

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vipidia 6,25 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

6,25 mg alogliptinnek megfelelő alogliptin-benzoát tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Világos rózsaszín, ovális (körülbelül 9,1 mm hosszú és 5,1 mm széles), bikonvex filmtabletta, egyik oldalon szürke jelölőfestékes „TAK” és „ALG-6.25” nyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vipidia 2-es típusú diabetesben szenvedő, 18 éves vagy annál idősebb felnőtteknek javallott a glykaemiás kontroll javítására más glükózcsökkentő gyógyszerekkel, köztük inzulinnal kombinációban, ha ezek diétával és testmozgással együtt nem biztosítanak megfelelő glykaemiás kontrollt (lásd 4.4, 4.5 és 5.1 pontokat a különböző kombinációkról rendelkezésre álló adatokról).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A különböző adagolási sémákhoz a Vipidia elérhető 25 mg-os, 12,5 mg-os illetve 6,25 mg-os hatáserősségű filmtablettaként.

Felnőttek (≥ 18 éves)

Az alogliptin ajánlott dózisa egy 25 mg-os tablett naponta egyszer adjuváns terápiaként, metformin, egy tiazolidindion, egy szulfanilurea vagy inzulin mellett illetve hármas terápiaként metformin és egy tiazolidindion vagy inzulin mellett.

Ha az alogliptint metforminnal és/vagy egy tiazolidindionnal alkalmazzák kombinációban, a metformin és/vagy a tiazolidindion dózisát fenn kell tartani, és a Vipidiát egyidejűleg kell alkalmazni.

Ha az alogliptint szulfanilureával vagy inzulinnal alkalmazzák kombinációban, a szulfanilurea vagy az inzulin alacsonyabb dózisa megfontolható a hypoglykaemia kockázatának csökkentésére (lásd 4.4 pont).

Óvatosan kell eljárni, ha az alogliptint metforminnal és egy tiazolidindionnal kombinációban alkalmazzák, mivel a hypoglykaemia fokozott kockázatát figyelték meg ezen hármas terápia esetén

(lásd 4.4 pont). Hypoglykaemia esetén a tiazolidindion vagy a metformin alacsonyabb dózisa mérlegelhető.

Az alogliptin biztonságosságát és hatásosságát metforminnal és szulfonilureával hármas terápiában használva még nem teljesen igazolták.

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥65 éves)

Dózismódosítás az életkor alapján nem szükséges. Azonban előrehaladott korú betegeknél, az ebben a betegcsoportban potenciálisan csökkent veseműködés miatt, az alogliptin adagolásának konzervatívnak kell lennie.

Vesekárosodás

Enyhe vesekárosodásban (kreatinin clearance >50 - ≤80 ml/perc) szenvedő betegeknél nem szükséges az alogliptin dózisének módosítása (lásd 5.2 pont).

Közepesen súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance ≥30 - ≤50 ml/perc) szenvedő betegeknél az alogliptin ajánlott dózisének felét kell alkalmazni (12,5 mg naponta egyszer, lásd 5.2 pont).

Súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance <30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízisre szoruló betegeknek az alogliptin ajánlott dózisének negyedét kell adni (6,25 mg naponta egyszer, lásd 5.2 pont). Az alogliptin a dialízis idejétől függetlenül alkalmazható. Művesekezelésben részesülő betegeknél a tapasztalat korlátozott. Az alogliptint nem vizsgálták peritoneális dialízisben részesülő betegeken (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A vesefunkció megfelelő vizsgálata ajánlott a kezelés megkezdése előtt, majd utána rendszeresen (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Enyhe – közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám 5-9) szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. Az alogliptint súlyos májkárosodásban (Child-Pugh érték >9) szenvedő betegek körében nem vizsgálták, ezért alkalmazása az ilyen betegeknél nem ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek

A Vipidia biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazás.

A Vipidiát naponta egyszer kell bevenni étellel vagy anélkül. A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni.

Ha egy dózis kimaradt, azonnal be kell venni, amint a betegnek eszébe jut. Ugyanazon a napon nem szabad kétszeres adagot bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység vagy a kórtörténetben szereplő súlyos túlérzékenységi reakció, beleértve az anafilaxiás reakciót, az anafilaxiás shockot és az angioödémát is bármely dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)-gátlóval szemben (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

A Vipidia nem használható 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy diabeteses ketoacidózis kezelésére. A Vipidia nem helyettesíti az inzulint inzulint igénylő betegeknél.

Használat más antihyperglykaemiás gyógyszerekkel és a hypoglykaemia

A hypoglykaemia fokozott kockázata miatt szulfanilureával, inzulinnal kombinációban vagy tiazolidindionnal plusz metforminnal kombinációs terápiában ezen gyógyszerek alacsonyabb dózisa mérlegelhető a hypoglykaemia kockázatának csökkentésére, amennyiben ezeket a gyógyszereket alogliptinnel kombinálva alkalmazzák (lásd 4.2 pont).

Nem vizsgált kombinációk

Az alogliptint nem vizsgálták nátrium-glükóz-kotranszporter-2 (SGLT-2)-gátlókkal vagy glukagonszerű fehérje 1 (GLP-1)-analógokkal kombinációban és formálisan hármas terápiában metforminnal és egy szulfanilureával sem.

Vesekárosodás

Mivel közepesen súlyos, súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, valamint dialízist igénylő végstádiumú vesebetegségben a dózis módosítása szükséges, ezért a vesefunkció megfelelő vizsgálata ajánlott az alogliptin terápia megkezdése előtt, majd utána rendszeresen (lásd 4.2 pont).

Művesekezelést igénylő betegeknél a tapasztalat korlátozott. Az alogliptint nem vizsgálták peritoneális dialízisben részesülő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Az alogliptint súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám >9) szenvedő betegek körében nem vizsgálták, ezért alkalmazása ezen betegek számára nem ajánlott (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Szívelégtelenség

A *New York Heart Association* szerinti III és IV funkcionális stádiumú, pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a tapasztalatok korlátozottak, ezért óvatosság szükséges ezen betegeknél.

Túlérzékenységi reakciók

Túlérzékenységi reakciókat, beleértve az anafilaxiás reakciókat, angioödémát és exfoliatív bőrbetegségeket, köztük Stevens-Johnson szindrómát, figyeltek meg DPP-4-gátlóknál és jelentettek spontán az alogliptinnel kapcsolatban a gyógyszer forgalomba hozatalát követően. Az alogliptin klinikai vizsgálataiban anafilaxiás reakciókat kis gyakorisággal jelentettek.

Pancreatitis acuta

A DPP-4-gátlók használata pancreatitis acuta kialakulásának kockázatával társult. 13 vizsgálat adatainak összesített elemzésében 25 mg alogliptinnel, 12,5 mg alogliptinnel, aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegeknél a pancreatitistről szóló jelentések teljes aránya sorrendben 2, 1, 1 vagy 0 esemény/1000 betegév volt. A kardiovaszkularis kimenetel vizsgálatban a pancreatitistről szóló jelentések aránya az alogliptinnel vagy placebóval kezelt betegeknél sorrendben 3 illetve 2 esemény volt 1000 betegévenként. Forgalomba hozatalát követően előfordultak pancreatitis acutával kapcsolatos spontán mellékhatás jelentések. A betegeket tájékoztatni kell a pancreatitis acuta jellemző tüneteiről: tartós és erős hasi fájdalom, mely a hát felé sugározhat. Pancreatitis gyanúja esetén a Vipidia adását le

kell állítani. Ha a pancreatitis acuta igazolásra került, a Vipidia adását nem szabad újratekdeni. Ha a beteg kórtörténetében pancreatitis szerepel, elővigyázatosság javasolt.

Májat érintő hatások

A forgalomba hozatalt követően érkeztek májműködési zavarra vonatkozó jelentések, beleértve a májelégtelenséget is. Ok-okozati összefüggést nem állapítottak meg. A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a lehetséges májfunkciós zavarok miatt. Májkárosodásra utaló tünetek esetén azonnal májfunkciós vizsgálatokat kell végezni. Ha eltérést tapasztalnak, és más etiológiát nem állapítanak meg, az alogliptin kezelés megszüntetése megfontolandó.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatásai az alogliptinre

Az alogliptin elsősorban változatlan formában választódik ki a vizeletbe. A citokróm (CYP) P450 enzimrendszeren való metabolizmusa elhanyagolható (lásd 5.2 pont). CYP-gátlókkal való interakció így nem várható, és interakciót eddig nem mutattak ki.

Klinikai interakciós vizsgálatokból származó adatok azt is igazolták, hogy a gemfibrozilnak (egy CYP2C8/9-gátló), a flukonazolnak (egy CYP2C9-gátló), a ketokonazolnak (egy CYP3A4-gátló), a ciklosporinnak (egy p-glikoprotein-gátló), a voglibóznak (egy alfa-glükozidáz-gátló) a digoxinnak, a metforminnak, a cimetidinnek, a pioglitazonnak vagy az atorvasztatinnak nincs klinikailag releváns hatása az alogliptin farmakokinetikájára.

Az alogliptin hatásai más gyógyszerekre

In vitro vizsgálatok arra utalnak, hogy az alogliptin nem gátolja, és nem is serkenti a CYP450 izoenzimeket az ajánlott 25 mg-os alogliptin dózisznál elért koncentrációkban (lásd 5.2 pont). A CYP450 izoenzimek szubsztrátaival interakció így nem várható, és interakciót eddig nem mutattak ki. *In vitro* vizsgálatokban az alogliptin nem bizonyult sem szubsztrátnak, sem inhibitornak a vesében zajló gyógyszerdiszpozíció kulcs transzportereire nézve, melyek a szerves anion transzporter-1, a szerves anion transzporter-3 vagy a szerves kation transzporter-2 (OCT2). Továbbá klinikai adatok nem utalnak interakcióra p-glikoprotein-gátlókkal vagy szubsztrátokkal.

Klinikai vizsgálatokban az alogliptinnek nem volt klinikailag releváns hatása a koffein, az (R)-warfarin, a pioglitazon, a gliburid, a tolbutamid, az (S)-warfarin, a dextrometorfán, az atorvasztatin, a midazolám, egy orális fogamzásgátló (noretindron és etinil-ösztadiol), a digoxin, a fexofenadin, a metformin vagy a cimetidin farmakokinetikájára, bár az *in vivo* bizonyíték alapján kisfokú tendenciát mutatott a CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glikoprotein és az OCT2 szubsztrátaival való interakció előidézésére.

Egészséges egyéneknél warfarinnal egyidejűleg adva az alogliptinnek nem volt hatása a protrombin időre vagy az *International Normalised Ratio* (INR) értékre.

Kombináció más antidiabetikus gyógyszerekkel

Metforminnal, pioglitazonnal (tiazolidindion), voglibózzal (alfa-glükozidáz-gátló) és gliburiddal (szulfanilurea) végzett vizsgálatok eredményei nem mutattak klinikailag releváns farmakokinetikai interakciókat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az alogliptin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Az alogliptin alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az alogliptin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek az alogliptin kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel vagy az alogliptin kezelést szakítják meg, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint az alogliptin terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Az alogliptin fertilitásra gyakorolt hatását emberben nem vizsgálták. Állatkísérletekben fertilitásra gyakorolt káros hatásokat nem figyeltek meg (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vipidia nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a betegeket figyelmeztetni kell a hypoglykaemia kockázatára, amennyiben szulfanilureával, inzulinnal kombinálják vagy tiazolidindion és metformin kombinációs terápiában kerül alkalmazásra.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A közölt információ összesen 9405, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegen alapul, köztük 3750 beteget kezeltek 25 mg alogliptinnel és 2476 beteget kezeltek 12,5 mg alogliptinnel, akik egy II fázisú vagy 12, III fázisú, kettős-vak, placebo- vagy aktív kontrollos klinikai vizsgálatban vettek részt. Továbbá a kardiovaszkularis kimenetel vizsgálatát végezték 5380, 2-es típusú diabetesben szenvedő és nemrégiben akut coronaria szindróma eseményen átesett, 2701, alogliptinre randomizált és 2679, placebo-ra randomizált betegen. Ezen vizsgálatok az alogliptin glykaemiás kontrollra gyakorolt hatásait, valamint az alogliptin biztonságosságát értékelték önmagában adva, kezdő kombinációs terápiaként metforminnal vagy egy tiazolidindionnal, illetve metforminhoz vagy egy szulfanilureához vagy egy tiazolidindionhoz (metforminnal vagy egy szulfanilureával vagy azok nélkül) vagy inzulinhoz (metforminnal vagy anélkül) hozzáadott terápiaként.

13 vizsgálat adatainak összevont elemzésében a nemkívánatos események, a súlyos nemkívánatos események és a terápia megszakítását eredményező nemkívánatos események összesített gyakorisága összevethető volt a 25 mg alogliptinnel, 12,5 mg alogliptinnel, aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegeknél. A leggyakoribb mellékhatás a 25 mg alogliptinnel kezelt betegeknél a fejfájás volt.

Az alogliptin biztonságossága hasonló volt időseknél (≥ 65 éves) és nem időseknél (< 65 éves).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások felsorolása szervrendszer és gyakoriság szerinti. A gyakoriságok definíciója: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az 5659 betegre kiterjedő, alogliptin monoterápiás vagy hozzáadott kombinációs terápiás, pivotális, III fázisú klinikai vizsgálatok összegzésében, a megfigyelt mellékhatások alább kerülnek felsorolásra (1. táblázat).

1. táblázat: A pivotális, III fázisú, kontrollos, összevont klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatások	
Szervrendszer Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága
<i>Fertőző betegségek és parazita-fertőzések</i> felsőlégúti fertőzések nasopharyngitis	gyakori gyakori
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i> fejfájás	gyakori
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i> hasi fájdalom gastrooesophagealis reflux betegség	gyakori gyakori
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i> viszketés bőrkiütés	gyakori gyakori

Forgalmazást követő tapasztalatok

A 2. táblázat további mellékhatásokat mutat be, melyeket spontán jelentettek a forgalmazás során.

2. táblázat: Az alogliptin spontán jelentett, forgalmazás utáni mellékhatásai	
Szervrendszer Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i> túlérzékenység	nem ismert
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i> pancreatitis acuta	nem ismert
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i> májműködési zavar, köztük májelgtelenség	nem ismert
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i> exfoliatív bőrbetegségek, köztük Stevens-Johnson szindróma angioödéma csalánkiütés	nem ismert nem ismert nem ismert

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatokban az alogliptin legmagasabb alkalmazott dózisa egészséges egyéneknél az egyszeri 800 mg-os adag illetve 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a napi egyszeri 400 mg-os adag 14 napon át (az ajánlott napi 25 mg-os alogliptin dózis sorrendben 32-szerese, illetve 16-szorosa) volt.

Kezelés

Túlادagolás esetén megfelelő szupportív kezelést kell alkalmazni, a beteg klinikai állapotához igazítva.

Hemodialízis az alogliptin minimális mennyiségét távolítja el (egy 3 órás dialízis kezelés során az anyag kb. 7%-a került eltávolításra). Túlادagoláskor a hemodialízis klinikai haszna emiatt csekély. Nem ismert, hogy a peritoneális dialízis eltávolítja-e az alogliptint.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) inhibitorok.

ATC kód: A10BH04

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

Az alogliptin a DPP-4 erős és igen szelektív gátlója, több, mint 10 000-szer szelektívebb a DPP-4, mint más hasonló enzimek, köztük a DPP-8 és a DPP-9 iránt. A DPP-4 az inkretin hormonok, a glukagonszerű fehérje-1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1) és a glükózfüggő inzulinotróp polipeptid (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*, GIP) gyors lebontásában szerepet játszó fő enzim, ezek a bélben szabadulnak fel, és szintjük az étkezésre adott válaszként emelkedik. A GLP-1 és a GIP fokozza az inzulin bioszintézisét és szekrécióját a hasnyálmirigy béta-sejtjeiből, míg a GLP-1 egyaránt gátolja a glukagon szekrécióját és a máj glükóz termelését. Az alogliptin így glükózfüggő mechanizmussal javítja a glykaemiás kontrollt, mely által az inzulinválasztás fokozott és a glukagonszint csökkent, amikor a glükózszint magas.

Klinikai hatásosság

Az alogliptint vizsgálták monoterápiaként, kezdő terápiaként metforminnal vagy egy tiazolidindionnal kombinálva és hozzáadott terápiaként metforminnal vagy egy szulfanilureával vagy egy tiazolidindionnal (metforminnal vagy egy szulfanilureával vagy azok nélkül) vagy inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kombinálva.

25 mg alogliptin alkalmazása 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a DPP-4-gátlás csúcsát 1-2 órán belül eredményezte, és meghaladta a 93%-ot mind az egyszeri 25 mg-os adag, mind a 14 napos, napi egyszeri dozírozás után. A DPP-4 gátlása 81% fölé maradt 24 órával a 14 napos dozírozás után. A reggeli, ebéd és vacsora utáni 4 órás postprandialis glükózkoncentrációkat átlagolva a 14 napos, 25 mg-os alogliptin-kezelés placebóra korrigálva, a kiindulási értékhez képest átlagosan -35,2 mg/dl-es csökkenést eredményezett.

A 25 mg alogliptin önmagában és 30 mg pioglitazonnal kombinálva is jelentős csökkenést eredményezett a postprandialis glükóz és postprandialis glukagon értékekben, emellett szignifikánsan ($p < 0,05$) emelte a postprandialis aktív GLP-1 szinteket a 16. héten a plácóval összehasonlítva. Továbbá, 25 mg alogliptin önmagában és 30 mg pioglitazonnal kombinációban statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$) csökkenést eredményezett az össztrigliceridben a 16. héten, amit a placebohoz viszonyított, a kiindulási értékben bekövetkezett további postprandiális $AUC_{(0-8)}$ változással mértek.

Összesen 14 779, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg - köztük 6448 beteget kezeltek 25 mg alogliptinnel illetve 2476 beteget kezeltek 12,5 mg alogliptinnel - vett részt egy II fázisú és 13, III fázisú (köztük a kardiovaszkuláris kimenetel vizsgálat), kettős-vak, placebo- vagy aktív kontrollos klinikai vizsgálatban, melyeket az alogliptin glykaemiás kontrollra gyakorolt hatásainak és biztonságosságának értékelésére végeztek. Ezen vizsgálatokban 2257, alogliptinnel kezelt beteg volt ≥ 65 éves és 386, alogliptinnel kezelt beteg volt ≥ 75 éves. A vizsgálatokban 4215 enyhe

vesekárosodásban szenvedő, 1290 közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő és 82 súlyosan vesekárosodott/végstádiumú vesebetegségben szenvedő beteg vett részt, akiket alogliptinnel kezeltek.

Összességében az ajánlott 25 mg-os napi alogliptin dózisu kezelés monoterápiában, kezdő vagy hozzáadott kombinációs terápiként javította a glykaemiás kontrollt. Ezt a glikált hemoglobin (HbA1c) és az éhomi szérum glükóz klinikailag releváns és statisztikailag szignifikáns csökkenése alapján határozták meg a kontrollhoz képest, a kiindulási értéktől a vizsgálat végpontjáig. A HbA1c-csökkenések hasonlóak voltak a különböző, köztük a vesekárosodás, az életkor, a nem és a testtömegindex szerinti alcsoportokban, míg kismértékű különbség volt a rasszok között (pl. fehér és nem fehér). A kontrollhoz viszonyítva, klinikailag jelentős HbA1c-csökkenést is megfigyeltek 25 mg alogliptin esetén, függetlenül a kiindulási alapkezeléstől. Magasabb kiinduláskori HbA1c nagyobb HbA1c-csökkenéssel társult. Általában az alogliptin testtömegre és lipidekre gyakorolt hatása semleges volt.

Alogliptin monoterápiaként

Napi egyszeri 25 mg-os alogliptin kezelés a HbA1c és az éhomi szérum glükóz statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte a kiinduláshoz képest, a placebo-kontrollhoz hasonlítva a 26. héten (3. táblázat).

Alogliptin hozzáadott terápiként metforminnal

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása metformin-hidroklorid terápiához (az átlagos dózis = 1847 mg) a HbA1c és az éhomi szérum glükóz statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte a kiinduláshoz képest a 26. héten placebo hozzáadásához viszonyítva (3. táblázat). Szignifikánsan ($p < 0,001$) több 25 mg alogliptint kapó beteg (44,4%) érte el a $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket a 26. héten, mint placebót kapó (18,3%).

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása a metformin-hidroklorid terápiához (átlagos dózis = 1835 mg) a HbA1c kiindulási értékhez viszonyított javulását eredményezte az 52. héten és a 104. héten. Az 52. héten a 25 mg alogliptin plusz metforminnal elért HbA1c csökkenés (-0,76%, 4. táblázat) hasonló volt a glipizid (átlagos dózis = 5,2 mg) plusz metformin-hidroklorid terápiánál (átlagos dózis = 1824 mg, -0,73%) elérthez. A 104. héten a 25 mg alogliptin plusz metforminnal elért HbA1c csökkenés (-0,72%, 4. táblázat) nagyobb volt a glipizid plusz metforminnál (-0,59%) elérthez képest. Az éhomi vércukorszint kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása az 52. héten szignifikánsan nagyobb volt a 25 mg alogliptin plusz metforminnál, mint a glipizid plusz metforminnál ($p < 0,001$). A 104. hétre az éhomi vércukorszint kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása 25 mg alogliptin és metformin esetén -3,2 mg/dl volt, szemben a glipizid és metformin esetén észlelt 5,4 mg/dl-rel. Több, 25 mg alogliptint és metformint kapó beteg (48,5%) érte el a $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket, mint glipizidet és metformint kapó (42,8%) ($p = 0,004$).

Alogliptin hozzáadott terápiként egy szulfanilureával

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása gliburid terápiához (az átlagos dózis = 12,2 mg) a HbA1c és az éhomi szérum glükóz statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte a kiinduláshoz képest a 26. héten placebo hozzáadásához hasonlítva (3. táblázat). Az éhomi szérum glükóz átlagos változása a kiinduláshoz képest az 52. héten 25 mg alogliptin esetén 8,4 mg/dl-es csökkenést mutatott a placebónál megfigyelt 2,2 mg/dl-es növekedéssel összehasonlítva. Szignifikánsan több ($p = 0,002$) 25 mg alogliptint kapó beteg (34,8%) érte el a $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket a 26. héten, mint placebót kapó (18,2%).

Alogliptin hozzáadott terápiként egy tiazolidindionnal

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása pioglitazon terápiához (az átlagos dózis = 35,0 mg metforminnal vagy egy szulfanilureával vagy azok nélkül) a HbA1c és az éhomi szérum glükóz statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte a kiinduláshoz képest a 26. héten placebo hozzáadásához hasonlítva (3. táblázat). Klinikailag jelentős HbA1c-csökkenést is megfigyeltek 25 mg alogliptin esetén a placebohoz képest, függetlenül attól, hogy a beteg kapott-e egyidejű metformin vagy szulfanilurea terápiát. Szignifikánsan több ($p = 0,004$) 25 mg alogliptint kapó beteg (49,2%) érte el a $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket a 26. héten, mint placebót kapó (34,0%).

Alogliptin hozzáadott terápiaként egy tiazolidindionnal és metforminnal

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása 30 mg-os pioglitazon és metformin-hidroklorid terápiához (az átlagos dózis = 1867,9 mg) a HbA1c és az éhomi szérum glükóz javulását eredményezte a kiinduláshoz képest az 52. héten, ami nem volt rosszabb és statisztikailag jobb volt, mint amit 45 mg pioglitazon és metformin-hidroklorid terápia (az átlagos dózis = 1847,6 mg, 4. táblázat) hozott létre. A 25 mg alogliptin plusz 30 mg pioglitazon és metformin esetén megfigyelt jelentős HbA1c-csökkenés a teljes 52 hetes kezelési periódus alatt következetesen jelen volt 45 mg pioglitazonnal és metforminnal összehasonlítva ($p < 0,001$ minden időpontban). Továbbá az éhomi szérum glükóz átlagos változása a kiinduláshoz képest az 52. héten 25 mg alogliptin plusz 30 mg pioglitazon és metformin esetén szignifikánsan nagyobb volt, mint a 45 mg pioglitazon és metformin esetén ($p < 0,001$). Szignifikánsan több ($p < 0,001$) 25 mg alogliptint plusz 30 mg pioglitazont és metformint (33,2%) kapó beteg érte el a $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket az 52. héten, mint 45 mg pioglitazont és metformint kapó beteg (21,3%).

Alogliptin hozzáadott terápiaként inzulinnal (metforminnal vagy anélkül)

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása inzulin terápiához (átlagos dózis = 56,5 NE metforminnal vagy anélkül) a HbA1c és az éhomi szérum glükóz statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte a kiinduláshoz képest a 26. héten placebo hozzáadásával összehasonlítva (3. táblázat). Klinikailag szignifikáns HbA1c-csökkenést is megfigyeltek 25 mg alogliptin esetén a placebohoz képest, függetlenül attól, hogy a beteg kapott-e egyidejű metformin terápiát vagy sem. Több 25 mg alogliptint kapó beteg (7,8%) érte el a $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket a 26. héten, mint placebót kapó (0,8%).

3. táblázat: A HbA1c változása (%) a kiinduláshoz képest 25 mg alogliptinnél a 26. héten placebo-kontrollos vizsgálat szerint (FAS, LOCF)			
Vizsgálat	Az átlagos kiindulási HbA1c (%) (SD)	A HbA1c átlagos változása a kiindulástól (%)[†] (SE)	A HbA1c placebora korrigált változása a kiindulástól (%)[†] (2-oldalas 95% CI)
<i>Monoterápia placebo-kontrollos vizsgálata</i>			
25 mg alogliptin napi egyszer (n = 128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80, -0,35)
<i>Hozzáadott kombinációs terápia kontrollos vizsgálatok</i>			
25 mg alogliptin napi egyszer metforminnal (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
25 mg alogliptin napi egyszer egy szulfanilureával (n = 197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
25 mg alogliptin napi egyszer tiazolidindionnal ± metforminnal vagy egy szulfanilureával (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
25 mg alogliptin napi egyszer inzulinnal ± metforminnal (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = full analysis set – teljes analízis szett LOCF = last observation carried forward - az utolsó megfigyelés továbbvitelével [†] Legkisebb négyzetek átlagai a korábbi antihyperglykaemiás terápia státuszára és a kiindulási értékekre igazítva * $p < 0,001$ placebóval vagy placebo+kombinációs kezeléssel összehasonlítva			

4. táblázat: A HbA1c változása (%) a kiinduláshoz képest 25 mg alogliptinnél aktív kontrollos vizsgálatok szerint (PPS, LOCF)			
Vizsgálat	Az átlagos kiindulási HbA1c (%) (SD)	A HbA1c átlagos változása a kiindulástól (%)[†] (SE)	A HbA1c kezeléssel korrigált változása a kiindulástól (%)[†] (1-oldalas CI)
<i>Hozzáadott kombinációs terápia vizsgálatok</i>			
25 mg alogliptin napi egyszer metforminnal vs. egy szulfanilurea és metformin			
változás az 52. héten (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-végtelen, 0,059)
változás a 104. héten (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-végtelen -0,006)
25 mg alogliptin napi egyszer tiazolidindionnal és metforminnal vs. egy titráló tiazolidindion és metformin			
változás a 26. héten (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-végtelen, -0,35)
változás az 52. héten (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-végtelen, -0,28)
PPS = <i>per protocol set</i> – protokoll szett szerint LOCF = <i>last observation carried forward</i> - az utolsó megfigyelés továbbvitelével * a „nem rosszabb mint” és a „jobb mint” statisztikailag igazolt [†] Legkisebb négyzetek átlagai a korábbi antihyperglykaemiás terápia státuszára és a kiindulási értékekre igazítva			

Vesekárosodott betegek

Az alogliptin ajánlott dózisainak hatásosságát és biztonságosságát egy placebo-kontrollos vizsgálat során 2-es típusú diabetesben szenvedő és súlyosan vesekárosodott/végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek alcsoportjában elkülönítetten tanulmányozták (59 beteg alogliptint és 56 beteg placebót kapott 6 hónapon át), és a normál vesefunkciójú betegeknél kapott profillal megegyezőnek találták.

Idős betegek (≥65 éves)

Az alogliptin hatásossága 2-es típusú diabetesben szenvedő és ≥65 éves betegek esetén öt, 26 hetes placebo-kontrollos vizsgálat összevont elemzésében megegyező volt a <65 éves betegeknél kapottal.

Továbbá napi egyszeri 25 mg-os alogliptin kezelés a HbA1c kiinduláshoz képest elért javulását eredményezte az 52. héten, mely hasonló volt, mint amit a glipizid (az átlagos dózis = 5,4 mg) hozott létre. Fontos, hogy bár az alogliptin és a glipizid HbA1c és éhomi szérum glükóz változásai hasonlóak, a hypoglykaemiás epizódok 25 mg alogliptint kapó betegeknél jelentősen ritkábbak voltak a glipizidet kapókkal összehasonlítva (26,0%).

Klinikai biztonságosság

Kardiovaszkuláris biztonságosság

13 vizsgálat adatainak összevont analizisében a kardiovaszkuláris eredetű halálozás, nem végzetes myocardialis infarctus és nem végzetes stroke együttes incidenciája összevethető volt a 25 mg alogliptinnel, aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegeknél.

Továbbá 5380, meglévő, nagy kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező olyan betegnél, akiknél nemrég (15-90 napja) akut coronaria esemény zajlott le, a standard kezeléshez adott alogliptin főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos eseményekre (major adverse cardiovascular events - MACE), köztük a kardiovaszkuláris eredetű halálozás, a nem végzetes myocardialis infarctus és a nem végzetes stroke alkotta összetett végpont bármely eseményének első előfordulásáig eltelt időre gyakorolt, placebóhoz viszonyított hatásának értékelésére egy prospektív, randomizált, kardiovaszkuláris végpontú, biztonságossági vizsgálatot végeztek. A vizsgálat megkezdésekor a betegek átlagos életkora 61 év, a diabetes átlagos időtartama 9,2 év és az átlagos HbA1c 8,0% volt.

A vizsgálat igazolta, hogy az alogliptin a placebóhoz képest nem fokozza a főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos események meglétének kockázatát [relatív hazard: 0,96; 1-oldalas 99%-os konfidencia intervallum: 0-1,16]. Az alogliptin csoportban a betegek 11,3%-ánál tapasztaltak főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos eseményeket, szemben a placebo csoport betegeinek 11,8%-ával.

5. táblázat A kardiovaszkuláris kimenetel vizsgálatban jelentett MACE		
	Betegek száma (%)	
	25 mg alogliptin	Placebo
	N=2701	N=2679
Elsődleges összetett végpont [kardiovaszkuláris eredetű halálozás, nem végzetes myocardialis infarctus és nem végzetes stroke első eseménye]	305 (11,3)	316 (11,8)
Kardiovaszkuláris eredetű halálozás*	89 (3,3)	111 (4,1)
Nem végzetes myocardialis infarctus	187 (6,9)	173 (6,5)
Nem végzetes stroke	29 (1,1)	32 (1,2)
*Összességében az alogliptin csoportban 153 vizsgálati alany (5,7%) és a placebo csoportban 173 vizsgálati alany (6,5%) halálozott el (összmortalitás)		

703 betegnél tapasztaltak a szekunder, főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos események összetett végpontjába tartozó eseményt (kardiovaszkuláris eredetű halálozás, nem végzetes myocardialis infarctus, nem végzetes stroke és instabil angina miatti sürgős revaszkularizáció első eseménye). Az alogliptin csoport 12,7%-a (344 vizsgálati alany) tapasztalt szekunder, főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos események összetett végpontjába tartozó eseményt szemben a placebo csoport 13,4%-ával (359 vizsgálati alany) [relatív hazard = 0,95; 1-oldalas 99%-os konfidencia intervallum: 0-1,14].

Hypoglykaemia

12 vizsgálat adatainak összesített elemzése szerint a hypoglykaemia bármely epizódjának összesített gyakorisága kisebb volt a 25 mg alogliptinnel kezelt betegeknél, mint a 12,5 mg alogliptinnel, aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegeknél (sorrendben 3,6%, 4,6%, 12,9% és 6,2%). Ezen epizódok többségének intenzitása enyhe vagy közepesen súlyos volt. A súlyos hypoglykaemia epizódjainak összesített gyakorisága hasonló volt a 25 mg alogliptinnel vagy 12,5 mg alogliptinnel kezelt betegeknél, de kisebb gyakoriságú, mint aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegeknél (sorrendben 0,1%, 0,1%, 0,4% és 0,4%). A prospektív, randomizált, kontrollós, kardiovaszkuláris

kimenetel vizsgálatban a vizsgáló által jelentett hypoglykaemias események hasonlóak voltak a placebót kapó betegekénél (6,5%) és a standard kezelés mellett alogliptint kapó betegekénél (6,7%).

A monoterápiában adott alogliptin egyik klinikai vizsgálatában a hypoglykaemia gyakorisága hasonló volt a placebohoz, és alacsonyabb, mint a placeboé egy szulfanilureához adva egy másik vizsgálatban.

A hypoglykaemia nagyobb arányát figyelték meg hármass terápiaiban tiazolidindionnal és metforminnal illetve inzulinnal kombinációban, ahogy ezt más DPP-4-gátlóknál is megfigyelték.

A 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeket (≥ 65 éves) hypoglykaemiás epizódokra fogékonyabbnak tekintik, mint a < 65 éves betegeket. 12 vizsgálat adatainak összesített elemzése szerint a hypoglykaemia bármely epizódjának összesített gyakorisága hasonló volt a 25 mg alogliptinnel kezelt ≥ 65 éves betegekénél (3,8%), mint a < 65 éves betegekénél (3,6%).

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Vipidia vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően 2-es típusú diabetes kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az alogliptin farmakokinetikája hasonlóan bizonyult egészséges egyénekénél és 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekénél.

Felszívódás

Az alogliptin abszolút biohasznosulása kb. 100%.

Nagy zsírtartalmú étel adása nem eredményezett változást az alogliptin teljes és csúcsexpozíciójában, a Vipidia ezért bevehető étellel vagy anélkül.

Egyszeri, legfeljebb 800 mg-os, orális dózisok alkalmazása után egészséges egyénekben az alogliptin gyorsan felszívódott, a csúcs plazmakoncentrációt 1-2 órával (medián t_{max}) az adagolás után érve el.

Ismételt adagolás után nem figyeltek meg klinikailag releváns felhalmozódást, sem egészséges egyénekben, sem 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekben.

Az alogliptin teljes és csúcs expozíciója a 6,25-100 mg-os, egyszeri alogliptin dózisokkal arányosan emelkedett (lefedve a terápiás dózistartományt). Az alogliptin AUC egyénekenkénti variációs koefficiense kicsi volt (17%).

Eloszlás

12,5 mg alogliptin egyszeri intravénás dózisa után egészséges önkéntesekben a végső fázisban a megoszlási térfogat 417 l volt, ami a szer jó szöveti megoszlását jelzi.

Az alogliptin 20-30%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

Az alogliptin metabolizmusa nem kiterjedt, a dózis 60-70%-a változatlan gyógyszerként ürül a vizelettel.

Két kisebb metabolitot mutattak ki [^{14}C] alogliptin orális adagjának alkalmazása után, az N-demetilált alogliptint, az M-I-et (az anyavegyület $< 1\%$ -a), és az N-acetilált alogliptint, az M-II-t (az anyavegyület $< 6\%$ -a). Az M-I hatásos metabolit, az alogliptinhez hasonlóan a DPP-4 igen szelektív gátlója; az M-II

nem mutat semmilyen gátló aktivitást a DPP-4-geyel vagy más DPP-vel rokon enzimekkel szemben. *In vitro* adatok mutatják, hogy a CYP2D6 és a CYP3A4 hozzájárul az alogliptin korlátozott metabolizmusához.

In vitro vizsgálatok jelzik, hogy az alogliptin nem indukálja a CYP1A2-t, a CYP2B6-ot és a CYP2C9-et, továbbá nem gátolja a CYP1A2-t, a CYP2B6-ot, a CYP2C8-at, a CYP2C9-et, CYP2C19-et, CYP2D6-ot vagy a CYP3A4-et az ajánlott 25 mg-os alogliptin dózissnál elért koncentrációknál. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az alogliptin a CYP3A4 enyhe induktora, de *in vivo* vizsgálatokban nem mutatták ki, hogy az alogliptin indukálja a CYP3A4-et.

In vitro vizsgálatokban az alogliptin nem gátolta a következő vese transzportereket: OAT1, OAT3 és OCT2.

Az alogliptin elsősorban (R)-enantiomerként van jelen (>99%); (S)-enantiomerré való királis átalakuláson nem vagy csak kismértékben megy keresztül. Terápiás adagoknál az (S)-enantiomer nem mutatható ki.

Elimináció

Az alogliptin kb. 21 órás, átlagos, végső felezési idővel ($t_{1/2}$) eliminálódott.

[14 C] alogliptin egy orális dózisének alkalmazása után a teljes radioaktivitás 76%-a a vizelettel ürült és 13%-át nyerték vissza a székletből.

Az alogliptin átlagos vese clearance-e (170 ml/perc) nagyobb volt, mint a becsült, átlagos glomeruláris filtrációs ráta (kb. 120 ml/perc), ami kisfokú aktív veseexkrécióra utal.

Időfüggőség

Egyszeri adag alkalmazása után az alogliptin teljes expozíciója ($AUC_{(0-inf)}$) hasonló volt a napi egyszeri adagolás egy adagja intervallumának ($AUC_{(0-24)}$) expozíciójához 6 nap után. Ez az alogliptin kinetikájának időtől való függetlenségét jelzi ismételt adagolás után.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

50 mg alogliptin egyetlen dózisének adták 4 betegcsoportnak, akik különböző fokú vesekárosodásban szenvedtek (a kreatinin clearance-hez (CrCl) a Cockcroft-Gault képletet használva): enyhe ($CrCl = >50 - \leq 80$ ml/perc), közepes ($CrCl = \geq 30 - \leq 50$ ml/perc), súlyos ($CrCl = <30$ ml/perc) és hemodializált végstádiumú vesebetegség.

Az alogliptin AUC kb. 1,7-szeres növekedését figyelték meg enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Mivel az alogliptin AUC-értékek eloszlása ezeknél a betegnél ugyanazon tartományban volt, mint a kontroll egyéneké, enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.2 pont).

Közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő illetve hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél az alogliptin szisztémás expozíciójának sorrendben körülbelül 2-szeres és 4-szeres emelkedését figyelték meg. (A végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeket közvetlenül az alogliptin adása után hemodializálták. Az átlagos dializátum koncentrációt alapul véve a 3 órás dialízis kezelés során a gyógyszer kb. 7%-át távolították el.) Az alogliptin szisztémás expozíciójának normál vesefunkciójú egyénekben megfigyelthez hasonló szinten való fenntartására ezért kisebb alogliptin dózisokat kell használni közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban vagy dialízisra szoruló végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A teljes alogliptin expozíció kb. 10%-kal volt alacsonyabb, és a csúcs expozíció kb. 8%-kal volt alacsonyabb közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges kontroll egyénekhez képest. Ezen csökkenések mértékét nem tekintették klinikailag relevánsnak. Enyhe - közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám 5-9) szenvedő betegeknél emiatt dózismódosítás nem szükséges. Az alogliptint súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám >9) szenvedő betegek körében nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

Életkor, nem, rassz, testtömeg

Az életkornak (65-81 éves), nemnek, rassznak (fehér, fekete és ázsiai) és a testtömegnek nem volt semmilyen klinikailag releváns hatása az alogliptin farmakokinetikájára. Dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.2 pont).

Gyermekek

A Vipidia farmakokinetikáját gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági és toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Patkányban és kutyában az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban legfeljebb 26 és 39 hetes időtartamban a nemkívánatos hatásoktól mentes szint (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) olyan expozíciós szint többletet eredményezett, ami az ajánlott 25 mg-os alogliptin dózishoz emberben kapott expozíció sorrendben kb. 147- és 227-szerese.

Az alogliptin nem volt genotoxikus egy sor *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatban.

Az alogliptin nem volt karcinogén patkányon és egéren végzett 2 éves karcinogénitási vizsgálatokban. A sejtek minimális – enyhe, egyszerű hyperplasiás átmenetét észlelték hím patkány húgyhólyagjában a legkisebb alkalmazott dózishoz (a humán expozíció 27-szerese) a pontos nemkívánatos hatásoktól mentes szint (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) megállapítása nélkül.

Az ajánlott dózishoz kapott humán expozícióhoz jóval magasabb szisztémás expozícióig patkányban nem figyelték meg az alogliptin fertilitásra, reprodukív képességre vagy korai embionális fejlődésre gyakorolt nemkívánatos hatásait. Habár a fertilitás nem volt érintett, az abnormális spermaszám enyhe, statisztikai növekedését figyelték meg hím egyedekben az ajánlott dózishoz kapott humán expozícióhoz jóval magasabb expozícióhoz.

Patkányban az alogliptin átjut a placentán.

Az alogliptin nem volt teratogén patkányban és nyúlban az ajánlott dózishoz kapott humán expozícióhoz jóval nagyobb NOAEL szintű szisztémás expozícióhoz. Az alogliptin nagyobb dózishoz nem voltak teratogének, de anyai toxicitás eredményeztek, és késleltetett csontosodással és/vagy annak hiányával, valamint csökkent magzati testtömegekkel társultak.

Egy pre- és postnatalis fejlődés vizsgálatban, patkányban az ajánlott dózishoz kapott humán expozícióhoz jóval magasabb expozíciók nem károsították a fejlődő magzatot vagy befolyásolták az utód növekedését és fejlődését. Az alogliptin nagyobb dózishoz csökkentették az utód testtömegét és az alacsony testtömeghez képest másodlagosnak tekintett fejlődési hatásokat fejtettek ki.

Laktáló patkányon végzett vizsgálatok jelzik, hogy az alogliptin kiválasztódik az anyatejbe.

Serdülő patkányban alogliptinnel összefüggő hatásokat nem figyeltek meg 4 vagy 8 hetes ismételt dózishoz adagolást követően.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mannit
mikrokristályos cellulóz
hidroxipropilcellulóz
kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát

Filmbevonat

hipromellóz
titán-dioxid (E171)
vörös vas-oxid (E172) 6,25 mg
makrogol 8000

Jelölőfesték

shellak
fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Poliklorotrifluoretilén (PCTFE)/polivinil-klorid (PVC) buboréksomagolás átszakítandó alumínium zárófóliával. 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 vagy 100 filmtablettás kiszerelések.

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Takeda Pharma A/S
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Dánia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/844/001-009

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. szeptember 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vipidia 12,5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

12,5 mg alogliptinnek megfelelő alogliptin-benzoát tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Sárga, ovális (körülbelül 9,1 mm hosszú és 5,1 mm széles), bikonvex filmtabletta, egyik oldalon sötétzöld jelölőfestékes „TAK” és „ALG-12.5” nyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vipidia 2-es típusú diabetesben szenvedő, 18 éves vagy annál idősebb felnőtteknek javallott a glykaemiás kontroll javítására más glükózcsökkentő gyógyszerekkel, köztük inzulinnal kombinációban, ha ezek diétával és testmozgással együtt nem biztosítanak megfelelő glykaemiás kontrollt (lásd 4.4, 4.5 és 5.1 pontokat a különböző kombinációkról rendelkezésre álló adatokról).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A különböző adagolási sémákhoz a Vipidia elérhető 25 mg-os, 12,5 mg-os illetve 6,25 mg-os hatáserősségű filmtablettaként.

Felnőttek (≥ 18 éves)

Az alogliptin ajánlott dózisa egy 25 mg-os tablett naponta egyszer adjuváns terápiaként, metformin, egy tiazolidindion, egy szulfanilurea vagy inzulin mellett illetve hármas terápiaként metformin és egy tiazolidindion vagy inzulin mellett.

Ha az alogliptint metforminnal és/vagy egy tiazolidindionnal alkalmazzák kombinációban, a metformin és/vagy a tiazolidindion dózisát fenn kell tartani, és a Vipidiát egyidejűleg kell alkalmazni.

Ha az alogliptint szulfanilureával vagy inzulinnal alkalmazzák kombinációban, a szulfanilurea vagy az inzulin alacsonyabb dózisa megfontolható a hypoglykaemia kockázatának csökkentésére (lásd 4.4 pont).

Óvatosan kell eljárni, ha az alogliptint metforminnal és egy tiazolidindionnal kombinációban alkalmazzák, mivel a hypoglykaemia fokozott kockázatát figyelték meg ezen hármas terápia esetén

(lásd 4.4 pont). Hypoglykaemia esetén a tiazolidindion vagy a metformin alacsonyabb dózisa mérlegelhető.

Az alogliptin biztonságosságát és hatásosságát metforminnal és szulfonilureával hármas terápiában használva még nem teljesen igazolták.

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥65 éves)

Dózismódosítás az életkor alapján nem szükséges. Azonban előrehaladott korú betegeknél, az ebben a betegcsoportban potenciálisan csökkent veseműködés miatt, az alogliptin adagolásának konzervatívnak kell lennie.

Vesekárosodás

Enyhe vesekárosodásban (kreatinin clearance >50 - ≤80 ml/perc) szenvedő betegeknél nem szükséges az alogliptin dózisének módosítása (lásd 5.2 pont).

Közepesen súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance ≥30 - ≤50 ml/perc) szenvedő betegeknél az alogliptin ajánlott dózisének felét kell alkalmazni (12,5 mg naponta egyszer, lásd 5.2 pont).

Súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance <30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízisre szoruló betegeknek az alogliptin ajánlott dózisének negyedét kell adni (6,25 mg naponta egyszer, lásd 5.2 pont). Az alogliptin a dialízis idejétől függetlenül alkalmazható. Művesekezelésben részesülő betegeknél a tapasztalat korlátozott. Az alogliptint nem vizsgálták peritoneális dialízisben részesülő betegeken (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A vesefunkció megfelelő vizsgálata ajánlott a kezelés megkezdése előtt, majd utána rendszeresen (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Enyhe – közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám 5-9) szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. Az alogliptint súlyos májkárosodásban (Child-Pugh érték >9) szenvedő betegek körében nem vizsgálták, ezért alkalmazása az ilyen betegeknél nem ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek

A Vipidia biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazás.

A Vipidiát naponta egyszer kell bevenni étellel vagy anélkül. A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni.

Ha egy dózis kimaradt, azonnal be kell venni, amint a betegnek eszébe jut. Ugyanazon a napon nem szabad kétszeres adagot bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység vagy a kórtörténetben szereplő súlyos túlérzékenységi reakció, beleértve az anafilaxiás reakciót, az anafilaxiás shockot és az angioödémát is bármely dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)-gátlóval szemben (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

A Vipidia nem használható 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy diabeteses ketoacidózis kezelésére. A Vipidia nem helyettesíti az inzulint inzulint igénylő betegeknél.

Használat más antihyperglykaemiás gyógyszerekkel és a hypoglykaemia

A hypoglykaemia fokozott kockázata miatt szulfanilureával, inzulinnal kombinációban vagy tiazolidindionnal plusz metforminnal kombinációs terápiában ezen gyógyszerek alacsonyabb dózisa mérlegelhető a hypoglykaemia kockázatának csökkentésére, amennyiben ezeket a gyógyszereket alogliptinnel kombinálva alkalmazzák (lásd 4.2 pont).

Nem vizsgált kombinációk

Az alogliptint nem vizsgálták nátrium-glükóz-kotranszporter-2 (SGLT-2)-gátlókkal vagy glukagonszerű fehérje 1 (GLP-1)-analógokkal kombinációban és formálisan hármas terápiában metforminnal és egy szulfanilureával sem.

Vesekárosodás

Mivel közepesen súlyos, súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, valamint dialízist igénylő végstádiumú vesebetegségben a dózis módosítása szükséges, ezért a vesefunkció megfelelő vizsgálata ajánlott az alogliptin terápia megkezdése előtt, majd utána rendszeresen (lásd 4.2 pont).

Művesekezelést igénylő betegeknél a tapasztalat korlátozott. Az alogliptint nem vizsgálták peritoneális dialízisben részesülő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Az alogliptint súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám >9) szenvedő betegek körében nem vizsgálták, ezért alkalmazása ezen betegek számára nem ajánlott (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Szívelégtelenség

A *New York Heart Association* szerinti III és IV funkcionális stádiumú, pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a tapasztalatok korlátozottak, ezért óvatosság szükséges ezen betegeknél.

Túlérzékenységi reakciók

Túlérzékenységi reakciókat, beleértve az anafilaxiás reakciókat, angioödémát és exfoliatív bőrbetegségeket, köztük Stevens-Johnson szindrómát, figyeltek meg DPP-4-gátlóknál és jelentettek spontán az alogliptinnel kapcsolatban a gyógyszer forgalomba hozatalát követően. Az alogliptin klinikai vizsgálataiban anafilaxiás reakciókat kis gyakorisággal jelentettek.

Pancreatitis acuta

A DPP-4-gátlók használata pancreatitis acuta kialakulásának kockázatával társult. 13 vizsgálat adatainak összesített elemzésében 25 mg alogliptinnel, 12,5 mg alogliptinnel, aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegeknél a pancreatitistről szóló jelentések teljes aránya sorrendben 2, 1, 1 vagy 0 esemény/1000 betegév volt. A kardiovaszkularis kimenetel vizsgálatban a pancreatitistről szóló jelentések aránya az alogliptinnel vagy placebóval kezelt betegeknél sorrendben 3 illetve 2 esemény volt 1000 betegévenként. Forgalomba hozatalát követően előfordultak pancreatitis acutával kapcsolatos spontán mellékhatás jelentések. A betegeket tájékoztatni kell a pancreatitis acuta jellemző tüneteiről: tartós és erős hasi fájdalom, mely a hát felé sugározhat. Pancreatitis gyanúja esetén a Vipidia adását le

kell állítani. Ha a pancreatitis acuta igazolásra került, a Vipidia adását nem szabad újratekenni. Ha a beteg kórtörténetében pancreatitis szerepel, elővigyázatosság javasolt.

Májat érintő hatások

A forgalomba hozatalt követően érkeztek májműködési zavarra vonatkozó jelentések, beleértve a májelégtelenséget is. Ok-okozati összefüggést nem állapítottak meg. A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a lehetséges májfunkciós zavarok miatt. Májkárosodásra utaló tünetek esetén azonnal májfunkciós vizsgálatokat kell végezni. Ha eltérést tapasztalnak, és más etiológiát nem állapítanak meg, az alogliptin kezelés megszüntetése megfontolandó.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatásai az alogliptinre

Az alogliptin elsősorban változatlan formában választódik ki a vizeletbe. A citokróm (CYP) P450 enzimrendszeren való metabolizmusa elhanyagolható (lásd 5.2 pont). CYP-gátlókkal való interakció így nem várható, és interakciót eddig nem mutattak ki.

Klinikai interakciós vizsgálatokból származó adatok azt is igazolták, hogy a gemfibrozilnak (egy CYP2C8/9-gátló), a flukonazolnak (egy CYP2C9-gátló), a ketokonazolnak (egy CYP3A4-gátló), a ciklosporinnak (egy p-glikoprotein-gátló), a voglibóznak (egy alfa-glükózidáz-gátló) a digoxinnak, a metforminnak, a cimetidinnek, a pioglitazonnak vagy az atorvasztatinnak nincs klinikailag releváns hatása az alogliptin farmakokinetikájára.

Az alogliptin hatásai más gyógyszerekre

In vitro vizsgálatok arra utalnak, hogy az alogliptin nem gátolja, és nem is serkenti a CYP450 izoenzimeket az ajánlott 25 mg-os alogliptin dózisonál elért koncentrációkban (lásd 5.2 pont). A CYP450 izoenzim szubsztrátjaival interakció így nem várható, és interakciót eddig nem mutattak ki. *In vitro* vizsgálatokban az alogliptin nem bizonyult sem szubsztrátnak, sem inhibitornak a vesében zajló gyógyszerdiszpozíció kulcs transzportereire nézve, melyek a szerves anion transzporter-1, a szerves anion transzporter-3 vagy a szerves kation transzporter-2 (OCT2). Továbbá klinikai adatok nem utalnak interakcióra p-glikoprotein-gátlókkal vagy szubsztrátokkal.

Klinikai vizsgálatokban az alogliptinnek nem volt klinikailag releváns hatása a koffein, az (R)-warfarin, a pioglitazon, a gliburid, a tolbutamid, az (S)-warfarin, a dextrometorfán, az atorvasztatin, a midazolám, egy orális fogamzásgátló (noretindron és etinil-ösztadiol), a digoxin, a fexofenadin, a metformin vagy a cimetidin farmakokinetikájára, bár az *in vivo* bizonyíték alapján kisfokú tendenciát mutatott a CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glikoprotein és az OCT2 szubsztrátjaival való interakció előidézésére.

Egészséges egyéneknél warfarinnal egyidejűleg adva az alogliptinnek nem volt hatása a protrombin időre vagy az *International Normalised Ratio* (INR) értékre.

Kombináció más antidiabetikus gyógyszerekkel

Metforminnal, pioglitazonnal (tiazolidindion), voglibózzal (alfa-glükózidáz-gátló) és gliburiddal (szulfanilurea) végzett vizsgálatok eredményei nem mutattak klinikailag releváns farmakokinetikai interakciókat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az alogliptin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Az alogliptin alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az alogliptin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek az alogliptin kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel vagy az alogliptin kezelést szakítják meg, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint az alogliptin terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Az alogliptin fertilitásra gyakorolt hatását emberben nem vizsgálták. Állatkísérletekben fertilitásra gyakorolt káros hatásokat nem figyeltek meg (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vipidia nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a betegeket figyelmeztetni kell a hypoglykaemia kockázatára, amennyiben szulfanilureával, inzulinnal kombinálják vagy tiazolidindion és metformin kombinációs terápiában kerül alkalmazásra.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A közölt információ összesen 9405, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegen alapul, köztük 3750 beteget kezeltek 25 mg alogliptinnel és 2476 beteget kezeltek 12,5 mg alogliptinnel, akik egy II fázisú vagy 12, III fázisú, kettős-vak, placebo- vagy aktív kontrollos klinikai vizsgálatban vettek részt. Továbbá a kardiovaszkularis kimenetel vizsgálatát végezték 5380, 2-es típusú diabetesben szenvedő és nemrégiben akut coronaria szindróma eseményen átesett, 2701 alogliptinre randomizált és 2679 placebóra randomizált betegen. Ezen vizsgálatok az alogliptin glykaemiás kontrollra gyakorolt hatásait, valamint az alogliptin biztonságosságát értékelték önmagában adva, kezdő kombinációs terápiaként metforminnal vagy egy tiazolidindionnal, illetve metforminhoz vagy egy szulfanilureához vagy egy tiazolidindionhoz (metforminnal vagy egy szulfanilureával vagy azok nélkül) vagy inzulinhoz (metforminnal vagy anélkül) hozzáadott terápiaként.

13 vizsgálat adatainak összevont elemzésében a nemkívánatos események, a súlyos nemkívánatos események és a terápia megszakítását eredményező nemkívánatos események összesített gyakorisága összevethető volt a 25 mg alogliptinnel, 12,5 mg alogliptinnel, aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegeknél. A leggyakoribb mellékhatás a 25 mg alogliptinnel kezelt betegeknél a fejfájás volt.

Az alogliptin biztonságossága hasonló volt időseknél (≥ 65 éves) és nem időseknél (< 65 éves).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások felsorolása szervrendszer és gyakoriság szerinti. A gyakoriságok definíciója: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az 5659 betegre kiterjedő, alogliptin monoterápiás vagy hozzáadott kombinációs terápiás, pivotális, III fázisú klinikai vizsgálatok összegzésében, a megfigyelt mellékhatások alább kerülnek felsorolásra (1. táblázat).

1. táblázat: A pivotális, III fázisú, kontrollos, összevont klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatások	
Szervrendszer Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága
<i>Fertőző betegségek és parazitaferőzések</i> felsőlégúti fertőzések nasopharyngitis	gyakori gyakori
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i> fejfájás	gyakori
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i> hasi fájdalom gastrooesophagealis reflux betegség	gyakori gyakori
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i> viszketés bőrkiütés	gyakori gyakori

Forgalmazást követő tapasztalatok

A 2. táblázat további mellékhatásokat mutat be, melyeket spontán jelentettek a forgalmazás során.

2. táblázat: Az alogliptin spontán jelentett, forgalmazás utáni mellékhatásai	
Szervrendszer Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i> túlérzékenység	nem ismert
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i> pancreatitis acuta	nem ismert
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i> májműködési zavar, köztük májelgtelenség	nem ismert
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i> exfoliatív bőrbetegségek, köztük Stevens-Johnson szindróma angioödéma csalánkiütés	nem ismert nem ismert nem ismert

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladozás

A klinikai vizsgálatokban az alogliptin legmagasabb alkalmazott dózisa egészséges egyéneknél az egyszeri 800 mg-os adag illetve 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a napi egyszeri 400 mg-os adag 14 napon át (az ajánlott napi 25 mg-os alogliptin dózis sorrendben 32-szerese, illetve 16-szorosa) volt.

Kezelés

Túlادagolás esetén megfelelő szupportív kezelést kell alkalmazni, a beteg klinikai állapotához igazítva.

Hemodialízis az alogliptin minimális mennyiségét távolítja el (egy 3 órás dialízis kezelés során az anyag kb. 7%-a került eltávolításra). Túlادagoláskor a hemodialízis klinikai haszna emiatt csekély. Nem ismert, hogy a peritoneális dialízis eltávolítja-e az alogliptint.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) inhibitorok.

ATC kód: A10BH04

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

Az alogliptin a DPP-4 erős és igen szelektív gátlója, több, mint 10 000-szer szelektívebb a DPP-4, mint más hasonló enzimek, köztük a DPP-8 és a DPP-9 iránt. A DPP-4 az inkretin hormonok, a glukagonszerű fehérje-1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1) és a glükózfüggő inzulinotróp polipeptid (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*, GIP) gyors lebontásában szerepet játszó fő enzim, ezek a bélben szabadulnak fel, és szintjük az étkezésre adott válaszként emelkedik. A GLP-1 és a GIP fokozza az inzulin bioszintézisét és szekrécióját a hasnyálmirigy béta-sejtjeiből, míg a GLP-1 egyaránt gátolja a glukagon szekrécióját és a máj glükóz termelését. Az alogliptin így glükózfüggő mechanizmussal javítja a glykaemiás kontrollt, mely által az inzulinválasztás fokozott és a glukagonszint csökkent, amikor a glükózszint magas.

Klinikai hatásosság

Az alogliptint vizsgálták monoterápiaként, kezdő terápiaként metforminnal vagy egy tiazolidindionnal kombinálva és hozzáadott terápiaként metforminnal vagy egy szulfanilureával vagy egy tiazolidindionnal (metforminnal vagy egy szulfanilureával vagy azok nélkül) vagy inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kombinálva.

25 mg alogliptin alkalmazása 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a DPP-4-gátlás csúcsát 1-2 órán belül eredményezte, és meghaladta a 93%-ot mind az egyszeri 25 mg-os adag, mind a 14 napos, napi egyszeri dozírozás után. A DPP-4 gátlása 81% fölé maradt 24 órával a 14 napos dozírozás után. A reggeli, ebéd és vacsora utáni 4 órás postprandialis glükózkoncentrációkat átlagolva a 14 napos, 25 mg-os alogliptin-kezelés placebóra korrigálva, a kiindulási értékhez képest átlagosan -35,2 mg/dl-es csökkenést eredményezett.

A 25 mg alogliptin önmagában és 30 mg pioglitazonnal kombinálva is jelentős csökkenést eredményezett a postprandialis glükóz és postprandialis glukagon értékekben, emellett szignifikánsan ($p < 0,05$) emelte a postprandialis aktív GLP-1 szinteket a 16. héten a placcóval összehasonlítva. Továbbá, 25 mg alogliptin önmagában és 30 mg pioglitazonnal kombinációban statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$) csökkenést eredményezett az össztrigliceridben a 16. héten, amit a placebohoz viszonyított, a kiindulási értékben bekövetkezett további postprandialis $AUC_{(0-8)}$ változással mérték.

Összesen 14779, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg - köztük 6448 beteget kezeltek 25 mg alogliptinnel illetve 2476 beteget kezeltek 12,5 mg alogliptinnel - vett részt egy II fázisú és 13, III fázisú (köztük a kardiovaszkuláris kimenetel vizsgálat), kettős-vak, placebo- vagy aktív kontrollos klinikai vizsgálatban, melyeket az alogliptin glykaemiás kontrollra gyakorolt hatásainak és biztonságosságának értékelésére végeztek. Ezen vizsgálatokban 2257, alogliptinnel kezelt beteg volt ≥ 65 éves és 386, alogliptinnel kezelt beteg volt ≥ 75 éves. A vizsgálatokban 4215 enyhe

vesekárosodásban szenvedő, 1290 közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő és 82 súlyosan vesekárosodott/végstádiumú vesebetegségben szenvedő beteg vett részt, akiket alogliptinnel kezeltek.

Összességében az ajánlott 25 mg-os napi alogliptin dózisú kezelés monoterápiában, kezdő vagy hozzáadott kombinációs terápiaként javította a glykaemiás kontrollt. Ezt a glikált hemoglobin (HbA1c) és az éhomi szérum glükóz klinikailag releváns és statisztikailag szignifikáns csökkenése alapján határozták meg a kontrollhoz képest, a kiindulási értéktől a vizsgálat végpontjáig. A HbA1c-csökkenések hasonlóak voltak a különböző, köztük a vesekárosodás, az életkor, a nem és a testtömegindex szerinti alcsoportokban, míg kismértékű különbség volt a rasszok között (pl. fehér és nem fehér). A kontrollhoz viszonyítva, klinikailag jelentős HbA1c-csökkenést is megfigyeltek 25 mg alogliptin esetén, függetlenül a kiindulási alapkezeléstől. Magasabb kiinduláskori HbA1c nagyobb HbA1c-csökkenéssel társult. Általában az alogliptin testtömegre és lipidekre gyakorolt hatása semleges volt.

Alogliptin monoterápiaként

Napi egyszeri 25 mg-os alogliptin kezelés a HbA1c és az éhomi szérum glükóz statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte a kiinduláshoz képest, a placebo-kontrollhoz hasonlítva a 26. héten (3. táblázat).

Alogliptin hozzáadott terápiaként metforminnal

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása metformin-hidroklorid terápiához (az átlagos dózis = 1847 mg) a HbA1c és az éhomi szérum glükóz statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte a kiinduláshoz képest a 26. héten placebo hozzáadásához viszonyítva (3. táblázat). Szignifikánsan ($p < 0,001$) több 25 mg alogliptint kapó beteg (44,4%) érte el a $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket a 26. héten, mint placebót kapó (18,3%).

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása a metformin-hidroklorid terápiához (átlagos dózis = 1835 mg) a HbA1c kiindulási értékhez viszonyított javulását eredményezte az 52. héten és a 104. héten. Az 52. héten a 25 mg alogliptin plusz metforminnal elért HbA1c csökkenés (-0,76%, 4. táblázat) hasonló volt a glipizid (átlagos dózis = 5,2 mg) plusz metformin-hidroklorid terápiánál (átlagos dózis = 1824 mg, -0,73%) eléréséhez. A 104. héten a 25 mg alogliptin plusz metforminnal elért HbA1c csökkenés (-0,72%, 4. táblázat) nagyobb volt a glipizid plusz metforminnál (-0,59%) eléréséhez képest. Az éhomi vércukorszint kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása az 52. héten szignifikánsan nagyobb volt a 25 mg alogliptin plusz metforminnál, mint a glipizid plusz metforminnál ($p < 0,001$). A 104. hétre az éhomi vércukorszint kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása 25 mg alogliptin és metformin esetén -3,2 mg/dl volt szemben a glipizid és metformin esetén észlelt 5,4 mg/dl-rel. Több, 25 mg alogliptint és metformint kapó beteg (48,5%) érte el a $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket, mint a glipizidet és metformint kapó (42,8%) ($p = 0,004$).

Alogliptin hozzáadott terápiaként egy szulfanilureával

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása gliburid terápiához (az átlagos dózis = 12,2 mg) a HbA1c és az éhomi szérum glükóz statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte a kiinduláshoz képest a 26. héten placebo hozzáadásához hasonlítva (3. táblázat). Az éhomi szérum glükóz átlagos változása a kiinduláshoz képest az 52. héten 25 mg alogliptin esetén 8,4 mg/dl-es csökkenést mutatott a placebónál megfigyelt 2,2 mg/dl-es növekedéssel összehasonlítva. Szignifikánsan több ($p = 0,002$) 25 mg alogliptint kapó beteg (34,8%) érte el a $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket a 26. héten, mint placebót kapó (18,2%).

Alogliptin hozzáadott terápiaként egy tiazolidindionnal

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása pioglitazon terápiához (az átlagos dózis = 35,0 mg metforminnal vagy egy szulfanilureával vagy azok nélkül) a HbA1c és az éhomi szérum glükóz statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte a kiinduláshoz képest a 26. héten placebo hozzáadásához hasonlítva (3. táblázat). Klinikailag jelentős HbA1c-csökkenést is megfigyeltek 25 mg alogliptin esetén a placebohoz képest, függetlenül attól, hogy a beteg kapott-e egyidejű metformin vagy szulfanilurea terápiát. Szignifikánsan több ($p = 0,004$) 25 mg alogliptint kapó beteg (49,2%) érte el a $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket a 26. héten, mint placebót kapó (34,0%).

Alogliptin hozzáadott terápiaként egy tiazolidindionnal és metforminnal

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása 30 mg-os pioglitazon és metformin-hidroklorid terápiához (az átlagos dózis = 1867,9 mg) a HbA1c és az éhomi szérumban a glükóz javulását eredményezte a kiinduláshoz képest az 52. héten, ami nem volt rosszabb és statisztikailag jobb volt, mint amit 45 mg pioglitazon és metformin-hidroklorid terápia (az átlagos dózis = 1847,6 mg, 4. táblázat) hozott létre. A 25 mg alogliptin plusz 30 mg pioglitazon és metformin esetén megfigyelt jelentős HbA1c-csökkenés a teljes 52 hetes kezelési periódus alatt következetesen jelen volt 45 mg pioglitazonnal és metforminnal összehasonlítva ($p < 0,001$ minden időpontban). Továbbá az éhomi szérumban a glükóz átlagos változása a kiinduláshoz képest az 52. héten 25 mg alogliptin plusz 30 mg pioglitazon és metformin esetén szignifikánsan nagyobb volt, mint a 45 mg pioglitazon és metformin esetén ($p < 0,001$). Szignifikánsan több ($p < 0,001$) 25 mg alogliptint plusz 30 mg pioglitazont és metformint (33,2%) kapó beteg érte el a $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket az 52. héten, mint 45 mg pioglitazont és metformint kapó beteg (21,3%).

Alogliptin hozzáadott terápiaként inzulinnal (metforminnal vagy anélkül)

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása inzulin terápiához (átlagos dózis = 56,5 NE metforminnal vagy anélkül) a HbA1c és az éhomi szérumban a glükóz statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte a kiinduláshoz képest a 26. héten placebo hozzáadásával összehasonlítva (3. táblázat). Klinikailag szignifikáns HbA1c-csökkenést is megfigyeltek 25 mg alogliptin esetén a placebohoz képest, függetlenül attól, hogy a beteg kapott-e egyidejű metformin terápiát vagy sem. Több 25 mg alogliptint kapó beteg (7,8%) érte el a $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket a 26. héten, mint placebót kapó (0,8%).

3. táblázat: A HbA1c változása (%) a kiinduláshoz képest 25 mg alogliptinnél a 26. héten placebo-kontrollos vizsgálat szerint (FAS, LOCF)			
Vizsgálat	Az átlagos kiindulási HbA1c (%) (SD)	A HbA1c átlagos változása a kiindulástól (%)[†] (SE)	A HbA1c placebohoz korrigált változása a kiindulástól (%)[†] (2-oldalal 95% CI)
<i>Monoterápia placebo-kontrollos vizsgálata</i>			
25 mg alogliptin napi egyszer (n = 128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80, -0,35)
<i>Hozzáadott kombinációs terápia kontrollos vizsgálatok</i>			
25 mg alogliptin napi egyszer metforminnal (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
25 mg alogliptin napi egyszer egy szulfanilureával (n = 197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
25 mg alogliptin napi egyszer tiazolidindionnal ± metforminnal vagy egy szulfanilureával (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
25 mg alogliptin napi egyszer inzulinnal ± metforminnal (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = full analysis set – teljes analízis szett LOCF = last observation carried forward - az utolsó megfigyelés továbbvitelével [†] Legkisebb négyzetek átlagai a korábbi antihyperglykaemiás terápia státuszára és a kiindulási értékekre igazítva * $p < 0,001$ placeboval vagy placebo+kombinációs kezeléssel összehasonlítva			

4. táblázat: A HbA1c változása (%) a kiinduláshoz képest 25 mg alogliptinnél aktív kontrollos vizsgálatok szerint (PPS, LOCF)			
Vizsgálat	Az átlagos kiindulási HbA1c (%) (SD)	A HbA1c átlagos változása a kiindulástól (%)[†] (SE)	A HbA1c kezeléssel korrigált változása a kiindulástól (%)[†] (1-oldalas CI)
<i>Hozzáadott kombinációs terápia vizsgálatok</i>			
25 mg alogliptin napi egyszer metforminnal vs. egy szulfanilurea és metformin			
változás az 52. héten (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-végtelen, 0,059)
változás a 104. héten (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-végtelen -0,006)
25 mg alogliptin napi egyszer tiazolidindionnal és metforminnal vs. egy titráló tiazolidindion és metformin			
változás a 26. héten (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-végtelen, -0,35)
változás az 52. héten (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-végtelen, -0,28)
PPS = <i>per protocol set</i> – protokoll szett szerint LOCF = <i>last observation carried forward</i> - az utolsó megfigyelés továbbvitelével * a „nem rosszabb mint” és a „jobb mint” statisztikailag igazolt [†] Legkisebb négyzetek átlagai a korábbi antihyperglykaemiás terápia státuszára és a kiindulási értékekre igazítva			

Vesekárosodott betegek

Az alogliptin ajánlott dózisainak hatásosságát és biztonságosságát egy placebo-kontrollos vizsgálat során 2-es típusú diabetesben szenvedő és súlyosan vesekárosodott/végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek alcsoportjában elkülönítetten tanulmányozták (59 beteg alogliptint és 56 beteg placebót kapott 6 hónapon át), és a normál vesefunkciójú betegeknél kapott profillal megegyezőnek találták.

Idős betegek (≥65 éves)

Az alogliptin hatásossága 2-es típusú diabetesben szenvedő és ≥65 éves betegek esetén öt, 26 hetes placebo-kontrollos vizsgálat összevont elemzésében megegyező volt a <65 éves betegeknél kapottal.

Továbbá napi egyszeri 25 mg-os alogliptin kezelés a HbA1c kiinduláshoz képest elért javulását eredményezte az 52. héten, mely hasonló volt, mint amit a glipizid (az átlagos dózis = 5,4 mg) hozott létre. Fontos, hogy bár az alogliptin és a glipizid HbA1c és éhomi szérum glükóz változásai hasonlóak, a hypoglykaemiás epizódok 25 mg alogliptint kapó betegeknél jelentősen ritkábbak voltak a glipizidet kapókkal összehasonlítva (26,0%).

Klinikai biztonságosság

Kardiovaszkuláris biztonságosság

13 vizsgálat adatainak összevont analizisében a kardiovaszkuláris eredetű halálozás, nem végzetes myocardialis infarctus és nem végzetes stroke együttes incidenciája összevethető volt a 25 mg alogliptinnel, aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegeknél.

Továbbá 5380, meglévő, nagy kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező olyan betegnél, akiknél nemrég (15-90 napja) akut coronaria esemény zajlott le a standard kezeléshez adott alogliptin főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos eseményekre (major adverse cardiovascular events - MACE), köztük a kardiovaszkuláris eredetű halálozás, a nem végzetes myocardialis infarctus és a nem végzetes stroke-alkotta összetett végpont bármely eseményének első előfordulásáig eltelt időre gyakorolt, placebóhoz viszonyított hatásának értékelésére egy prospektív, randomizált, kardiovaszkuláris végpontú, biztonságossági vizsgálatot végeztek. A vizsgálat megkezdésekor a betegek átlagos életkora 61 év, a diabetes átlagos időtartama 9,2 év és az átlagos HbA1c 8,0% volt.

A vizsgálat igazolta, hogy az alogliptin a placebóhoz képest nem fokozza a főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos események meglétének kockázatát [relatív hazard: 0,96; 1-oldalas 99%-os konfidencia intervallum: 0-1,16]. Az alogliptin csoportban a betegek 11,3%-ánál tapasztaltak főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos eseményeket, szemben a placebo csoport betegeinek 11,8%-ával.

5. táblázat A kardiovaszkuláris kimenetel vizsgálatban jelentett MACE		
	Betegek száma (%)	
	25 mg alogliptin	Placebo
	N=2701	N=2679
Elsődleges összetett végpont [kardiovaszkuláris eredetű halálozás, nem végzetes myocardialis infarctus és nem végzetes stroke első eseménye]	305 (11,3)	316 (11,8)
Kardiovaszkuláris eredetű halálozás*	89 (3,3)	111 (4,1)
Nem végzetes myocardialis infarctus	187 (6,9)	173 (6,5)
Nem végzetes stroke	29 (1,1)	32 (1,2)
*Összességében az alogliptin csoportban 153 vizsgálati alany (5,7%) és a placebo csoportban 173 vizsgálati alany (6,5%) halálozott el (összmortalitás)		

703 betegnél tapasztaltak szekunder, főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos események összetett végpontjába tartozó eseményt (kardiovaszkuláris eredetű halálozás, nem végzetes myocardialis infarctus, nem végzetes stroke és instabil angina miatti sürgős revaszkularizáció első eseménye). Az alogliptin csoport 12,7%-a (344 vizsgálati alany) tapasztalt szekunder, főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos események összetett végpontjába tartozó eseményt szemben a placebo csoport 13,4%-ával (359 vizsgálati alany) [relatív hazard = 0,95; 1-oldalas 99%-os konfidencia intervallum: 0-1,14].

Hypoglykaemia

12 vizsgálat adatainak összesített elemzése szerint a hypoglykaemia bármely epizódjának összesített gyakorisága kisebb volt a 25 mg alogliptinnel kezelt betegeknél, mint a 12,5 mg alogliptinnel, aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegeknél (sorrendben 3,6%, 4,6%, 12,9% és 6,2%). Ezen epizódok többségének intenzitása enyhe vagy közepesen súlyos volt. A súlyos hypoglykaemia epizódjainak összesített gyakorisága hasonló volt a 25 mg alogliptinnel vagy 12,5 mg alogliptinnel kezelt betegeknél, de kisebb gyakoriságú, mint aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegeknél (sorrendben 0,1%, 0,1%, 0,4% és 0,4%). A prospektív, randomizált, kontrollós, kardiovaszkuláris

kimenetel vizsgálatban a vizsgáló által jelentett hypoglykaemias események hasonlóak voltak a placebót kapó betegeknél (6,5%) és a standard kezelés mellett alogliptint kapó betegeknél (6,7%).

A monoterápiában adott alogliptin egyik klinikai vizsgálatában a hypoglykaemia gyakorisága hasonló volt a placebóhoz, és alacsonyabb, mint a placebóé egy szulfanilureához adva egy másik vizsgálatban.

A hypoglykaemia nagyobb arányát figyelték meg hármass terápiaiban tiazolidindionnal és metforminnal illetve inzulinnal kombinációban, ahogy ezt más DPP-4-gátlóknál is megfigyelték.

A 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeket (≥ 65 éves) hypoglykaemiás epizódokra fogékonyabbnak tekintik, mint a < 65 éves betegeket. 12 vizsgálat adatainak összesített elemzése szerint a hypoglykaemia bármely epizódjának összesített gyakorisága hasonló volt a 25 mg alogliptinnel kezelt ≥ 65 éves betegeknél (3,8%), mint a < 65 éves betegeknél (3,6%).

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Vipidia vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően 2-es típusú diabetes kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az alogliptin farmakokinetikája hasonlóan bizonyult egészséges egyéneknél és 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél.

Felszívódás

Az alogliptin abszolút biohasznosulása kb. 100%.

Nagy zsírtartalmú étel adása nem eredményezett változást az alogliptin teljes és csúcsexpozíciójában, a Vipidia ezért bevehető étellel vagy anélkül.

Egyszeri, legfeljebb 800 mg-os, orális dózisok alkalmazása után egészséges egyéneknél az alogliptin gyorsan felszívódott, a csúcs plazmakoncentrációt 1-2 órával (medián t_{max}) az adagolás után érve el.

Ismételt adagolás után nem figyeltek meg klinikailag releváns felhalmozódást, sem egészséges egyéneknél, sem 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél.

Az alogliptin teljes és csúcs expozíciója a 6,25-100 mg-os, egyszeri alogliptin dózisokkal arányosan emelkedett (lefedve a terápiás dózistartományt). Az alogliptin AUC egyénekenkénti variációs koefficiense kicsi volt (17%).

Eloszlás

12,5 mg alogliptin egyszeri intravénás dózisa után egészséges önkéntesekben a végső fázisban a megoszlási térfogat 417 l volt, ami a szer jó szöveti megoszlását jelzi.

Az alogliptin 20-30%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

Az alogliptin metabolizmusa nem kiterjedt, a dózis 60-70%-a változatlan gyógyszerként ürül a vizelettel.

Két kisebb metabolitot mutattak ki [^{14}C] alogliptin orális adagjának alkalmazása után, az N-demetilált alogliptint, az M-I-et (az anyavegyület $< 1\%$ -a), és az N-acetilált alogliptint, az M-II-t (az anyavegyület $< 6\%$ -a). Az M-I hatásos metabolit, az alogliptinhez hasonlóan a DPP-4 igen szelektív gátlója; az M-II

nem mutat semmilyen gátló aktivitást a DPP-4-geyel vagy más DPP-vel rokon enzimekkel szemben. *In vitro* adatok mutatják, hogy a CYP2D6 és a CYP3A4 hozzájárul az alogliptin korlátozott metabolizmusához.

In vitro vizsgálatok jelzik, hogy az alogliptin nem indukálja a CYP1A2-t, a CYP2B6-ot és a CYP2C9-et, továbbá nem gátolja a CYP1A2-t, a CYP2B6-ot, a CYP2C8-at, a CYP2C9-et, CYP2C19-et, CYP2D6-ot vagy a CYP3A4-et az ajánlott 25 mg-os alogliptin dóziséknél elért koncentrációknál. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az alogliptin a CYP3A4 enyhe induktora, de *in vivo* vizsgálatokban nem mutatták ki, hogy az alogliptin indukálja a CYP3A4-et.

In vitro vizsgálatokban az alogliptin nem gátolta a következő vese transzportereket: OAT1, OAT3 és OCT2.

Az alogliptin elsősorban (R)-enantiomerként van jelen (>99%); (S)-enantiomerré való királis átalakuláson nem vagy csak kismértékben megy keresztül. Terápiás adagoknál az (S)-enantiomer nem mutatható ki.

Elimináció

Az alogliptin kb. 21 órás, átlagos, végső felezési idővel ($t_{1/2}$) eliminálódott.

[¹⁴C] alogliptin egy orális dózisének alkalmazása után a teljes radioaktivitás 76%-a a vizelettel ürült és 13%-át nyerték vissza a székletből.

Az alogliptin átlagos vese clearance-e (170 ml/perc) nagyobb volt, mint a becsült, átlagos glomeruláris filtrációs ráta (kb. 120 ml/perc), ami kisfokú aktív veseexkrécióra utal.

Időfüggőség

Egyszeri adag alkalmazása után az alogliptin teljes expozíciója ($AUC_{(0-inf)}$) hasonló volt a napi egyszeri adagolás egy adagja intervallumának ($AUC_{(0-24)}$) expozíciójához 6 nap után. Ez az alogliptin kinetikájának időtől való függetlenségét jelzi ismételt adagolás után.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

50 mg alogliptin egyetlen dózisékat adták 4 betegcsoportnak, akik különböző fokú vesekárosodásban szenvedtek (a kreatinin clearance-hez (CrCl) a Cockcroft-Gault képletet használva): enyhe (CrCl = >50 - ≤80 ml/perc), közepes (CrCl = ≥30 - ≤50 ml/perc), súlyos (CrCl = <30 ml/perc) és hemodializált végstádiumú vesebetegség.

Az alogliptin AUC kb. 1,7-szeres növekedését figyelték meg enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Mivel az alogliptin AUC-értékek eloszlása ezeknél a betegnél ugyanazon tartományban volt, mint a kontroll egyéneké, enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.2 pont).

Közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő illetve hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél az alogliptin szisztémás expozíciójának sorrendben körülbelül 2-szeres és 4-szeres emelkedését figyelték meg. (A végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeket közvetlenül az alogliptin adása után hemodializálták. Az átlagos dializátum koncentrációt alapul véve a 3 órás dialízis kezelés során a gyógyszer kb. 7%-át távolították el.) Az alogliptin szisztémás expozíciójának normál vesefunkciójú egyénekben megfigyelthez hasonló szinten való fenntartására ezért kisebb alogliptin dóziseket kell használni közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban vagy dialízisra szoruló végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A teljes alogliptin expozíció kb. 10%-kal volt alacsonyabb, és a csúcs expozíció kb. 8%-kal volt alacsonyabb közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel az egészséges kontroll egyénekhez képest. Ezen csökkenések mértékét nem tekintették klinikailag relevánsnak. Enyhe - közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám 5-9) szenvedő betegeknel emiatt dózismódosítás nem szükséges. Az alogliptint súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám >9) szenvedő betegek körében nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

Életkor, nem, rassz, testtömeg

Az életkornak (65-81 éves), nemnek, rassznak (fehér, fekete és ázsiai) és a testtömegnek nem volt semmilyen klinikailag releváns hatása az alogliptin farmakokinetikájára. Dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.2 pont).

Gyermekek

A Vipidia farmakokinetikáját gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági és toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Patkányban és kutyában az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban legfeljebb 26 és 39 hetes időtartamban a nemkívánatos hatásoktól mentes szint (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) olyan expozíciós szint többletet eredményezett, ami az ajánlott 25 mg-os alogliptin dózisonál emberben kapott expozíció sorrendben kb. 147- és 227-szerese.

Az alogliptin nem volt genotoxikus egy sor *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatban.

Az alogliptin nem volt karcinogén patkányon és egéren végzett 2 éves karcinogénitási vizsgálatokban. A sejtek minimális – enyhe, egyszerű hyperplasiás átmenetét észlelték hím patkány húgyhólyagjában a legkisebb alkalmazott dózisonál (a humán expozíció 27-szerese) a pontos nemkívánatos hatásoktól mentes szint (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) megállapítása nélkül.

Az ajánlott dózisonál kapott humán expozíciónál jóval magasabb szisztémás expozícióig patkányban nem figyelték meg az alogliptin fertilitásra, reprodukív képességre vagy korai embionális fejlődésre gyakorolt nemkívánatos hatásait. Habár a fertilitás nem volt érintett, az abnormális spermaszám enyhe, statisztikai növekedését figyelték meg hím egyedekben az ajánlott dózisonál kapott humán expozíciónál jóval magasabb expozíciónál.

Patkányban az alogliptin átjut a placentán.

Az alogliptin nem volt teratogén patkányban és nyúlban az ajánlott dózisonál kapott humán expozíciónál jóval nagyobb NOAEL szintű szisztémás expozíciónál. Az alogliptin nagyobb dózisa nem voltak teratogének, de anyai toxicitás eredményeztek, és késleltetett csontosodással és/vagy annak hiányával, valamint csökkent magzati testtömeeggel társultak.

Egy pre- és postnatalis fejlődés vizsgálatban, patkányban az ajánlott dózisonál kapott humán expozíciónál jóval magasabb expozíciók nem károsították a fejlődő magzatot vagy befolyásolták az utód növekedését és fejlődését. Az alogliptin nagyobb dózisa csökkentették az utód testtömegét és az alacsony testtömeghez képest másodlagosnak tekintett fejlődési hatásokat fejtettek ki.

Laktáló patkányon végzett vizsgálatok jelzik, hogy az alogliptin kiválasztódik az anyatejbe.

Serdülő patkányban alogliptinnel összefüggő hatásokat nem figyeltek meg 4 vagy 8 hetes ismételt dózisz adagolást követően.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mannit
mikrokristályos cellulóz
hidroxipropilcellulóz
kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát

Filmbevonat

hipromellóz
titán-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172)
makrogol 8000

Jelölőfesték

shellak
fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Poliklorotrifluoretilén (PCTFE)/polivinil-klorid (PVC) buboréksomagolás átszakítandó alumínium zárófóliával. 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 vagy 100 filmtablettás kiszerelések.

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Takeda Pharma A/S
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Dánia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/844/010-018

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. szeptember 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vipidia 25 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg alogliptinnek megfelelő alogliptin-benzoát tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Világospiros, ovális (körülbelül 9,1 mm hosszú és 5,1 mm széles), bikonvex filmtabletta, egyik oldalon szürke jelölőfestékes „TAK” és „ALG-25” nyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vipidia 2-es típusú diabetesben szenvedő, 18 éves vagy annál idősebb felnőtteknek javallott a glykaemiás kontroll javítására más glükózcsökkentő gyógyszerekkel, köztük inzulinnal kombinációban, ha ezek diétával és testmozgással együtt nem biztosítanak megfelelő glykaemiás kontrollt (lásd 4.4, 4.5 és 5.1 pontokat a különböző kombinációkról rendelkezésre álló adatokról).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A különböző adagolási sémákhoz a Vipidia elérhető 25 mg-os, 12,5 mg-os illetve 6,25 mg-os hatáserősségű filmtablettaként.

Felnőttek (≥ 18 éves)

Az alogliptin ajánlott dózisa egy 25 mg-os tablett naponta egyszer adjuváns terápiaként, metformin, egy tiazolidindion, egy szulfanilurea vagy inzulin mellett illetve hármas terápiaként metformin és egy tiazolidindion vagy inzulin mellett.

Ha az alogliptint metforminnal és/vagy egy tiazolidindionnal alkalmazzák kombinációban, a metformin és/vagy a tiazolidindion dózisát fenn kell tartani, és a Vipidiát egyidejűleg kell alkalmazni.

Ha az alogliptint szulfanilureával vagy inzulinnal alkalmazzák kombinációban, a szulfanilurea vagy az inzulin alacsonyabb dózisa megfontolható a hypoglykaemia kockázatának csökkentésére (lásd 4.4 pont).

Óvatosan kell eljárni, ha az alogliptint metforminnal és egy tiazolidindionnal kombinációban alkalmazzák, mivel a hypoglykaemia fokozott kockázatát figyelték meg ezen hármas terápia esetén

(lásd 4.4 pont). Hypoglykaemia esetén a tiazolidindion vagy a metformin alacsonyabb dózisa mérlegelhető.

Az alogliptin biztonságosságát és hatásosságát metforminnal és szulfonilureával hármas terápiában használva még nem teljesen igazolták.

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥65 éves)

Dózismódosítás az életkor alapján nem szükséges. Azonban előrehaladott korú betegeknél, az ebben a betegcsoportban potenciálisan csökkent veseműködés miatt, az alogliptin adagolásának konzervatívnak kell lennie.

Vesekárosodás

Enyhe vesekárosodásban (kreatinin clearance >50 - ≤80 ml/perc) szenvedő betegeknél nem szükséges az alogliptin dózisének módosítása (lásd 5.2 pont).

Közepesen súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance ≥30 - ≤50 ml/perc) szenvedő betegeknél az alogliptin ajánlott dózisének felét kell alkalmazni (12,5 mg naponta egyszer, lásd 5.2 pont).

Súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance <30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízisre szoruló betegeknek az alogliptin ajánlott dózisének negyedét kell adni (6,25 mg naponta egyszer, lásd 5.2 pont). Az alogliptin a dialízis idejétől függetlenül alkalmazható. Művesekezelésben részesülő betegeknél a tapasztalat korlátozott. Az alogliptint nem vizsgálták peritoneális dialízisben részesülő betegeken (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A vesefunkció megfelelő vizsgálata ajánlott a kezelés megkezdése előtt, majd utána rendszeresen (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Enyhe – közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám 5-9) szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. Az alogliptint súlyos májkárosodásban (Child-Pugh érték >9) szenvedő betegek körében nem vizsgálták, ezért alkalmazása az ilyen betegeknél nem ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek

A Vipidia biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazás.

A Vipidiát naponta egyszer kell bevenni étellel vagy anélkül. A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni.

Ha egy dózis kimaradt, azonnal be kell venni, amint a betegnek eszébe jut. Ugyanazon a napon nem szabad kétszeres adagot bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység vagy a kórtörténetben szereplő súlyos túlérzékenységi reakció, beleértve az anafilaxiás reakciót, az anafilaxiás shockot és az angioödémát is bármely dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)-gátlóval szemben (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

A Vipidia nem használható 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél vagy diabeteses ketoacidózis kezelésére. A Vipidia nem helyettesíti az inzulint inzulint igénylő betegeknél.

Használat más antihyperglykaemiás gyógyszerekkel és a hypoglykaemia

A hypoglykaemia fokozott kockázata miatt szulfanilureával, inzulinnal kombinációban vagy tiazolidindionnal plusz metforminnal kombinációs terápiában ezen gyógyszerek alacsonyabb dózisa mérlegelhető a hypoglykaemia kockázatának csökkentésére, amennyiben ezeket a gyógyszereket alogliptinnel kombinálva alkalmazzák (lásd 4.2 pont).

Nem vizsgált kombinációk

Az alogliptint nem vizsgálták nátrium-glükóz-kotranszporter-2 (SGLT-2)-gátlókkal vagy glukagonszerű fehérje 1 (GLP-1)-analógokkal kombinációban és formálisan hármas terápiában metforminnal és egy szulfanilureával sem.

Vesekárosodás

Mivel közepesen súlyos, súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, valamint dialízist igénylő végstádiumú vesebetegségben a dózis módosítása szükséges, ezért a vesefunkció megfelelő vizsgálata ajánlott az alogliptin terápia megkezdése előtt, majd utána rendszeresen (lásd 4.2 pont).

Művesekezelést igénylő betegeknél a tapasztalat korlátozott. Az alogliptint nem vizsgálták peritoneális dialízisben részesülő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Az alogliptint súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám >9) szenvedő betegek körében nem vizsgálták, ezért alkalmazása ezen betegek számára nem ajánlott (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Szívelégtelenség

A *New York Heart Association* szerinti III és IV funkcionális stádiumú, pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a tapasztalatok korlátozottak, ezért óvatosság szükséges ezen betegeknél.

Túlérzékenységi reakciók

Túlérzékenységi reakciókat, beleértve az anafilaxiás reakciókat, angioödémát és exfoliatív bőrbetegségeket, köztük Stevens-Johnson szindrómát, figyeltek meg DPP-4-gátlóknál és jelentettek spontán az alogliptinnel kapcsolatban a gyógyszer forgalomba hozatalát követően. Az alogliptin klinikai vizsgálataiban anafilaxiás reakciókat kis gyakorisággal jelentettek.

Pancreatitis acuta

A DPP-4-gátlók használata pancreatitis acuta kialakulásának kockázatával társult. 13 vizsgálat adatainak összesített elemzésében 25 mg alogliptinnel, 12,5 mg alogliptinnel, aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegeknél a pancreatitistről szóló jelentések teljes aránya sorrendben 2, 1, 1 vagy 0 esemény/1000 betegév volt. A kardiovaszkularis kimenetel vizsgálatban a pancreatitistről szóló jelentések aránya az alogliptinnel vagy placebóval kezelt betegeknél sorrendben 3 illetve 2 esemény volt 1000 betegévenként. Forgalomba hozatalát követően előfordultak pancreatitis acutával kapcsolatos spontán mellékhatás jelentések. A betegeket tájékoztatni kell a pancreatitis acuta jellemző tüneteiről: tartós és erős hasi fájdalom, mely a hát felé sugározhat. Pancreatitis gyanúja esetén a Vipidia adását le

kell állítani. Ha a pancreatitis acuta igazolásra került, a Vipidia adását nem szabad újratekdeni. Ha a beteg kórtörténetében pancreatitis szerepel, elővigyázatosság javasolt.

Májat érintő hatások

A forgalomba hozatalt követően érkeztek májműködési zavarra vonatkozó jelentések, beleértve a májelégtelenséget is. Ok-okozati összefüggést nem állapítottak meg. A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a lehetséges májfunkciós zavarok miatt. Májkárosodásra utaló tünetek esetén azonnal májfunkciós vizsgálatokat kell végezni. Ha eltérést tapasztalnak, és más etiológiát nem állapítanak meg, az alogliptin kezelés megszüntetése megfontolandó.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatásai az alogliptinre

Az alogliptin elsősorban változatlan formában választódik ki a vizeletbe. A citokróm (CYP) P450 enzimrendszeren való metabolizmusa elhanyagolható (lásd 5.2 pont). CYP-gátlókkal való interakció így nem várható, és interakciót eddig nem mutattak ki.

Klinikai interakciós vizsgálatokból származó adatok azt is igazolták, hogy a gemfibrozilnak (egy CYP2C8/9-gátló), a flukonazolnak (egy CYP2C9-gátló), a ketokonazolnak (egy CYP3A4-gátló), a ciklosporinnak (egy p-glikoprotein-gátló), a voglibóznak (egy alfa-glükozidáz-gátló) a digoxinnak, a metforminnak, a cimetidinnek, a pioglitazonnak vagy az atorvasztatinnak nincs klinikailag releváns hatása az alogliptin farmakokinetikájára.

Az alogliptin hatásai más gyógyszerekre

In vitro vizsgálatok arra utalnak, hogy az alogliptin nem gátolja, és nem is serkenti a CYP450 izoenzimeket az ajánlott 25 mg-os alogliptin dózisznál elért koncentrációkban (lásd 5.2 pont). A CYP450 izoenzimiek szubsztrátjaival interakció így nem várható, és interakciót eddig nem mutattak ki. *In vitro* vizsgálatokban az alogliptin nem bizonyult sem szubsztrátnak, sem inhibitornak a vesében zajló gyógyszerdiszpozíció kulcs transzportereire nézve, melyek a szerves anion transzporter-1, a szerves anion transzporter-3 vagy a szerves kation transzporter-2 (OCT2). Továbbá klinikai adatok nem utalnak interakcióra p-glikoprotein-gátlókkal vagy szubsztrátokkal.

Klinikai vizsgálatokban az alogliptinnek nem volt klinikailag releváns hatása a koffein, az (R)-warfarin, a pioglitazon, a gliburid, a tolbutamid, az (S)-warfarin, a dextrometorfán, az atorvasztatin, a midazolám, egy orális fogamzásgátló (noretindron és etinil-ösztadiol), a digoxin, a fexofenadin, a metformin vagy a cimetidin farmakokinetikájára, bár az *in vivo* bizonyíték alapján kisfokú tendenciát mutatott a CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glikoprotein és az OCT2 szubsztrátjaival való interakció előidézésére.

Egészséges egyéneknél warfarinnal egyidejűleg adva az alogliptinnek nem volt hatása a protrombin időre vagy az *International Normalised Ratio* (INR) értékre.

Kombináció más antidiabetikus gyógyszerekkel

Metforminnal, pioglitazonnal (tiazolidindion), voglibózzal (alfa-glükozidáz-gátló) és gliburiddal (szulfanilurea) végzett vizsgálatok eredményei nem mutattak klinikailag releváns farmakokinetikai interakciókat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az alogliptin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Az alogliptin alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az alogliptin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek az alogliptin kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel vagy az alogliptin kezelést szakítják meg, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint az alogliptin terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Az alogliptin fertilitásra gyakorolt hatását emberben nem vizsgálták. Állatkísérletekben fertilitásra gyakorolt káros hatásokat nem figyeltek meg (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vipidia nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a betegeket figyelmeztetni kell a hypoglykaemia kockázatára, amennyiben szulfanilureával, inzulinnal kombinálják vagy tiazolidindion és metformin kombinációs terápiában kerül alkalmazásra.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A közölt információ összesen 9405, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegen alapul, köztük 3750 beteget kezeltek 25 mg alogliptinnel és 2476 beteget kezeltek 12,5 mg alogliptinnel, akik egy II fázisú vagy 12, III fázisú, kettős-vak, placebo- vagy aktív kontrollos klinikai vizsgálatban vettek részt. Továbbá a kardiovaszkularis kimenetel vizsgálatát végezték 5380, 2-es típusú diabetesben szenvedő és nemrégiben akut coronaria szindróma eseményen átesett, 2701 alogliptinre randomizált és 2679 placebóra randomizált betegen. Ezen vizsgálatok az alogliptin glykaemiás kontrollra gyakorolt hatásait, valamint az alogliptin biztonságosságát értékelték önmagában adva, kezdő kombinációs terápiaként metforminnal vagy egy tiazolidindionnal, illetve metforminhoz vagy egy szulfanilureához vagy egy tiazolidindionhoz (metforminnal vagy egy szulfanilureával vagy azok nélkül) vagy inzulinhoz (metforminnal vagy anélkül) hozzáadott terápiaként.

13 vizsgálat adatainak összevont elemzésében a nemkívánatos események, a súlyos nemkívánatos események és a terápia megszakítását eredményező nemkívánatos események összesített gyakorisága összevethető volt a 25 mg alogliptinnel, 12,5 mg alogliptinnel, aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegeknél. A leggyakoribb mellékhatás a 25 mg alogliptinnel kezelt betegeknél a fejfájás volt.

Az alogliptin biztonságossága hasonló volt időseknél (≥ 65 éves) és nem időseknél (< 65 éves).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások felsorolása szervrendszer és gyakoriság szerinti. A gyakoriságok definíciója: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az 5659 betegre kiterjedő, alogliptin monoterápiás vagy hozzáadott kombinációs terápiás, pivotális, III fázisú klinikai vizsgálatok összegzésében, a megfigyelt mellékhatások alább kerülnek felsorolásra (1. táblázat).

1. táblázat: A pivotális, III fázisú, kontrollos, összevont klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatások	
Szervrendszer Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága
<i>Fertőző betegségek és parazitaferőzések</i> felsőlégúti fertőzések nasopharyngitis	gyakori gyakori
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i> fejfájás	gyakori
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i> hasi fájdalom gastrooesophagealis reflux betegség	gyakori gyakori
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i> viszketés bőrkiütés	gyakori gyakori

Forgalmazást követő tapasztalatok

A 2. táblázat további mellékhatásokat mutat be, melyeket spontán jelentettek a forgalmazás során.

2. táblázat: Az alogliptin spontán jelentett, forgalmazás utáni mellékhatásai	
Szervrendszer Mellékhatás	A mellékhatások gyakorisága
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i> túlérzékenység	nem ismert
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i> pancreatitis acuta	nem ismert
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i> májműködési zavar, köztük májelgtelenség	nem ismert
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i> exfoliatív bőrbetegségek, köztük Stevens-Johnson szindróma angioödéma csalánkiütés	nem ismert nem ismert nem ismert

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatokban az alogliptin legmagasabb alkalmazott dózisa egészséges egyéneknél az egyszeri 800 mg-os adag illetve 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek a napi egyszeri 400 mg-os adag 14 napon át (az ajánlott napi 25 mg-os alogliptin dózis sorrendben 32-szerese, illetve 16-szorosa) volt.

Kezelés

Túlادagolás esetén megfelelő szupportív kezelést kell alkalmazni, a beteg klinikai állapotához igazítva.

Hemodialízis az alogliptin minimális mennyiségét távolítja el (egy 3 órás dialízis kezelés során az anyag kb. 7%-a került eltávolításra). Túlادagoláskor a hemodialízis klinikai haszna emiatt csekély. Nem ismert, hogy a peritoneális dialízis eltávolítja-e az alogliptint.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) inhibitorok.

ATC kód: A10BH04

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

Az alogliptin a DPP-4 erős és igen szelektív gátlója, több, mint 10 000-szer szelektívebb a DPP-4, mint más hasonló enzimek, köztük a DPP-8 és a DPP-9 iránt. A DPP-4 az inkretin hormonok, a glukagonszerű fehérje-1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1) és a glükózfüggő inzulinotróp polipeptid (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*, GIP) gyors lebontásában szerepet játszó fő enzim, ezek a bélben szabadulnak fel, és szintjük az étkezésre adott válaszként emelkedik. A GLP-1 és a GIP fokozza az inzulin bioszintézisét és szekrécióját a hasnyálmirigy béta-sejtjeiből, míg a GLP-1 egyaránt gátolja a glukagon szekrécióját és a máj glükóz termelését. Az alogliptin így glükózfüggő mechanizmussal javítja a glykaemiás kontrollt, mely által az inzulinválasztás fokozott és a glukagonszint csökkent, amikor a glükózszt szint magas.

Klinikai hatásosság

Az alogliptint vizsgálták monoterápiaként, kezdő terápiaként metforminnal vagy egy tiazolidindionnal kombinálva és hozzáadott terápiaként metforminnal vagy egy szulfanilureával vagy egy tiazolidindionnal (metforminnal vagy egy szulfanilureával vagy azok nélkül) vagy inzulinnal (metforminnal vagy anélkül) kombinálva.

25 mg alogliptin alkalmazása 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a DPP-4-gátlás csúcsát 1-2 órán belül eredményezte, és meghaladta a 93%-ot mind az egyszeri 25 mg-os adag, mind a 14 napos, napi egyszeri dozírozás után. A DPP-4 gátlása 81% fölé maradt 24 órával a 14 napos dozírozás után. A reggeli, ebéd és vacsora utáni 4 órás postprandialis glükózkoncentrációkat átlagolva a 14 napos, 25 mg-os alogliptin-kezelés placebóra korrigálva, a kiindulási értékhez képest átlagosan -35,2 mg/dl-es csökkenést eredményezett.

A 25 mg alogliptin önmagában és 30 mg pioglitazonnal kombinálva is jelentős csökkenést eredményezett a postprandialis glükóz és postprandialis glukagon értékekben, emellett szignifikánsan ($p < 0,05$) emelte a postprandialis aktív GLP-1 szinteket a 16. héten a placcóval összehasonlítva. Továbbá, 25 mg alogliptin önmagában és 30 mg pioglitazonnal kombinációban statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$) csökkenést eredményezett az össztrigliceridben a 16. héten, amit a placebohoz viszonyított, a kiindulási értékben bekövetkezett további postprandialis $AUC_{(0-8)}$ változással mértek.

Összesen 14779, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg - köztük 6448 beteget kezeltek 25 mg alogliptinnel illetve 2476 beteget kezeltek 12,5 mg alogliptinnel - vett részt egy II fázisú és 13, III fázisú (köztük a kardiovaszkuláris kimenetel vizsgálat), kettős-vak, placebo- vagy aktív kontrollos klinikai vizsgálatban, melyeket az alogliptin glykaemiás kontrollra gyakorolt hatásainak és biztonságosságának értékelésére végeztek. Ezen vizsgálatokban 2257, alogliptinnel kezelt beteg volt ≥ 65 éves és 386, alogliptinnel kezelt beteg volt ≥ 75 éves. A vizsgálatokban 4215 enyhe

vesekárosodásban szenvedő, 1290 közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő és 82 súlyosan vesekárosodott/végstádiumú vesebetegségben szenvedő beteg vett részt, akiket alogliptinnel kezeltek.

Összességében az ajánlott 25 mg-os napi alogliptin dózisú kezelés monoterápiában, kezdő vagy hozzáadott kombinációs terápiaként javította a glykaemiás kontrollt. Ezt a glikált hemoglobin (HbA1c) és az éhomi szérum glükóz klinikailag releváns és statisztikailag szignifikáns csökkenése alapján határozták meg a kontrollhoz képest, a kiindulási értéktől a vizsgálat végpontjáig. A HbA1c-csökkenések hasonlóak voltak a különböző, köztük a vesekárosodás, az életkor, a nem és a testtömegindex szerinti alcsoportokban, míg kismértékű különbség volt a rasszok között (pl. fehér és nem fehér). A kontrollhoz viszonyítva, klinikailag jelentős HbA1c-csökkenést is megfigyeltek 25 mg alogliptin esetén, függetlenül a kiindulási alapkezeléstől. Magasabb kiinduláskori HbA1c nagyobb HbA1c-csökkenéssel társult. Általában az alogliptin testtömegre és lipidekre gyakorolt hatása semleges volt.

Alogliptin monoterápiaként

Napi egyszeri 25 mg-os alogliptin kezelés a HbA1c és az éhomi szérum glükóz statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte a kiinduláshoz képest, a placebo-kontrollhoz hasonlítva a 26. héten (3. táblázat).

Alogliptin hozzáadott terápiaként metforminnal

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása metformin-hidroklorid terápiához (az átlagos dózis = 1847 mg) a HbA1c és az éhomi szérum glükóz statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte a kiinduláshoz képest a 26. héten placebo hozzáadásához viszonyítva (3. táblázat). Szignifikánsan ($p < 0,001$) több 25 mg alogliptint kapó beteg (44,4%) érte el a $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket a 26. héten, mint placebót kapó (18,3%).

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása a metformin-hidroklorid terápiához (átlagos dózis = 1835 mg) a HbA1c kiindulási értékhez viszonyított javulását eredményezte az 52. héten és a 104. héten. Az 52. héten a 25 mg alogliptin plusz metforminnal elért HbA1c csökkenés (-0,76%, 4. táblázat) hasonló volt a glipizid (átlagos dózis = 5,2 mg) plusz metformin-hidroklorid terápiánál (átlagos dózis = 1824 mg, -0,73%) eléréséhez. A 104. héten a 25 mg alogliptin plusz metforminnal elért HbA1c csökkenés (-0,72%, 4. táblázat) nagyobb volt a glipizid plusz metforminnál (-0,59%) eléréséhez képest. Az éhomi vércukorszint kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása az 52. héten szignifikánsan nagyobb volt a 25 mg alogliptin plusz metforminnál, mint a glipizid plusz metforminnál ($p < 0,001$). A 104. hétre az éhomi vércukorszint kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása 25 mg alogliptin és metformin esetén -3,2 mg/dl volt, szemben a glipizid és metformin esetén észlelt 5,4 mg/dl-rel. Több, 25 mg alogliptint és metformint kapó beteg (48,5%) érte el a $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket, mint glipizidet és metformint kapó (42,8%) ($p = 0,004$).

Alogliptin hozzáadott terápiaként egy szulfanilureával

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása gliburid terápiához (az átlagos dózis = 12,2 mg) a HbA1c és az éhomi szérum glükóz statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte a kiinduláshoz képest a 26. héten placebo hozzáadásához hasonlítva (3. táblázat). Az éhomi szérum glükóz átlagos változása a kiinduláshoz képest az 52. héten 25 mg alogliptin esetén 8,4 mg/dl-es csökkenést mutatott a placebónál megfigyelt 2,2 mg/dl-es növekedéssel összehasonlítva. Szignifikánsan több ($p = 0,002$) 25 mg alogliptint kapó beteg (34,8%) érte el a $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket a 26. héten, mint placebót kapó (18,2%).

Alogliptin hozzáadott terápiaként egy tiazolidindionnal

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása pioglitazon terápiához (az átlagos dózis = 35,0 mg metforminnal vagy egy szulfanilureával vagy azok nélkül) a HbA1c és az éhomi szérum glükóz statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte a kiinduláshoz képest a 26. héten placebo hozzáadásához hasonlítva (3. táblázat). Klinikailag jelentős HbA1c-csökkenést is megfigyeltek 25 mg alogliptin esetén a placebohoz képest, függetlenül attól, hogy a beteg kapott-e egyidejű metformin vagy szulfanilurea terápiát. Szignifikánsan több ($p = 0,004$) 25 mg alogliptint kapó beteg (49,2%) érte el a $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket a 26. héten, mint placebót kapó (34,0%).

Alogliptin hozzáadott terápiaként egy tiazolidindionnal és metforminnal

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása 30 mg-os pioglitazon és metformin-hidroklorid terápiához (az átlagos dózis = 1867,9 mg) a HbA1c és az éhomi szérumban a glükóz javulását eredményezte a kiinduláshoz képest az 52. héten, ami nem volt rosszabb és statisztikailag jobb volt, mint amit 45 mg pioglitazon és metformin-hidroklorid terápia (az átlagos dózis = 1847,6 mg, 4. táblázat) hozott létre. A 25 mg alogliptin plusz 30 mg pioglitazon és metformin esetén megfigyelt jelentős HbA1c-csökkenés a teljes 52 hetes kezelési periódus alatt következetesen jelen volt 45 mg pioglitazonnal és metforminnal összehasonlítva ($p < 0,001$ minden időpontban). Továbbá az éhomi szérumban a glükóz átlagos változása a kiinduláshoz képest az 52. héten 25 mg alogliptin plusz 30 mg pioglitazon és metformin esetén szignifikánsan nagyobb volt, mint a 45 mg pioglitazon és metformin esetén ($p < 0,001$). Szignifikánsan több ($p < 0,001$) 25 mg alogliptint plusz 30 mg pioglitazont és metformint (33,2%) kapó beteg érte el a $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket az 52. héten, mint 45 mg pioglitazont és metformint kapó beteg (21,3%).

Alogliptin hozzáadott terápiaként inzulinnal (metforminnal vagy anélkül)

Napi egyszeri 25 mg alogliptin hozzáadása inzulin terápiához (átlagos dózis = 56,5 NE metforminnal vagy anélkül) a HbA1c és az éhomi szérumban a glükóz statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte a kiinduláshoz képest a 26. héten placebo hozzáadásával összehasonlítva (3. táblázat). Klinikailag szignifikáns HbA1c-csökkenést is megfigyeltek 25 mg alogliptin esetén a placebohoz képest, függetlenül attól, hogy a beteg kapott-e egyidejű metformin terápiát vagy sem. Több 25 mg alogliptint kapó beteg (7,8%) érte el a $\leq 7,0\%$ -os HbA1c célértéket a 26. héten, mint placebót kapó (0,8%).

3. táblázat: A HbA1c változása (%) a kiinduláshoz képest 25 mg alogliptinnél a 26. héten placebo-kontrollos vizsgálat szerint (FAS, LOCF)			
Vizsgálat	Az átlagos kiindulási HbA1c (%) (SD)	A HbA1c átlagos változása a kiindulástól (%)[†] (SE)	A HbA1c placebohoz korrigált változása a kiindulástól (%)[†] (2-oldalal 95% CI)
<i>Monoterápia placebo-kontrollos vizsgálata</i>			
25 mg alogliptin napi egyszer (n = 128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80, -0,35)
<i>Hozzáadott kombinációs terápia kontrollos vizsgálatok</i>			
25 mg alogliptin napi egyszer metforminnal (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
25 mg alogliptin napi egyszer egy szulfanilureával (n = 197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
25 mg alogliptin napi egyszer tiazolidindionnal ± metforminnal vagy egy szulfanilureával (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
25 mg alogliptin napi egyszer inzulinnal ± metforminnal (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = full analysis set – teljes analízis szett LOCF = last observation carried forward - az utolsó megfigyelés továbbvitelével [†] Legkisebb négyzetek átlagai a korábbi antihyperglykaemiás terápia státuszára és a kiindulási értékekre igazítva * $p < 0,001$ placeboval vagy placebo+kombinációs kezeléssel összehasonlítva			

4. táblázat: A HbA1c változása (%) a kiinduláshoz képest 25 mg alogliptinnél aktív kontrollos vizsgálatok szerint (PPS, LOCF)			
Vizsgálat	Az átlagos kiindulási HbA1c (%) (SD)	A HbA1c átlagos változása a kiindulástól (%)[†] (SE)	A HbA1c kezeléssel korrigált változása a kiindulástól (%)[†] (1-oldalas CI)
<i>Hozzáadott kombinációs terápia vizsgálatok</i>			
25 mg alogliptin napi egyszer metforminnal vs. egy szulfanilurea és metformin			
változás az 52. héten (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-végtelen, 0,059)
változás a 104. héten (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-végtelen -0,006)
25 mg alogliptin napi egyszer tiazolidindionnal és metforminnal vs. egy titráló tiazolidindion és metformin			
változás a 26. héten (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-végtelen, -0,35)
változás az 52. héten (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-végtelen, -0,28)
PPS = <i>per protocol set</i> – protokoll szett szerint LOCF = <i>last observation carried forward</i> - az utolsó megfigyelés továbbvitelével * a „nem rosszabb mint” és a „jobb mint” statisztikailag igazolt [†] Legkisebb négyzetek átlagai a korábbi antihyperglykaemiás terápia státuszára és a kiindulási értékekre igazítva			

Vesekárosodott betegek

Az alogliptin ajánlott dózisainak hatásosságát és biztonságosságát egy placebo-kontrollos vizsgálat során 2-es típusú diabetesben szenvedő és súlyosan vesekárosodott/végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek alcsoportjában elkülönítetten tanulmányozták (59 beteg alogliptint és 56 beteg placebót kapott 6 hónapon át), és a normál vesefunkciójú betegeknél kapott profillal megegyezőnek találták.

Idős betegek (≥65 éves)

Az alogliptin hatásossága 2-es típusú diabetesben szenvedő és ≥65 éves betegek esetén öt, 26 hetes placebo-kontrollos vizsgálat összevont elemzésében megegyező volt a <65 éves betegeknél kapottal.

Továbbá napi egyszeri 25 mg-os alogliptin kezelés a HbA1c kiinduláshoz képest elért javulását eredményezte az 52. héten, mely hasonló volt, mint amit a glipizid (az átlagos dózis = 5,4 mg) hozott létre. Fontos, hogy bár az alogliptin és a glipizid HbA1c és éhomi szérum glükóz változásai hasonlóak, a hypoglykaemiás epizódok 25 mg alogliptint kapó betegeknél jelentősen ritkábbak voltak a glipizidet kapókkal összehasonlítva (26,0%).

Klinikai biztonságosság

Kardiovaszkuláris biztonságosság

13 vizsgálat adatainak összevont analizésében a kardiovaszkuláris eredetű halálozás, nem végzetes myocardialis infarctus és nem végzetes stroke együttes incidenciája összevethető volt a 25 mg alogliptinnel, aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegeknél.

Továbbá 5380, meglévő, nagy kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező olyan betegnél, akiknél nemrég (15-90 napja) akut coronaria esemény zajlott le, a standard kezeléshez adott alogliptin főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos eseményekre (major adverse cardiovascular events - MACE), köztük a kardiovaszkuláris eredetű halálozás, a nem végzetes myocardialis infarctus és a nem végzetes stroke-alkotta összetett végpont bármely eseményének első előfordulásáig eltelt időre gyakorolt, placebóhoz viszonyított hatásának értékelésére egy prospektív, randomizált, kardiovaszkuláris végpontú, biztonságossági vizsgálatot végeztek. A vizsgálat megkezdésekor a betegek átlagos életkora 61 év, a diabetes átlagos időtartama 9,2 év és az átlagos HbA1c 8,0% volt.

A vizsgálat igazolta, hogy az alogliptin a placebóhoz képest nem fokozza a főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos események meglétének kockázatát [relatív hazard: 0,96; 1-oldalas 99%-os konfidencia intervallum: 0-1,16]. Az alogliptin csoportban a betegek 11,3%-ánál tapasztaltak főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos eseményeket, szemben a placebo csoport betegeinek 11,8%-ával.

5. táblázat A kardiovaszkuláris kimenetel vizsgálatban jelentett MACE		
	Betegek száma (%)	
	25 mg alogliptin	Placebo
	N=2701	N=2679
Elsődleges összetett végpont [kardiovaszkuláris eredetű halálozás, nem végzetes myocardialis infarctus és nem végzetes stroke első eseménye]	305 (11,3)	316 (11,8)
Kardiovaszkuláris eredetű halálozás*	89 (3,3)	111 (4,1)
Nem végzetes myocardialis infarctus	187 (6,9)	173 (6,5)
Nem végzetes stroke	29 (1,1)	32 (1,2)
*Összességében az alogliptin csoportban 153 vizsgálati alany (5,7%) és a placebo csoportban 173 vizsgálati alany (6,5%) halálozott el (összmortalitás)		

703 betegnél tapasztaltak szekunder, főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos események összetett végpontjába tartozó eseményt (kardiovaszkuláris eredetű halálozás, nem végzetes myocardialis infarctus, nem végzetes stroke és instabil angina miatti sürgős revaszkularizáció első eseménye). Az alogliptin csoport 12,7%-a (344 vizsgálati alany) tapasztalt szekunder főbb kardiovaszkuláris nemkívánatos események összetett végpontjába tartozó eseményt szemben a placebo csoport 13,4%-ával (359 vizsgálati alany) [relatív hazard = 0,95; 1-oldalas 99%-os konfidencia intervallum: 0-1,14].

Hypoglykaemia

12 vizsgálat adatainak összesített elemzése szerint a hypoglykaemia bármely epizódjának összesített gyakorisága kisebb volt a 25 mg alogliptinnel kezelt betegeknél, mint a 12,5 mg alogliptinnel, aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegeknél (sorrendben 3,6%, 4,6%, 12,9% és 6,2%). Ezen epizódok többségének intenzitása enyhe vagy közepesen súlyos volt. A súlyos hypoglykaemia epizódjainak összesített gyakorisága hasonló volt a 25 mg alogliptinnel vagy 12,5 mg alogliptinnel kezelt betegeknél, de kisebb gyakoriságú, mint aktív kontrollal vagy placebóval kezelt betegeknél (sorrendben 0,1%, 0,1%, 0,4% és 0,4%). A prospektív, randomizált, kontrollós, kardiovaszkuláris

kimenetel vizsgálatban a vizsgáló által jelentett hypoglykaemias események hasonlóak voltak a placebót kapó betegekénél (6,5%) és a standard kezelés mellett alogliptint kapó betegekénél (6,7%).

A monoterápiában adott alogliptin egyik klinikai vizsgálatában a hypoglykaemia gyakorisága hasonló volt a placebohoz, és alacsonyabb, mint a placeboé egy szulfanilureához adva egy másik vizsgálatban.

A hypoglykaemia nagyobb arányát figyelték meg hármass terápiaiban tiazolidindionnal és metforminnal illetve inzulinnal kombinációban, ahogy ezt más DPP-4-gátlóknál is megfigyelték.

A 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeket (≥ 65 éves) hypoglykaemiás epizódokra fogékonyabbnak tekintik, mint a < 65 éves betegeket. 12 vizsgálat adatainak összesített elemzése szerint a hypoglykaemia bármely epizódjának összesített gyakorisága hasonló volt a 25 mg alogliptinnel kezelt ≥ 65 éves betegekénél (3,8%), mint a < 65 éves betegekénél (3,6%).

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Vipidia vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően 2-es típusú diabetes kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az alogliptin farmakokinetikája hasonlóan bizonyult egészséges egyénekénél és 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekénél.

Felszívódás

Az alogliptin abszolút biohasznosulása kb. 100%.

Nagy zsírtartalmú étel adása nem eredményezett változást az alogliptin teljes és csúcsexpozíciójában, a Vipidia ezért bevehető étellel vagy anélkül.

Egyszeri, legfeljebb 800 mg-os, orális dózisok alkalmazása után egészséges egyénekben az alogliptin gyorsan felszívódott, a csúcs plazmakoncentrációt 1-2 órával (medián t_{max}) az adagolás után érve el.

Ismételt adagolás után nem figyeltek meg klinikailag releváns felhalmozódást, sem egészséges egyénekben, sem 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekben.

Az alogliptin teljes és csúcs expozíciója a 6,25-100 mg-os, egyszeri alogliptin dózisokkal arányosan emelkedett (lefedve a terápiás dózistartományt). Az alogliptin AUC egyénekenkénti variációs koefficiense kicsi volt (17%).

Eloszlás

12,5 mg alogliptin egyszeri intravénás dózisa után egészséges önkéntesekben a végső fázisban a megoszlási térfogat 417 l volt, ami a szer jó szöveti megoszlását jelzi.

Az alogliptin 20-30%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

Az alogliptin metabolizmusa nem kiterjedt, a dózis 60-70%-a változatlan gyógyszerként ürül a vizelettel.

Két kisebb metabolitot mutattak ki [^{14}C] alogliptin orális adagjának alkalmazása után, az N-demetilált alogliptint, az M-I-et (az anyavegyület $< 1\%$ -a), és az N-acetilált alogliptint, az M-II-t (az anyavegyület $< 6\%$ -a). Az M-I hatásos metabolit, az alogliptinhez hasonlóan a DPP-4 igen szelektív gátlója; az M-II

nem mutat semmilyen gátló aktivitást a DPP-4-geyel vagy más DPP-vel rokon enzimekkel szemben. *In vitro* adatok mutatják, hogy a CYP2D6 és a CYP3A4 hozzájárul az alogliptin korlátozott metabolizmusához.

In vitro vizsgálatok jelzik, hogy az alogliptin nem indukálja a CYP1A2-t, a CYP2B6-ot és a CYP2C9-et, továbbá nem gátolja a CYP1A2-t, a CYP2B6-ot, a CYP2C8-at, a CYP2C9-et, CYP2C19-et, CYP2D6-ot vagy a CYP3A4-et az ajánlott 25 mg-os alogliptin dózisznál elért koncentrációknál. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az alogliptin a CYP3A4 enyhe induktora, de *in vivo* vizsgálatokban nem mutatták ki, hogy az alogliptin indukálja a CYP3A4-et.

In vitro vizsgálatokban az alogliptin nem gátolta a következő vese transzportereket: OAT1, OAT3 és OCT2.

Az alogliptin elsősorban (R)-enantiomerként van jelen (>99%); (S)-enantiomerré való királis átalakuláson nem vagy csak kismértékben megy keresztül. Terápiás adagoknál az (S)-enantiomer nem mutatható ki.

Elimináció

Az alogliptin kb. 21 órás, átlagos, végső felezési idővel ($t_{1/2}$) eliminálódott.

[¹⁴C] alogliptin egy orális dózisének alkalmazása után a teljes radioaktivitás 76%-a a vizelettel ürült és 13%-át nyerték vissza a székletből.

Az alogliptin átlagos vese clearance-e (170 ml/perc) nagyobb volt, mint a becsült, átlagos glomeruláris filtrációs ráta (kb. 120 ml/perc), ami kisfokú aktív veseexkrécióra utal.

Időfüggőség

Egyszeri adag alkalmazása után az alogliptin teljes expozíciója ($AUC_{(0-inf)}$) hasonló volt a napi egyszeri adagolás egy adagja intervallumának ($AUC_{(0-24)}$) expozíciójához 6 nap után. Ez az alogliptin kinetikájának időtől való függetlenségét jelzi ismételt adagolás után.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

50 mg alogliptin egyetlen dózisát adták 4 betegcsoportnak, akik különböző fokú vesekárosodásban szenvedtek (a kreatinin clearance-hez (CrCl) a Cockcroft-Gault képletet használva): enyhe (CrCl = >50 - ≤80 ml/perc), közepes (CrCl = ≥30 - ≤50 ml/perc), súlyos (CrCl = <30 ml/perc) és hemodializált végstádiumú vesebetegség.

Az alogliptin AUC kb. 1,7-szeres növekedését figyelték meg enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Mivel az alogliptin AUC-értékek eloszlása ezeknél a betegnél ugyanazon tartományban volt, mint a kontroll egyéneké, enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.2 pont).

Közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő illetve hemodializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél az alogliptin szisztémás expozíciójának sorrendben körülbelül 2-szeres és 4-szeres emelkedését figyelték meg. (A végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeket közvetlenül az alogliptin adása után hemodializálták. Az átlagos dializátum koncentrációt alapul véve a 3 órás dialízis kezelés során a gyógyszer kb. 7%-át távolították el.) Az alogliptin szisztémás expozíciójának normál vesefunkciójú egyénekben megfigyelthez hasonló szinten való fenntartására ezért kisebb alogliptin dózisokat kell használni közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban vagy dialízisra szoruló végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A teljes alogliptin expozíció kb. 10%-kal volt alacsonyabb, és a csúcs expozíció kb. 8%-kal volt alacsonyabb közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges kontroll egyénekhez képest. Ezen csökkenések mértékét nem tekintették klinikailag relevánsnak. Enyhe - közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám 5-9) szenvedő betegeknél emiatt dózismódosítás nem szükséges. Az alogliptint súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám >9) szenvedő betegek körében nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

Életkor, nem, rassz, testtömeg

Az életkornak (65-81 éves), nemnek, rassznak (fehér, fekete és ázsiai) és a testtömegnek nem volt semmilyen klinikailag releváns hatása az alogliptin farmakokinetikájára. Dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.2 pont).

Gyermekek

A Vipidia farmakokinetikáját gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági és toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Patkányban és kutyában az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban legfeljebb 26 és 39 hetes időtartamban a nemkívánatos hatásoktól mentes szint (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) olyan expozíciós szint többletet eredményezett, ami az ajánlott 25 mg-os alogliptin dózisonál emberben kapott expozíció sorrendben kb. 147- és 227-szerese.

Az alogliptin nem volt genotoxikus egy sor *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatban.

Az alogliptin nem volt karcinogén patkányon és egéren végzett 2 éves karcinogénitási vizsgálatokban. A sejtek minimális – enyhe, egyszerű hyperplasiás átmenetét észlelték hím patkány húgyhólyagjában a legkisebb alkalmazott dózisonál (a humán expozíció 27-szerese) a pontos nemkívánatos hatásoktól mentes szint (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) megállapítása nélkül.

Az ajánlott dózisonál kapott humán expozíciónál jóval magasabb szisztémás expozícióig patkányban nem figyelték meg az alogliptin fertilitásra, reprodukív képességre vagy korai embionális fejlődésre gyakorolt nemkívánatos hatásait. Habár a fertilitás nem volt érintett, az abnormális spermaszám enyhe, statisztikai növekedését figyelték meg hím egyedekben az ajánlott dózisonál kapott humán expozíciónál jóval magasabb expozíciónál.

Patkányban az alogliptin átjut a placentán.

Az alogliptin nem volt teratogén patkányban és nyúlban az ajánlott dózisonál kapott humán expozíciónál jóval nagyobb NOAEL szintű szisztémás expozíciónál. Az alogliptin nagyobb dózisa nem voltak teratogének, de anyai toxicitás eredményeztek, és késleltetett csontosodással és/vagy annak hiányával, valamint csökkent magzati testtömeeggel társultak.

Egy pre- és postnatalis fejlődés vizsgálatban, patkányban az ajánlott dózisonál kapott humán expozíciónál jóval magasabb expozíciók nem károsították a fejlődő magzatot vagy befolyásolták az utód növekedését és fejlődését. Az alogliptin nagyobb dózisa csökkentették az utód testtömegét és az alacsony testtömeghez képest másodlagosnak tekintett fejlődési hatásokat fejtettek ki.

Laktáló patkányon végzett vizsgálatok jelzik, hogy az alogliptin kiválasztódik az anyatejbe.

Serdülő patkányban alogliptinnel összefüggő hatásokat nem figyeltek meg 4 vagy 8 hetes ismételt dózisz adagolást követően.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mannit
mikrokristályos cellulóz
hidroxipropilcellulóz
kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát

Filmbevonat

hipromellóz
titán-dioxid (E171)
vörös vas-oxid (E172)
makrogol 8000

Jelölőfesték

shellak
fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Poliklorotrifluoretilén (PCTFE)/polivinil-klorid (PVC) buboréksomagolás átszakítandó alumínium zárófóliával. 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 vagy 100 filmtablettás kiszerelések.

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Takeda Pharma A/S
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Dánia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/844/019-027

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. szeptember 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Írország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az erre a termékre vonatkozó első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül benyújtani. Ezt követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vipidia 6,25 mg filmdoboz

alogliptin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

6,25 mg alogliptin (benzoát formában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 filmdoboz
14 filmdoboz
28 filmdoboz
30 filmdoboz
56 filmdoboz
60 filmdoboz
90 filmdoboz
98 filmdoboz
100 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Orális alkalmazás.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Pharma A/S
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Dánia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

vipidia 6,25 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vipidia 6,25 mg tableta

alogliptin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vipidia 12,5 mg filmdoboz

alogliptin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

12,5 mg alogliptin (benzoát formában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 filmdoboz
14 filmdoboz
28 filmdoboz
30 filmdoboz
56 filmdoboz
60 filmdoboz
90 filmdoboz
98 filmdoboz
100 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Orális alkalmazás.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Pharma A/S
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Dánia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

vipidia 12,5 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vipidia 12,5 mg tableta

alogliptin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vipidia 25 mg filmtabletta

alogliptin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg alogliptin (benzoát formában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 filmtabletta
14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
56 filmtabletta
60 filmtabletta
90 filmtabletta
98 filmtabletta
100 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oralis alkalmazás.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Pharma A/S
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Dánia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

vipidia 25 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vipidia 25 mg tableta

alogliptin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Vipidia 25 mg filmdoboz
Vipidia 12,5 mg filmdoboz
Vipidia 6,25 mg filmdoboz
alogliptin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdheti szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Vipidia és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vipidia szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Vipidiát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vipidiát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Vipidia és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Vipidia alogliptin hatóanyagot tartalmaz, mely az orális antidiabetikumoknak nevezett gyógyszercsoportba tartozik. 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő, felnőtt betegeknél a vércukorszint csökkentésére használják. A 2-es típusú cukorbetegséget más néven nem inzulinfüggő cukorbetegségnek is hívják (rövidítése angolul NIDDM).

A Vipidia úgy hat, hogy étkezés után növeli a szervezetben az inzulin szintjét, és csökkenti a szervezetben a cukor mennyiségét. Más cukorbetegség elleni gyógyszerekkel együtt kell szedni, amiket a kezelőorvosa rendel majd Önnek, például szulfanilureákkal (például glipizid, tolbutamid, glihenklamid), metforminnal és/vagy tiazolidindionokkal (például pioglitazon) valamint metforminnal és/vagy inzulinnal.

A Vipidiát akkor szedi, ha vércukorszintje étrenddel, testmozgással és egy vagy több ilyen cukorbetegség elleni gyógyszerrel nem kezelhető megfelelően. Fontos, hogy folytassa az egyéb cukorbetegség elleni gyógyszereinek a szedését, kövesse az étrendre és testmozgásra vonatkozó tanácsokat, melyeket a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a kezelőorvos adott Önnek.

2. Tudnivalók a Vipidia szedése előtt

Ne szedje a Vipidiát:

- ha allergiás az alogliptinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha Önnek súlyos allergiás reakciója volt bármely hasonló gyógyszerrel szemben, melyet vércukrának szabályozására szed. A súlyos allergiás reakció tünetei között szerepelhet: bőrkiütés, vörös kiemelkedő foltok a bőrén (csalánkiütés), az arc, az ajkak, a nyelv és a torok duzzanata, mely légzési és nyelési nehézséget okozhat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Vipidia szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha Ön 1-es típusú cukorbetegségben szenved (szervezete nem termel inzulint),
- ha Ön diabéteszes ketoacidózisban szenved (a cukorbetegség szövődménye, ami akkor jelentkezik, amikor szervezet nem képes a gyümölcscukrot lebontani, mert nincs elég inzulin). A tünetek között szerepel fokozott szomjúság, gyakori vizelés, étvágytalanság, hányinger vagy hányás és gyors testsúlyvesztés.
- ha Ön egy szulfanilureaként ismert cukorbetegség elleni gyógyszert szed (például glipizidet, tolbutamidot, glibenklamidot) vagy inzulint kap. Kezelőorvosa esetleg csökkenteni kívánja az Ön szulfanilurea vagy inzulin adagját, ha bármelyiket Vipidiával együtt szedi, azért, hogy megakadályozza a vércukorszint túlzott csökkenését (hipoglikémia).
- ha Ön vesebeteg; ennek ellenére szedheti ezt a gyógyszert, de kezelőorvosa csökkentheti az adagot,
- ha Ön májbeteg,
- ha Ön szívelégtelenségben szenved,
- ha Ön allergiás reakciókat mutat bármilyen más gyógyszerre, melyet vércukorszintjének kezelésére szed. A tünetek között szerepelhet általános viszketés és forróság érzés, mely főként a fejbőrt, a száját, a torkot, a tenyeret és a talpat érinti (Stevens-Johnson szindróma).
- ha Ön inzulint vagy egy cukorbetegség elleni gyógyszert kap, kezelőorvosa csökkenteni kívánhatja a másik cukorbetegség elleni gyógyszer vagy az inzulin adagját akkor, amikor a Vipidiával együtt szedi őket, hogy megakadályozza az alacsony vércukorszintet,
- ha jelenleg hasnyálmirigy betegsége van vagy ilyen korábban volt.

Gyermekek és serdülők

A Vipidia nem ajánlott gyermekeknek és 18 évesnél fiatalabb serdülőknek, mivel ilyen betegeknek nincsenek adatok.

Egyéb gyógyszerek és a Vipidia

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Vipidia terhes vagy szoptató nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre tapasztalat. A Vipidia nem használható terhesség és szoptatás során, kivéve, ha ezt kezelőorvosa egyértelműen szükségesnek ítéli.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem ismert, hogy a Vipidia befolyásolja-e az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. A Vipidia szedése szulfanilureának nevezett gyógyszerekkel, inzulinnal együtt vagy kombinációs terápiában tiazolidindionnal és metforminnal túl alacsony vércukorszintet okozhat (hipoglikémia), mely befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

3. Hogyan kell szedni a Vipidiát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Kezelőorvosa a Vipidiát egy vagy több másik gyógyszerrel együtt fogja rendelni, hogy vércukorszintjét szabályozza. Kezelőorvosa szólni fog, ha változtatnia kell az Ön beszedendő gyógyszereinek mennyiségén.

A készítmény ajánlott adagja 25 mg naponta egyszer.

Vesebetegek

Ha Ön vesebetegségben szenved kezelőorvosa csökkentett adagot írhat fel. Ez vesebetegségének súlyosságától függően lehet 12,5 mg vagy 6,25 mg, naponta egyszer.

Májbetegek

Ha Önnek májműködése enyhén vagy közepes mértékben csökkent, a Vipidia ajánlott adagja 25 mg naponta egyszer. Ez a gyógyszer súlyosan károsodott májműködésű betegeknek nem ajánlott az ilyen betegekben nyert adatok hiánya miatt.

A tablettá(i)t egészben nyelje le, vízzel. A gyógyszert étkezés közben vagy attól függetlenül is beveheti.

Ha az előírtnál több Vipidiát vett be

Ha több tablettát vett be, mint kellett volna, vagy más, illetve gyermek vette be az Ön gyógyszerét, azonnal lépjen kapcsolatba vagy menjen a legközelebbi sürgősségi ellátóközpontba. Vigye magával ezt a betegtájékoztatót és néhány tablettát, hogy kezelőorvosa megtudhassa, pontosan mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Vipidiát

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be amint eszébe jut. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Vipidia szedését

Ne hagyja abba a Vipidia szedését anélkül, hogy kezelőorvosával előbb megbeszélte volna. Vércukorszintje megemelkedhet, ha abbahagyja a Vipidia szedését.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

HAGYJA ABBA a Vipidia szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha a következő, súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető):

- **allergiás reakció.** A tünetek között szerepelhet: bőrkiütés, csalánkiütés, nyelési vagy légzési problémák, az ajkak, az arc, a torok vagy a nyelv duzzanata és ájulásérzés.
- **súlyos allergiás reakció.** A tünetek között szerepelhet: általános viszketés és hőhullám, mely főleg a fejbőrt, száját, torkot, tenyeret vagy talpat érinti (Stevens-Johnson szindróma).
- **Erős és tartós hasi** (gyomortáji) **fájdalom**, ami a hát felé sugározhat, valamint hányinger és hányás, mivel ezek a hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) tünetei lehetnek.

Azt is meg kell **beszélnie kezelőorvosával**, ha a következő mellékhatásokat tapasztalja:

Gyakori (10 emberből legfeljebb 1-et érinthet):

- **Alacsony vércukorszint tünetei** (hipoglikémia) akkor fordulhatnak elő, ha a Vipidiát inzulinnal vagy szulfanilureákkal (például glipizid, tolbutamid, glibenklamid) együtt szedik. **A tünetek között szerepelhet:** remegés, izzadás, szorongás, homályos látás, bizsergő ajak, sápadtság, hangulatváltozás vagy zavartság. Vércukorszintje a normális alá csökkenhet, de cukor fogyasztásakor újra emelkedik. Javasolt, hogy tartson magánál kockacukrot, édességet, kekszet vagy cukrozott gyümölcslevet.
- meghűléses tünetek, mint a torokfájás, rosszul szellőző vagy eldugult orr,
- bőrkíütés,
- bőrviszketés,
- fejfájás,
- gyomorfájdalom,
- hasmenés,
- emésztési zavar, gyomorégés.

Nem ismert:

- májproblémák, mint például hányinger vagy hányás, gyomorfájdalom, szokatlan vagy meg nem magyarázható fáradtság, étvágytalanság, sötét vizelet vagy a bőr illetve a szemfehérje besárgulása.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vipidiát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Vipidia

- A készítmény hatóanyaga alogliptin.

25 mg alogliptinnek megfelelő alogliptin-benzoát 25 mg-os tablettánként.

- **Egyéb összetevők:** mannit, mikrokristályos cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát, hipromellóz, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), makrogol 8000, shellak és fekete vas-oxid (E172).

12,5 mg alogliptinnek megfelelő alogliptin-benzoát 12,5 mg-os tablettánként.

- **Egyéb összetevők:** mannit, mikrokristályos cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát, hipromellóz, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), makrogol 8000, shellak és fekete vas-oxid (E172).

6,25 mg alogliptinnek megfelelő alogliptin-benzoát 6,25 mg-os tablettánként.

- **Egyéb összetevők:** mannit, mikrokristályos cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát, hipromellóz, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid

(E172), makrogol 8000, shellak és fekete vas-oxid (E172).

Milyen a Vipidia külleme és mit tartalmaz a csomagolás

- A Vipidia 25 mg filmtabletta (tabletta) világospiros, ovális (körülbelül 9,1 mm hosszú és 5,1 mm széles), mindkét oldalán domború, filmtabletta, egyik oldalon szürke jelölőfestékkel „TAK” és „ALG-25” felirattal ellátva.
- A Vipidia 12,5 mg filmtabletta (tabletta) sárga, ovális (körülbelül 9,1 mm hosszú és 5,1 mm széles), mindkét oldalán domború, filmtabletta, egyik oldalon szürke jelölőfestékkel „TAK” és „ALG-12.5” felirattal ellátva.
- A Vipidia 6,25 mg filmtabletta (tabletta) világos rózsaszín, ovális (körülbelül 9,1 mm hosszú és 5,1 mm széles), mindkét oldalán domború, filmtabletta, egyik oldalon szürke jelölőfestékkel „TAK” és „ALG-6.25” felirattal ellátva.

A Vipidia 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 vagy 100 tablettát tartalmazó buboréksomagolású kiszerelésben érhető el.

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Takeda Pharma A/S
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Dánia

A gyártó

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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
lt-info@takeda.com

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

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

Nederland
Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777
nl.medical.info@takeda.com

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

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: ++372 6177 669

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 46 25 16 16

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 Pharma A/S
Τηλ: +45 46 77 11 11

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Norge
Takeda Nycomed AS
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.