipidia, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka koji sadrži djelatnu tvar alogliptin povoljan, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.