

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vipidia 6,25 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа алоглиптинов бензоат, еквивалентно на 6,25 mg алоглиптин (alogliptin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Светлорозови, овални (приблизително 9,1 mm дълги и 5,1 mm широки), двойноизпъкнали, филмирани таблетки с надписи „ТАК“ и „ALG-6.25“, отпечатани със сиво мастило от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vipidia е показан при възрастни на 18 и повече години със захарен диабет тип 2 за подобряване на гликемичния контрол в комбинация с други, понижаващи кръвната захар лекарствени продукти, включително инсулин, когато тези продукти в комбинация с диета и упражнения не осигуряват адекватен гликемичен контрол (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1 относно наличните данни за различни комбинации).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За различните схеми на прилагане Vipidia се предлага с количества на активното вещество 25 mg, 12,5 mg и 6,25 mg във филмирани таблетки.

Възрастни (≥ 18 години)

Препоръчителната доза алоглиптин е една таблетка от 25 mg веднъж дневно като допълваща терапия към метформин, тиазолидиндион, сулфанилурейно производно или инсулин, или като тройна терапия с метформин и тиазолидиндион или инсулин.

Когато алоглиптин се използва в комбинация с метформин и/или тиазолидиндион, дозата на метформин и/или тиазолидиндиона трябва да се поддържа, а Vipidia се прилага едновременно.

Когато алоглиптин се използва в комбинация със сулфанилурейно производно или с инсулин, може да обмисли по-ниска доза на сулфанилурейното производно или на инсулина, за да се намали рискът от хипогликемия (вж. точка 4.4).

Необходимо е повишено внимание, когато алоглиптин се използва в комбинация с метформин и тиазолидиндион, тъй като при тази тройна терапия е наблюдаван повишен риск от хипогликемия (вж. точка 4.4). В случай на хипогликемия може да обмисли по-ниска доза на тиазолидиндиона или на метформин.

Безопасността и ефикасността на алоглиптин като част от тройна терапия с метформин и сулфанилурейно производно не са напълно установени.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходима корекция на дозата въз основа на възрастта. Въпреки това дозирането на алоглиптин трябва да бъде консервативно при пациенти в напреднала възраст поради възможността за намалена бъбречна функция при тази популация.

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 50 до ≤ 80 ml/min) не е необходима корекция на дозата алоглиптин (вж. точка 5.2).

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 до ≤ 50 ml/min) трябва да се прилага половината от препоръчителната доза алоглиптин (12,5 mg веднъж дневно; вж. точка 5.2).

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) или с терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа, трябва да се прилага една четвърт от препоръчителната доза алоглиптин (6,25 mg веднъж дневно). Алоглиптин може да се прилага независимо от времето за диализа. Опитът при пациенти, нуждаещи се от диализа, е ограничен. Алоглиптин не е проучван при пациенти, подложени на перитонеална диализа (вж. точки 4.4 и 5.2).

Препоръчва се подходящо оценяване на бъбречната функция преди започването на лечение и периодически след това (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (общ сбор от 5 до 9 точки по скалата на Child-Pugh). Алоглиптин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ сбор > 9 точки по скалата на Child-Pugh) и поради това употребата му при такива пациенти не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Vipidia при деца и юноши на възраст < 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Vipidia трябва да се приема веднъж дневно със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода.

При пропускане на доза тя трябва да се приеме веднага след като пациентът си спомни. Не трябва да се приема двойна доза в същия ден.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или анамнеза за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително

анафилактична реакция, анафилактичен шок и ангиоедем, към всеки инхибитор на дипептидил пептидаза 4 (dipeptidyl-peptidase-4, DPP-4) (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Vipidia не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза. Vipidia не е заместител на инсулина за инсулин-зависими пациенти.

Употреба с други антихипергликемични лекарствени продукти и хипогликемия

Поради повишения риск от хипогликемия при комбиниране със сулфанилурейно производно, инсулин или комбинирана терапия с тиазолидиндион плюс метформин може да се обмисли по-ниска доза на тези лекарства, за да се намали рискът от хипогликемия, когато тези лекарствени продукти се използват в комбинация с алоглиптин (вж. точка 4.2).

Непроучени комбинации

Алоглиптин не е проучван в комбинация с инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер 2 (sodium glucose cotransporter 2, SGLT-2) или с аналози на глюкагон-подобния пептид 1 (glucagon like peptide 1, GLP-1), нито официално като тройна терапия с метформин и сулфанилурейно производно.

Бъбречно увреждане

Тъй като е необходима корекция на дозата при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане, или с терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа, препоръчва се подходящо оценяване на бъбречната функция преди започването на терапия с алоглиптин и периодично след това (вж. точка 4.2).

Опитът при пациенти, нуждаещи се от диализа, е ограничен. Алоглиптин не е проучван при пациенти, подложени на перитонеална диализа (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Алоглиптин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ сбор > 9 точки по скалата на Child-Pugh) и поради това употребата му при такива пациенти не се препоръчва (вж. точки 4.2 и 5.2).

Сърдечна недостатъчност

Опитът от употреба на алоглиптин в клинични проучвания при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност от функционален клас III и IV по класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) е ограничен и употребата при тези пациенти трябва да бъде с повишено внимание.

Реакции на свръхчувствителност

Реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, ангиоедем и ексфолиативни кожни заболявания, включително синдром на Stevens-Johnson, са наблюдавани за инхибитори на DPP-4 и са съобщавани спонтанно за алоглиптин в постмаркетинговия период. При клинични проучвания на алоглиптин са съобщавани анафилактични реакции с ниска честота.

Остър панкреатит

Употребата на инхибитори на DPP-4 е свързвана с риск от развитие на остър панкреатит. В сборен анализ на данните от 13 проучвания общата честота на съобщенията за панкреатит при пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, 12,5 mg алоглиптин, активна контрола или плацебо, е съответно 2, 1, 1 или 0 събития на 1 000 пациентогодини. В проучването за сърдечно-съдови резултати честотата на съобщенията за панкреатит при пациенти, лекувани с алоглиптин или плацебо, са съответно 3 или 2 събития на 1 000 пациентогодини. В постмаркетинговия период има спонтанни съобщения за нежелани реакции на остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерния симптом на остър панкреатит: персистираща, много силна коремна болка, която може да ирадира към гърба. При съмнение за панкреатит приемът на Vipidia трябва да се преустанови; ако диагнозата остър панкреатит се потвърди, приемът на Vipidia не трябва да се подновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

Чернодробни ефекти

Получени са постмаркетингови съобщения за чернодробна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност. Причинно-следствена връзка не е установена. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за възможни чернодробни аномалии. Необходимо е своевременно да се получат резултати от изследвания на чернодробната функция при пациенти със симптоми, предполагащи увреждане на черния дроб. Ако се открие аномалия и не се установи алтернативна етиология, да се обмисли прекратяване на лечението с алоглиптин.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху алоглиптин

Алоглиптин се екскретира основно в непроменен вид в урината и метаболизмът от ензимната система на цитохром (CYP) P450 е незначителен (вж. точка 5.2). Взаимодействия с CYP инхибитори следователно не се очакват и не са доказани.

Резултати от клинични проучвания за взаимодействия също не показват клинично значими ефекти на гемфиброзил (инхибитор на CYP2C8/9), флуконазол (инхибитор на CYP2C9), кетоконазол (инхибитор на CYP3A4), циклоспорин (инхибитор на p-гликопротеин), воглибоза (алфа-глюкозидазен инхибитор), дигоксин, метформин, циметидин, пиоглитазон или аторвастатин върху фармакокинетиката на алоглиптин.

Ефекти на алоглиптин върху други лекарствени продукти

In vitro проучвания показват, че алоглиптин не инхибира и не индуцира изоформите на CYP 450 в концентрации, постигнати с препоръчителната доза от 25 mg алоглиптин (вж. точка 5.2). Взаимодействия със субстрати на изоформи на CYP 450 следователно не се очакват и не са доказани. При проучвания *in vitro* е установено, че алоглиптин не е нито субстрат, нито инхибитор на ключовите транспортери, свързани с разпределението на лекарства в бъбреците: транспортер на органични аниони-1, транспортер на органични аниони-3 или транспортер на органични катиони-2 (OCT2). Освен това клиничните данни не предполагат взаимодействие с инхибитори или субстрати на p-гликопротеин.

При клинични проучвания алоглиптин няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на кофеин, (R)-варфарин, пиоглитазон, глибурид, толбутамид, (S)-варфарин, декстрометорфан, аторвастатин, мидазолам, перорален контрацептив (норетиндрон и етинилестрадиол), дигоксин, фексофенадин, метформин или циметидин, като по такъв начин предоставя *in vivo* данни, че тенденцията за предизвикване на взаимодействия със субстрати на CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-гликопротеин и OCT2 е слаба.

При здрави индивиди алоглиптин няма ефект върху протромбиновото време или международното нормализирано съотношение (INR) при едновременно приложение с варфарин.

Комбинация с други антидиабетни лекарствени продукти

Резултатите от проучвания с метформин, пиоглитазон (тиазолидиндион), воглибоза (алфа-глюкозидазен инхибитор) и глибурид (сулфанилурейно производно) не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на алоглиптин при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на алоглиптин по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали алоглиптин се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на алоглиптин в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачето.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с алоглиптин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с алоглиптин за жената.

Фертилитет

Ефектът на алоглиптин върху фертилитета при хора не е проучен. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху фертилитета в проучванията при животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vipidia не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това пациентите трябва да бъдат предупреждавани за риска от хипогликемия, особено при комбиниране със сулфанилурейно производно, инсулин или комбинирана терапия с тиазолидиндион плюс метформин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Предоставената информация се основава на общо 9 405 пациенти със захарен диабет тип 2, включително 3 750 пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, и 2 476 пациенти, лекувани с 12,5 mg алоглиптин, които участват в едно фаза 2 или 12 фаза 3 двойнослепи, плацебо- или активно контролирани клинични проучвания. Освен това е проведено проучване за сърдечно-съдови резултати с 5 380 пациенти със захарен диабет тип 2 и скорошен остър коронарен синдром, в което 2 701 пациенти са рандомизирани за прием на алоглиптин и 2 679 са рандомизирани за прием на плацебо. Тези проучвания оценяват ефектите на алоглиптин върху гликемичния контрол и безопасността му като монотерапия, като начална комбинирана терапия с метформин или тиазолидиндион и като добавка към терапията с метформин, сулфанилурейно производно, тиазолидиндион (със или без метформин или сулфанилурейно производно) или инсулин (със или без метформин).

В сборен анализ на данните от 13 проучвания общата честота на нежеланите събития, сериозните нежелани събития и нежеланите събития, водещи до преустановяване на терапията, са сравними при пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, 12,5 mg алоглиптин, активна контрола или плацебо. Най-честата нежелана реакция при пациентите, лекувани с 25 mg алоглиптин, е главоболие.

Безопасността на алоглиптин при пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) и по-младите пациенти (< 65 години) е сходна.

Табличен списък на нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по системо-органи класове и честота. Честотите са определени по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Наблюдаваните нежелани реакции в сборни основни фаза 3 клинични проучвания на алоглиптин като монотерапия и добавено лекарство за комбинирана терапия с участието на 5 659 пациенти са изброени по-долу (Таблица 1).

Таблица 1: Нежелани реакции, наблюдавани в обобщени основни фаза 3 контролирани клинични проучвания	
Системо-органи класове Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции
<i>Инфекции и инфестации</i> Инфекции на горните дихателни пътища Назофарингит	Чести Чести
<i>Нарушения на нервната система</i> Главоболие	Чести
<i>Стомашно-чревни нарушения</i> Коремна болка Гастроезофагеална рефлуксна болест	Чести Чести
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i> Сърбеж Обрив	Честоти Чести

Постмаркетингов опит

В Таблица 2 са показани допълнителни нежелани реакции, които са съобщавани спонтанно в постмаркетинговия период.

Таблица 2: Спонтанно съобщавани постмаркетингови нежелани реакции към алоглиптин	
Системо-органи класове Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции
<i>Нарушения на имунната система</i> Свръхчувствителност	С неизвестна честота
<i>Стомашно-чревни нарушения</i> Остър панкреатит	С неизвестна честота
<i>Хепатобилиарни нарушения</i> Чернодробна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност	С неизвестна честота
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i> Екسفолитивни кожни заболявания, включително синдром на Stevens-Johnson Ангиедем Уртикария	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Най-високите дози алоглиптин, прилагани в клинични проучвания, са еднократни дози от 800 mg при здрави индивиди и дози от 400 mg веднъж дневно в продължение на 14 дни при пациенти със захарен диабет тип 2 (еквивалентни съответно на 32 пъти и 16 пъти повече от препоръчителната дневна доза от 25 mg алоглиптин).

Лечение

В случай на предозиране трябва да се прилагат подходящи поддържащи мерки, както се налага от клиничния статус на пациента.

Минимални количества алоглиптин се отстраняват чрез хемодиализа (приблизително 7% от веществото се отстранява по време на 3-часова сесия за хемодиализа). Следователно хемодиализата е от малка клинична полза при предозиране. Не е известно дали алоглиптин се отстранява чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антидиабетни лекарства; инхибитори на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4).

АТС код: A10BH04.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Алоглиптин е мощен и високоселективен инхибитор на DPP-4, над 10 000 пъти по-селективен за DPP-4 от другите свързани ензими, включително DPP-8 и DPP-9. DPP-4 е основният ензим, участващ в бързото разграждане на инкретин-хормоните, глюкагон-подобния пептид-1 (GLP-1) и GIP (глюкозозависим инсулиноотропен полипептид), които се освобождават от червата и нивата им се увеличават в отговор на хранене. GLP-1 и GIP повишават биосинтеза и секрецията на инсулин от бета-клетките на панкреаса, а GLP-1 освен това потиска секрецията на глюкагон и производството на глюкоза в черния дроб. Алоглиптин следователно подобрява гликемичния контрол чрез глюкозозависим механизъм, с което се засилва освобождаването на инсулин, а нивата на глюкагон се потискат, когато нивата на глюкозата са високи.

Клинична ефикасност

Алоглиптин е проучен като монотерапия, като начална комбинирана терапия с метформин или тиазолидиндион и като допълваща терапията към метформин, сулфанилурейно производно, тиазолидиндион (със или без метформин или сулфанилурейно производно) или инсулин (със или без метформин).

Прилагането на 25 mg алоглиптин при пациенти със захарен диабет тип 2 дава пиково инхибиране на DPP-4 в рамките на 1-2 часа, което надвишава 93% както след еднократна доза от 25 mg, така и след прием веднъж дневно в продължение на 14 дни. Инхибирането на DPP-4

остава над 81% на 24-я час след 14-дневен прием. Когато 4-часовите постпрандиални концентрации на глюкозата се усреднят за закуската, обяда и вечерята, 14-дневното лечение с 25 mg алоглиптин дава средно плацебо-коригирано намаление от -35,2 mg/dl в сравнение с изходното ниво.

Както самостоятелно, така и в комбинация с 30 mg пиоглитазон дозата от 25 mg алоглиптин значимо понижава постпрандиалната глюкоза и постпрандиалния глюкагон, като същевременно значимо повишава постпрандиалните нива на активния GLP-1 в седмица 16, в сравнение с плацебо ($p < 0,05$). Освен това, 25 mg алоглиптин самостоятелно и в комбинация с 30 mg пиоглитазон води до статистически значимо ($p < 0,001$) понижаване на общите триглицериди в седмица 16, измерено чрез постпрандиалната нарастваща промяна на $AUC_{(0-8)}$ спрямо изходното ниво, в сравнение с плацебо.

Общо 14 779 пациенти със захарен диабет тип 2, включително 6 448 пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, и 2 476 пациенти, лекувани с 12,5 mg алоглиптин, участват в едно фаза 2 или 13 фаза 3 (включително проучването за сърдечно-съдови резултати) двойнослепи, плацебо- или активно контролирани клинични проучвания, проведени за оценка на ефектите на алоглиптин върху гликемичния контрол и на неговата безопасност. В тези проучвания от лекуваните с алоглиптин пациенти 2 257 са на възраст ≥ 65 години, а 386 са на ≥ 75 години. Проучванията включват 5 744 пациенти с леко бъбречно увреждане, 1 290 пациенти с умерено бъбречно увреждане и 82 пациенти с тежко бъбречно увреждане / терминална бъбречна недостатъчност, лекувани с алоглиптин.

Като цяло, лечението с препоръчителната дневна доза от 25 mg алоглиптин подобрява гликемичния контрол, когато се прилага като монотерапия и като първоначална комбинирана терапия или добавено лекарство за комбинирана терапия. Това е определено от клинично значимо и статистически значимо понижаване на гликирания хемоглобин (HbA1c) и плазмената глюкоза на гладно, в сравнение с контролата от изходното ниво до крайната точка на проучването. Понижаването на HbA1c е подобно в различните подгрупи, включително за бъбречно увреждане, възраст, пол и индекс на телесна маса, а междурасовите различия (напр. между хора от бялата раса и представители на други раси) са малки. Клинично значимо понижаване на HbA1c в сравнение с контролата също се наблюдава с 25 mg алоглиптин, независимо от изходното фоново лечение. По-висока изходна стойност на HbA1c е свързана с по-голямо понижаване на HbA1c. По принцип ефектите на алоглиптин върху телесното тегло и липидите са били неутрални.

Алоглиптин като монотерапия

Лечението с 25 mg алоглиптин веднъж дневно води до статистически значимо подобрене спрямо изходните нива на HbA1c и плазмената глюкоза на гладно в сравнение с плацебо-контрола в седмица 26 (Таблица 3).

Алоглиптин като допълваща терапия към метформин

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 847 mg) води до статистически значими подобрения спрямо изходните нива на HbA1c и плазмената глюкоза на гладно в седмица 26, в сравнение с добавянето на плацебо (Таблица 3). Значимо по-голям брой пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин (44,4%), в сравнение с получаващите плацебо (18,3%), постигат таргетни нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 26 ($p < 0,001$).

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 835 mg) води до подобрения спрямо изходното ниво на HbA1c на седмица 52 и седмица 104. На седмица 52 намалението на HbA1c с 25 mg алоглиптин плюс метформин (-0,76%, Таблица 4) е подобно на полученото с глипизид (средна доза = 5,2 mg) плюс терапия с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 824 mg, -0,73%). На седмица 104 намалението на HbA1c с 25 mg алоглиптин плюс метформин (-0,72%, Таблица 4) е по-голямо от полученото с глипизид плюс метформин (-0,59%). Средната промяна спрямо изходното ниво на плазмената глюкоза на гладно на седмица 52 за 25 mg алоглиптин и метформин е значимо по-голяма от

тази за глипизид и метформин ($p < 0,001$). До седмица 104 средната промяна спрямо изходното ниво на плазмената глюкоза на гладно за 25 mg алоглиптин и метформин е -3,2 mg/dl в сравнение с 5,4 mg/dl за глипизид и метформин. Повече пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин и метформин (48,5%) постигат целеви нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в сравнение с получаващите глипизид и метформин (42,8%) ($p=0,004$).

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 835,3 mg) води до подобрения спрямо изходното ниво на HbA1c в седмица 52 (-0,61%), които са подобни на получените с глипизид (средна доза = 5,2 mg) плюс терапия с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 823,5 mg, -0,52%, Таблица 4). Средната промяна спрямо изходното ниво на плазмената глюкоза на гладно в седмица 52 за 25 mg алоглиптин и метформин е значимо по-голяма от тази за глипизид и метформин ($p < 0,001$). Повече пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин и метформин (55,3%), в сравнение с получаващите глипизид и метформин (47,4%), постигат целеви нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 52 ($p < 0,001$).

Алоглиптин като допълваща терапия към сулфанилурейно производно

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с глибурид (средна доза = 12,2 mg) води до статистически значими подобрения спрямо изходното ниво на HbA1c в седмица 26, в сравнение с добавянето на плацебо (Таблица 3). Средната промяна спрямо изходното ниво на плазмената глюкоза на гладно в седмица 26 за 25 mg алоглиптин показва намаление от 8,4 mg/dl, в сравнение с увеличение от 2,2 mg/dl за плацебо. Значимо по-голям брой пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин (34,8%), в сравнение с получаващите плацебо (18,2%), постигат целеви нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 26 ($p = 0,002$).

Алоглиптин като допълваща терапия към тиазолидиндион

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с пиоглитазон (средна доза = 35,0 mg, със или без метформин или сулфанилурейно производно) води до статистически значими подобрения спрямо изходните нива на HbA1c и плазмената глюкоза на гладно в седмица 26, в сравнение с добавянето на плацебо (Таблица 3). Клинично значими намаления на HbA1c в сравнение с плацебо също са наблюдавани за 25 mg алоглиптин, независимо от това дали пациентите са получавали едновременно терапия с метформин или сулфанилурейно производно. Значимо по-голям брой пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин (49,2%), в сравнение с получаващите плацебо (34,0%), постигат целеви нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 26 ($p = 0,004$).

Алоглиптин като допълваща терапия към тиазолидиндион плюс метформин

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с 30 mg пиоглитазон и метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 867,9 mg) води до подобрения спрямо изходното ниво на HbA1c в седмица 52, които са както с не по-малка ефективност, така и със статистическо превъзходство спрямо подобренията при терапия с 45 mg пиоглитазон и метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 847,6 mg, Таблица 4). Значимото понижаване на HbA1c, наблюдавано при 25 mg алоглиптин плюс 30 mg пиоглитазон и метформин, е трайно през целия 52-седмичен период на лечение, в сравнение с 45 mg пиоглитазон и метформин ($p < 0,001$ във всички времеви точки). Освен това средната промяна спрямо изходното ниво на плазмената глюкоза на гладно в седмица 52 за 25 mg алоглиптин плюс 30 mg пиоглитазон и метформин е значимо по-голяма от тази за 45 mg пиоглитазон и метформин ($p < 0,001$). Значимо по-голям брой пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин плюс 30 mg пиоглитазон и метформин (33,2%), в сравнение с получаващите 45 mg пиоглитазон и метформин (21,3%), постигат таргетни нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 52 ($p < 0,001$).

Алоглиптин като допълваща терапия към инсулин (със или без метформин)

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с инсулин (средна доза = 56,5 IU, със или без метформин) води до статистически значими подобрения спрямо изходните нива на HbA1c и плазмената глюкоза на гладно в седмица 26, в сравнение с добавянето на плацебо (Таблица 3). Клинично значими намаления на HbA1c в сравнение с плацебо също са наблюдавани за 25 mg алоглиптин, независимо от това дали пациентите са получавали едновременно терапия с метформин. Повече пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин (7,8%), в

сравнение с получаващите плацебо (0,8%), постигат целеви нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 26.

Таблица 3: Промяна в HbA1c (%) спрямо изходното ниво с алоглиптин 25 mg в седмица 26 по плацебо-контролирано проучване (FAS, LOCF)			
Проучване	Средно изходно ниво на HbA1c (%) (SD)	Средна промяна спрямо изходното ниво на HbA1c (%)[†] (SE)	Коригирана спрямо плацебо промяна спрямо изходното ниво на HbA1c (%)[†] (2-странен 95% CI)
<i>Плацебо-контролирано проучване на монотерапия</i>			
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно (n=128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80, -0,35)
<i>Плацебо-контролирани проучвания на комбинирана терапия с добавено лекарство</i>			
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с метформин (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно със сулфанилурейно производно (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с тиазолидиндион $\pm$ метформин или сулфанилурейно производно (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с инсулин $\pm$ метформин (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = пълен набор от анализи LOCF = последно проведено екстраполирано наблюдение [†] Средни стойности на най-малките квадрати, коригирани за предшестващия статус на антихипергликемичната терапия и изходните стойности * p<0,001 в сравнение с плацебо или плацебо+комбинирано лечение			

Таблица 4: Промяна в HbA1c (%) спрямо изходното ниво с алоглиптин 25 mg по активно контролирано проучване (PPS, LOCF)			
Проучване	Средно изходно ниво на HbA1c (%) (SD)	Средна промяна спрямо изходното ниво на HbA1c (%) [†] (SE)	Коригирана спрямо лечението промяна спрямо изходното ниво на HbA1c (%) [†] (1-странен CI)
<i>Проучвания на комбинирана терапия с добавено лекарство</i>			
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с метформин спрямо сулфанилурейно производно + метформин			
Промяна в седмица 52 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-безкрайност, 0,059)
Промяна в седмица 104 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-безкрайност, -0,006)
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с тиазолидиндион + метформин спрямо титриран тиазолидиндион + метформин			
Промяна в седмица 26 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-безкрайност, -0,35)
Промяна в седмица 52 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-безкрайност, -0,28)
PPS = набор по протокол LOCF = последно проведено екстраполирано наблюдение * Статистически демонстрирана не по-малка ефикасност и превъзходство [†] Средни стойности на най-малките квадрати, коригирани за предшестващия статус на антихипергликемичната терапия и изходните стойности			

Пациенти с бъбречно увреждане

Ефикасността и безопасността на препоръчителните дози алоглиптин са изследвани поотделно в подгрупа от пациенти със захарен диабет тип 2 и тежко бъбречно увреждане/терминална бъбречна недостатъчност в плацебо-контролирано проучване (59 пациенти на алоглиптин и 56 пациенти на плацебо в продължение на 6 месеца) и е установено, че съответстват на профила, получен при пациенти с нормална бъбречна функция.

Старческа възраст (≥ 65 години)

Ефикасността на алоглиптин при пациенти със захарен диабет тип 2 на възраст ≥ 65 години в сборен анализ на пет 26-седмични плацебо-контролирани проучвания е в съответствие с тази при пациенти на възраст < 65 години.

Лечение с 25 mg алоглиптин веднъж дневно освен това води до подобрения спрямо изходното ниво на HbA1c в седмица 52, които са подобни на получените с глипизид (средна доза = 5,4 mg). От значение е, че епизодите на хипогликемия са значително по-редки при пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин (5,4%), в сравнение с получаващите глипизид (26,0%), въпреки че алоглиптин и глипизид имат сходна промяна спрямо изходните нива на HbA1c и плазмената глюкоза на гладно.

Клинична безопасност

Безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система

В сборен анализ на данните от 13 проучвания, общите честоти на сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален инсулт са били сравними при пациенти на лечение с 25 mg алоглиптин, активна контрола или плацебо.

Освен това е проведено проспективно рандомизирано проучване за безопасност по отношение на сърдечно-съдови резултати при 5 380 пациенти с висок фонов сърдечно-съдов риск, за да се изследва ефекта от алоглиптин спрямо плацебо (когато се прибави към стандартно лечение) върху големи нежелани сърдечно-съдови събития (major adverse cardiovascular events, MACE), включително времето до първо настъпване на събитие в съставната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален инсулт при пациенти със скорошно (15 до 90 дни) остро коронарно събитие. На изходно ниво пациентите са били на средна възраст 61 години, средна давност на диабета 9,2 години и средна стойност на HbA1c 8,0%.

Проучването демонстрира, че алоглиптин не повишава риска от настъпване на MACE спрямо плацебо [Коефициент на риск: 0,96; 1-странен 99% доверителен интервал: 0-1,16]. В групата на алоглиптин при 11,3% от пациентите е възникнало MACE спрямо 11,8% от пациентите в групата на плацебо.

Таблица 5. MACE, съобщени в проучването за сърдечно-съдови резултати		
	Брой пациенти (%)	
	Алоглиптин 25 mg	Плацебо
	N=2 701	N=2 679
Основна съставна крайна точка [Първо събитие на СС смърт, нефатален МИ и нефатален инсулт]	305 (11,3)	316 (11,8)
Сърдечно-съдова смърт*	89 (3,3)	111 (4,1)
Нефатален инфаркт на миокарда	187 (6,9)	173 (6,5)
Нефатален инсулт	29 (1,1)	32 (1,2)
*Общо има 153 участници (5,7%) в групата с алоглиптин и 173 участници (6,5%) в групата с плацебо, които са починали (смъртност по всякакви причини).		

Има 703 пациенти, при които е настъпило събитие в рамките на вторичната съставна точка MACE (първо събитие на сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален инсулт и реваскуларизация по спешност поради нестабилна стенокардия). В групата на алоглиптин при 12,7% (344 участници) е настъпило събитие в рамките на вторичната съставна точка MACE, спрямо 13,4% (359 участници) в групата на плацебо [Коефициент на риск = 0,95; 1-странен 99% доверителен интервал: 0-1,14].

Хипогликемия

В обобщен анализ на данните от 12 проучвания общата честота на епизодите на хипогликемия е по-ниска при пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, отколкото при пациенти, лекувани с 12,5 mg алоглиптин, активна контрола или плацебо (съответно 3,6%, 4,6%, 12,9% и 6,2%). По-голямата част от тези епизоди са леки до умерени по интензитет. Общата честота на епизодите на тежка хипогликемия е сравнима при пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин или 12,5 mg алоглиптин, и е по-ниска от честотата при пациенти, лекувани с активен контрол или плацебо (съответно 0,1%, 0,1%, 0,4% и 0,4%). В проспективното рандомизирано контролирано проучване по отношение на сърдечно-съдови резултати, съобщените от изследователите събития на хипогликемия са подобни при пациенти, получаващи плацебо (6,5%) и пациенти, получаващи алоглиптин (6,7%) в допълнение към стандартното лечение.

В клинично проучване на алоглиптин като монотерапия, честотата на хипогликемията е подобна на тази при плацебо и по-ниска в сравнение с плацебо в друго проучване – като допълваща терапия към сулфанилурейно производно.

По-високи стойности за хипогликемия са наблюдавани при тройна терапия с тиазолидиндион и метформин и в комбинация с инсулин, както е наблюдавано при други инхибитори на DPP-4.

Пациенти (≥ 65 години) със захарен диабет тип 2 се считат за по-податливи на епизоди на хипогликемия, отколкото пациенти на възраст < 65 години. В обобщен анализ на данните от 12 проучвания общата честота на епизодите на хипогликемия при пациенти на възраст ≥ 65 години, лекувани с 25 mg алоглиптин (3,8%), е подобна на тази при пациенти на възраст < 65 години (3,6%).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vipidia в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Доказано е, че фармакокинетиката на алоглиптин е сходна при здрави индивиди и при пациенти със захарен диабет тип 2.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на алоглиптин е приблизително 100%.

Прилагането заедно с храна с високо съдържание на мазнини не води до промяна в общата и пиковата експозиция на алоглиптин. Vipidia следователно може да се прилага със или без храна.

След прилагане на единични перорални дози до 800 mg при здрави индивиди алоглиптин се абсорбира бързо с пикови плазмени концентрации, настъпващи 1 до 2 часа (медианно T_{max}) след приема.

Не е наблюдавано клинично значимо кумулиране след многократен прием както при здрави индивиди, така и при пациенти със захарен диабет тип 2.

Общата и пиковата експозиция на алоглиптин се повишават пропорционално при еднократни дози от 6,25 mg до 100 mg алоглиптин (покриващи диапазона на терапевтичната доза). Коефициентът на вариация между различните индивиди е малък за AUC на алоглиптин (17%).

Разпределение

След еднократна интравенозна доза от 12,5 mg алоглиптин при здрави индивиди обемът на разпределение през терминалната фаза е 417 l, което показва, че лекарството е добре разпределено в тъканите.

Алоглиптин е 20-30% свързан с плазмените протеини.

Биотрансформация

Алоглиптин не претърпява екстензивен метаболизъм – 60-70% от дозата се екскретира като непроменено лекарство в урината.

Два второстепенни метаболита са открити след прилагане на перорална доза [^{14}C] алоглиптин – N-деметилян алоглиптин, М-I (< 1% от изходното съединение), и N-ацетилян алоглиптин, М-II (< 6% от изходното съединение). М-I е активен метаболит и е високоселективен инхибитор на DPP-4, подобно на алоглиптин; М-II не показва каквато и да е инхибиторна активност спрямо DPP-4 или други DPP-свързани ензими. *In vitro* данни показват, че CYP2D6 и CYP3A4 допринасят за ограниченото метаболизиране на алоглиптин.

In vitro проучвания показват, че алоглиптин не индуцира CYP1A2, CYP2B6 и CYP2C9 и не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 при концентрации, постигнати с препоръчителната доза от 25 mg алоглиптин. Проучвания *in vitro* са показали, че алоглиптин е слаб индуктор на CYP3A4, но няма данни, които да показват че алоглиптин индуцира CYP3A4 в проучвания *in vivo*.

В проучвания *in vitro* алоглиптин не е бил инхибитор на следните бъбречни транспортери: OAT1, OAT3 и OCT2.

Алоглиптин съществува предимно под формата на своя (R)-енантиомер (> 99%) и претърпява слабо или никакво хирално превръщане *in vivo* в (S)-енантиомера. (S)-енантиомерът е неоткриваем при терапевтични дози.

Елиминиране

Алоглиптин се елиминира със среден терминален полуживот ($T_{1/2}$) приблизително 21 часа.

След прилагане на перорална доза [^{14}C] алоглиптин 76% от общата радиоактивност се елиминира в урината, а 13% се открива в изпражненията.

Средният бъбречен клирънс на алоглиптин (170 ml/min) е по-голям от средната приблизителна скорост на гломерулна филтрация (около 120 ml/min), което предполага активна бъбречна екскреция в някаква степен.

Зависимост от времето

Общата експозиция ($\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$) на алоглиптин след прилагане на единична доза е подобна на експозицията по време на един интервал на прилагане ($\text{AUC}_{(0-24)}$) след 6 дни на прием веднъж дневно. Това показва липса на зависимост от времето в кинетиката на алоглиптин след многократно прилагане.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Единична доза от 50 mg алоглиптин е прилагана на четири групи пациенти с различни степени на бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCl) по формулата на Cockcroft-Gault): лека (CrCl = > 50 до $\leq$ 80 ml/min), умерена (CrCl = $\geq$ 30 до $\leq$ 50 ml/min), тежка (CrCl = < 30 ml/min) и терминална бъбречна недостатъчност на хемодиализа.

Приблизително 1,7-кратно увеличение на AUC за алоглиптин е наблюдавано при пациенти с леко бъбречно увреждане. Въпреки това, тъй като разпределението на стойностите на AUC за алоглиптин при тези пациенти е в същия диапазон като при участниците от контролната група, не е необходима корекция на дозата за пациенти с леко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане, или с терминална бъбречна недостатъчност на хемодиализа е наблюдавано съответно приблизително 2- и 4-кратно повишаване на системната експозиция на алоглиптин. (Пациенти с терминална бъбречна недостатъчност се подлагат на хемодиализа веднага след приема на алоглиптин. На базата на средните концентрации в диализата е установено, че около 7% от лекарството се отстранява по време на 3-часова сесия за хемодиализа). Следователно, за да се поддържа системна експозиция

на алоглиптин, сходна с наблюдаваната при пациенти с нормална бъбречна функция, по-ниски дози алоглиптин трябва да се използват при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане, или с терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Общата експозиция на алоглиптин е приблизително 10% по-ниска, а пиковата експозиция е приблизително 8% по-ниска при пациенти с умерено чернодробно увреждане в сравнение със здрави индивиди от контролната група. Величината на това намаляване не се счита за клинично значима. Следователно не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (общ сбор от 5 до 9 точки по скалата на Child-Pugh). Алоглиптин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ сбор > 9 точки по скалата на Child-Pugh, вж. точка 4.2).

Възраст, пол, раса, телесно тегло

Възрастта (65-81 години), полът, расата (бели, чернокожи и азиатци) и телесното тегло нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на алоглиптин. Не е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на алоглиптин при деца и юноши на възраст < 18 години не е установена. Липсват данни (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и токсичност.

Дозата, при която не се наблюдава нежелан ефект (NOAEL) в проучванията за токсичност при многократно прилагане на плъхове и кучета с продължителност съответно до 26 и 39 седмици дава граници за експозиция, които са приблизително съответно 147 и 227 пъти над експозицията при хора при препоръчителната доза от 25 mg алоглиптин.

Алоглиптин не е генотоксичен при стандартен набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност.

Алоглиптин не е карциногенен при 2-годишни проучвания за карциногенност, проведени при плъхове и мишки. Минимална до лека преходноклетъчна хиперплазия е наблюдавана в пикочния мехур на мъжки плъхове при най-ниската доза (27-кратната експозиция при хора) без установяване на ясен NOEL (доза, при която не се наблюдава ефект).

Не са наблюдавани нежелани ефекти на алоглиптин върху фертилитета, репродуктивните качества или ранното ембрионално развитие при плъхове със системна експозиция много над експозицията при хора при препоръчителната доза. Въпреки че фертилитетът не е засегнат, слабо статистическо повишение в броя на абнормните сперматозоиди е наблюдавано при мъжките животни с експозиция много над експозицията при хора при препоръчителната доза.

Алоглиптин преминава през плацентата при плъхове.

Алоглиптин не е тератогенен при плъхове или зайци със системна експозиция при NOAEL много над експозицията при хора при препоръчителната доза. По-високи дози на алоглиптин не са тератогенни, но водят до токсичност за майката и са свързани със забавена и/или липсваща осификация на костите и с намалено телесно тегло на фетусите.

При проучвания на пре- и постнаталното развитие при плъхове, експозиция много над експозицията при хора при препоръчителната доза, не уврежда развиващия се ембрион и не засяга растежа и развитието на потомството. По-високи дози алоглиптин намаляват телесното

тегло на потомството и упражняват някои ефекти върху развитието, считани за вторични по отношения на малкото телесно тегло.

Проучванията при плъхове с лактация показват, че алоглиптин се екскретира в млякото.

Не са наблюдавани свързани с алоглиптин ефекти при млади плъхове след многократно прилагане на дозата в продължение на 4 и 8 седмици.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол
Микрокристална целулоза
Хидроксипропилцелулоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, червен (E172)
Макрогол 8000

Мастило за отпечатване

Шеллак
Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от полихлоротрифлуороетилен (PCTFE)/поливинилхлорид (PVC) с алуминиево покритие. Опаковки с 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 или 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/844/001-009

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19/09/2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vipidia 12,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа алоглиптинов бензоат, еквивалентно на 12,5 mg алоглиптин (alogliptin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Жълти, овални (приблизително 9,1 mm дълги и 5,1 mm широки), двойноизпъкнали, филмирани таблетки с надписи „ТАК“ и „ALG-12.5“, отпечатани със сиво мастило от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vipidia е показан при възрастни на 18 и повече години със захарен диабет тип 2 за подобряване на гликемичния контрол в комбинация с други, понижаващи кръвната захар лекарствени продукти, включително инсулин, когато тези продукти в комбинация с диета и упражнения не осигуряват адекватен гликемичен контрол (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1 относно наличните данни за различни комбинации).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За различните схеми на прилагане Vipidia се предлага с количества на активното вещество 25 mg, 12,5 mg и 6,25 mg във филмирани таблетки.

Възрастни (≥ 18 години)

Препоръчителната доза алоглиптин е една таблетка от 25 mg веднъж дневно като допълваща терапия към метформин, тиазолидиндион, сулфанилурейно производно или инсулин, или като тройна терапия с метформин и тиазолидиндион или инсулин.

Когато алоглиптин се използва в комбинация с метформин и/или тиазолидиндион, дозата на метформин и/или тиазолидиндиона трябва да се поддържа, а Vipidia се прилага едновременно.

Когато алоглиптин се използва в комбинация със сулфанилурейно производно или с инсулин, може да обмисли по-ниска доза на сулфанилурейното производно или на инсулина, за да се намали рискът от хипогликемия (вж. точка 4.4).

Необходимо е повишено внимание, когато алоглиптин се използва в комбинация с метформин и тиазолидиндион, тъй като при тази тройна терапия е наблюдаван повишен риск от

хипогликемия (вж. точка 4.4). В случай на хипогликемия може да обмисли по-ниска доза на тиазолидиндиона или на метформин.

Безопасността и ефикасността на алоглиптин като част от тройна терапия с метформин и сулфанилурейно производно не са напълно установени.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходима корекция на дозата въз основа на възрастта. Въпреки това дозирането на алоглиптин трябва да бъде консервативно при пациенти в напреднала възраст поради възможността за намалена бъбречна функция при тази популация.

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 50 до ≤ 80 ml/min) не е необходима корекция на дозата алоглиптин (вж. точка 5.2).

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 до ≤ 50 ml/min) трябва да се прилага половината от препоръчителната доза алоглиптин (12,5 mg веднъж дневно; вж. точка 5.2).

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) или с терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа, трябва да се прилага една четвърт от препоръчителната доза алоглиптин (6,25 mg веднъж дневно). Алоглиптин може да се прилага независимо от времето за диализа. Опитът при пациенти, нуждаещи се от диализа, е ограничен. Алоглиптин не е проучван при пациенти, подложени на перитонеална диализа (вж. точки 4.4 и 5.2).

Препоръчва се подходящо оценяване на бъбречната функция преди започването на лечение и периодически след това (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (общ сбор от 5 до 9 точки по скалата на Child-Pugh). Алоглиптин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ сбор > 9 точки по скалата на Child-Pugh) и поради това употребата му при такива пациенти не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Vipidia при деца и юноши на възраст < 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Vipidia трябва да се приема веднъж дневно със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода.

При пропускане на доза тя трябва да се приеме веднага след като пациентът си спомни. Не трябва да се приема двойна доза в същия ден.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или анамнеза за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, анафилактичен шок и ангиоедем, към всеки инхибитор на дипептидил пептидаза 4 (dipeptidyl-peptidase-4, DPP-4) (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Vipidia не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза. Vipidia не е заместител на инсулина за инсулин-зависими пациенти.

Употреба с други антихипергликемични лекарствени продукти и хипогликемия

Поради повишения риск от хипогликемия при комбиниране със сулфанилурейно производно, инсулин или комбинирана терапия с тиазолидиндион плюс метформин може да се обмисли по-ниска доза на тези лекарства, за да се намали рискът от хипогликемия, когато тези лекарствени продукти се използват в комбинация с алоглиптин (вж. точка 4.2).

Непроучени комбинации

Алоглиптин не е проучван в комбинация с инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер 2 (sodium glucose cotransporter 2, SGLT-2) или с аналози на глюкагон-подобния пептид 1 (glucagon like peptide 1, GLP-1), нито официално като тройна терапия с метформин и сулфанилурейно производно.

Бъбречно увреждане

Тъй като е необходима корекция на дозата при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане, или с терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа, препоръчва се подходящо оценяване на бъбречната функция преди започването на терапия с алоглиптин и периодично след това (вж. точка 4.2).

Опитът при пациенти, нуждаещи се от диализа, е ограничен. Алоглиптин не е проучван при пациенти, подложени на перитонеална диализа (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Алоглиптин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ сбор > 9 точки по скалата на Child-Pugh) и поради това употребата му при такива пациенти не се препоръчва (вж. точки 4.2 и 5.2).

Сърдечна недостатъчност

Опитът от употреба на алоглиптин в клинични проучвания при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност от функционален клас III и IV по класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) е ограничен и употребата при тези пациенти трябва да бъде с повишено внимание.

Реакции на свръхчувствителност

Реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, ангиоедем и ексфолиативни кожни заболявания, включително синдром на Stevens-Johnson, са наблюдавани за инхибитори на DPP-4 и са съобщавани спонтанно за алоглиптин в постмаркетинговия период. При клинични проучвания на алоглиптин са съобщавани анафилактични реакции с ниска честота.

Остър панкреатит

Употребата на инхибитори на DPP-4 е свързвана с риск от развитие на остър панкреатит. В сборен анализ на данните от 13 проучвания общата честота на съобщенията за панкреатит при

пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, 12,5 mg алоглиптин, активна контрола или плацебо, е съответно 2, 1, 1 или 0 събития на 1 000 пациентогодини. В проучването за сърдечно-съдови резултати честотата на съобщенията за панкреатит при пациенти, лекувани с алоглиптин или плацебо, са съответно 3 или 2 събития на 1 000 пациентогодини. В постмаркетинговия период има спонтанни съобщения за нежелани реакции на остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерния симптом на остър панкреатит: персистираща, много силна коремна болка, която може да ирадира към гърба. При съмнение за панкреатит приемът на Viridia трябва да се преустанови; ако диагнозата остър панкреатит се потвърди, приемът на Viridia не трябва да се подновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

Чернодробни ефекти

Получени са постмаркетингови съобщения за чернодробна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност. Причинно-следствена връзка не е установена. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за възможни чернодробни аномалии. Необходимо е своевременно да се получат резултати от изследвания на чернодробната функция при пациенти със симптоми, предполагащи увреждане на черния дроб. Ако се открие аномалия и не се установи алтернативна етиология, да се обмисли прекратяване на лечението с алоглиптин.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху алоглиптин

Алоглиптин се екскретира основно в непроменен вид в урината и метаболизмът от ензимната система на цитохром (CYP) P450 е незначителен (вж. точка 5.2). Взаимодействия с CYP инхибитори следователно не се очакват и не са доказани.

Резултати от клинични проучвания за взаимодействия също не показват клинично значими ефекти на гемфиброзил (инхибитор на CYP2C8/9), флуконазол (инхибитор на CYP2C9), кетоконазол (инхибитор на CYP3A4), циклоспорин (инхибитор на р-гликопротеин), воглибоза (алфа-глюкозидазен инхибитор), дигоксин, метформин, циметидин, пиоглитазон или аторвастатин върху фармакокинетиката на алоглиптин.

Ефекти на алоглиптин върху други лекарствени продукти

In vitro проучвания показват, че алоглиптин не инхибира и не индуцира изоформите на CYP 450 в концентрации, постигнати с препоръчителната доза от 25 mg алоглиптин (вж. точка 5.2). Взаимодействия със субстрати на изоформи на CYP 450 следователно не се очакват и не са доказани. При проучвания *in vitro* е установено, че алоглиптин не е нито субстрат, нито инхибитор на ключовите транспортери, свързани с разпределението на лекарства в бъбреците: транспортер на органични аниони-1, транспортер на органични аниони-3 или транспортер на органични катиони-2 (OCT2). Освен това клиничните данни не предполагат взаимодействие с инхибитори или субстрати на р-гликопротеин.

При клинични проучвания алоглиптин няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на кофеин, (R)-варфарин, пиоглитазон, глибурид, толбутамид, (S)-варфарин, декстрометорфан, аторвастатин, мидазолам, перорален контрацептив (норетиндрон и етинилестрадиол), дигоксин, фексофенадин, метформин или циметидин, като по такъв начин предоставя *in vivo* данни, че тенденцията за предизвикване на взаимодействия със субстрати на CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, р-гликопротеин и OCT2 е слаба.

При здрави индивиди алоглиптин няма ефект върху протромбиновото време или международното нормализирано съотношение (INR) при едновременно приложение с варфарин.

Комбинация с други антидиабетни лекарствени продукти

Резултатите от проучвания с метформин, пиоглитазон (тиазолидиндион), воглибоза (алфа-глюкозидазен инхибитор) и глибурид (сулфанилурейно производно) не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на алоглиптин при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на алоглиптин по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали алоглиптин се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на алоглиптин в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачето.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с алоглиптин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с алоглиптин за жената.

Фертилитет

Ефектът на алоглиптин върху фертилитета при хора не е проучен. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху фертилитета в проучванията при животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vipidia не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това пациентите трябва да бъдат предупреждавани за риска от хипогликемия, особено при комбиниране със сулфанилурейно производно, инсулин или комбинирана терапия с тиазолидиндион плюс метформин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Предоставената информация се основава на общо 9 405 пациенти със захарен диабет тип 2, включително 3 750 пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, и 2 476 пациенти, лекувани с 12,5 mg алоглиптин, които участват в едно фаза 2 или 12 фаза 3 двойнослепи, плацебо- или активно контролирани клинични проучвания. Освен това е проведено проучване за сърдечно-съдови резултати с 5 380 пациенти със захарен диабет тип 2 и скорошен остър коронарен синдром, в което 2 701 пациенти са рандомизирани за прием на алоглиптин и 2 679 са рандомизирани за прием на плацебо. Тези проучвания оценяват ефектите на алоглиптин върху гликемичния контрол и безопасността му като монотерапия, като начална комбинирана терапия с метформин или тиазолидиндион и като добавка към терапията с метформин, сулфанилурейно производно, тиазолидиндион (със или без метформин или сулфанилурейно производно) или инсулин (със или без метформин).

В сборен анализ на данните от 13 проучвания общата честота на нежеланите събития, сериозните нежелани събития и нежеланите събития, водещи до преустановяване на терапията, са сравними при пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, 12,5 mg алоглиптин, активна контрола или плацебо. Най-честата нежелана реакция при пациентите, лекувани с 25 mg алоглиптин, е главоболие.

Безопасността на алоглиптин при пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) и по-младите пациенти (< 65 години) е сходна.

Табличен списък на нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по системно-органни класове и честота. Честотите са определени по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Наблюдаваните нежелани реакции в сборни основни фаза 3 клинични проучвания на алоглиптин като монотерапия и добавено лекарство за комбинирана терапия с участието на 5 659 пациенти са изброени по-долу (Таблица 1).

Таблица 1: Нежелани реакции, наблюдавани в обобщени основни фаза 3 контролирани клинични проучвания	
Системо-органни класове Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции
<i>Инфекции и инфестации</i> Инфекции на горните дихателни пътища Назофарингит	Чести Чести
<i>Нарушения на нервната система</i> Главоболие	Чести
<i>Стомашно-чревни нарушения</i> Коремна болка Гастроезофагеална рефлуксна болест	Чести Чести
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i> Сърбеж Обрив	Честоти Чести

Постмаркетингов опит

В Таблица 2 са показани допълнителни нежелани реакции, които са съобщавани спонтанно в постмаркетинговия период.

Таблица 2: Спонтанно съобщавани постмаркетингови нежелани реакции към алоглиптин	
Системо-органни класове Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции
<i>Нарушения на имунната система</i> Свръхчувствителност	С неизвестна честота
<i>Стомашно-чревни нарушения</i> Остър панкреатит	С неизвестна честота
<i>Хепатобилиарни нарушения</i> Чернодробна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност	С неизвестна честота
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i> Ексфолиативни кожни заболявания, включително синдром на Stevens-Johnson Ангиедем Уртикария	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Най-високите дози алоглиптин, прилагани в клинични проучвания, са еднократни дози от 800 mg при здрави индивиди и дози от 400 mg веднъж дневно в продължение на 14 дни при пациенти със захарен диабет тип 2 (еквивалентни съответно на 32 пъти и 16 пъти повече от препоръчителната дневна доза от 25 mg алоглиптин).

Лечение

В случай на предозиране трябва да се прилагат подходящи поддържащи мерки, както се налага от клиничния статус на пациента.

Минимални количества алоглиптин се отстраняват чрез хемодиализа (приблизително 7% от веществото се отстранява по време на 3-часова сесия за хемодиализа). Следователно хемодиализата е от малка клинична полза при предозиране. Не е известно дали алоглиптин се отстранява чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антидиабетни лекарства; инхибитори на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4).

АТС код: A10BH04.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Алоглиптин е мощен и високоселективен инхибитор на DPP-4, над 10 000 пъти по-селективен за DPP-4 от другите свързани ензими, включително DPP-8 и DPP-9. DPP-4 е основният ензим, участващ в бързото разграждане на инкретин-хормоните, глюкагон-подобния пептид-1 (GLP-1) и GIP (глюкозозависим инсулиноотропен полипептид), които се освобождават от червата и нивата им се увеличават в отговор на хранене. GLP-1 и GIP повишават биосинтеза и секрецията на инсулин от бета-клетките на панкреаса, а GLP-1 освен това потиска секрецията на глюкагон и производството на глюкоза в черния дроб. Алоглиптин следователно подобрява гликемичния контрол чрез глюкозозависим механизъм, с което се засилва освобождаването на инсулин, а нивата на глюкагон се потискат, когато нивата на глюкозата са високи.

Клинична ефикасност

Алоглиптин е проучен като монотерапия, като начална комбинирана терапия с метформин или тиазолидиндион и като допълваща терапията към метформин, сулфанилурейно производно, тиазолидиндион (със или без метформин или сулфанилурейно производно) или инсулин (със или без метформин).

Прилагането на 25 mg алоглиптин при пациенти със захарен диабет тип 2 дава пиково инхибиране на DPP-4 в рамките на 1-2 часа, което надвишава 93% както след еднократна доза от 25 mg, така и след прием веднъж дневно в продължение на 14 дни. Инхибирането на DPP-4 остава над 81% на 24-я час след 14-дневен прием. Когато 4-часовите постпрандиални концентрации на глюкозата се усреднят за закуската, обядата и вечерята, 14-дневното лечение с 25 mg алоглиптин дава средно плацебо-коригирано намаление от -35,2 mg/dl в сравнение с изходното ниво.

Както самостоятелно, така и в комбинация с 30 mg пиоглитазон дозата от 25 mg алоглиптин значимо понижава постпрандиалната глюкоза и постпрандиалния глюкагон, като същевременно значимо повишава постпрандиалните нива на активния GLP-1 в седмица 16, в сравнение с плацебо ($p < 0,05$). Освен това, 25 mg алоглиптин самостоятелно и в комбинация с 30 mg пиоглитазон води до статистически значимо ($p < 0,001$) понижаване на общите триглицериди в седмица 16, измерено чрез постпрандиалната нарастваща промяна на $AUC_{(0-8)}$ спрямо изходното ниво, в сравнение с плацебо.

Общо 14 779 пациенти със захарен диабет тип 2, включително 6 448 пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, и 2 476 пациенти, лекувани с 12,5 mg алоглиптин, участват в едно фаза 2 или 13 фаза 3 (включително проучването за сърдечно-съдови резултати) двойнослепи, плацебо- или активно контролирани клинични проучвания, проведени за оценка на ефектите на алоглиптин върху гликемичния контрол и на неговата безопасност. В тези проучвания от лекуваните с алоглиптин пациенти 2 257 са на възраст ≥ 65 години, а 386 са на ≥ 75 години. Проучванията включват 5 744 пациенти с леко бъбречно увреждане, 1 290 пациенти с умерено бъбречно увреждане и 82 пациенти с тежко бъбречно увреждане / терминална бъбречна недостатъчност, лекувани с алоглиптин.

Като цяло, лечението с препоръчителната дневна доза от 25 mg алоглиптин подобрява гликемичния контрол, когато се прилага като монотерапия и като първоначална комбинирана терапия или добавено лекарство за комбинирана терапия. Това е определено от клинично значимо и статистически значимо понижаване на гликирания хемоглобин (HbA_{1c}) и плазмената глюкоза на гладно, в сравнение с контролата от изходното ниво до крайната точка на проучването. Понижаването на HbA_{1c} е подобно в различните подгрупи, включително за бъбречно увреждане, възраст, пол и индекс на телесна маса, а междурасовите различия (напр. между хора от бялата раса и представители на други раси) са малки. Клинично значимо понижаване на HbA_{1c} в сравнение с контролата също се наблюдава с 25 mg алоглиптин, независимо от изходното фоново лечение. По-висока изходна стойност на HbA_{1c} е свързана с по-голямо понижаване на HbA_{1c} . По принцип ефектите на алоглиптин върху телесното тегло и липидите са били неутрални.

Алоглиптин като монотерапия

Лечението с 25 mg алоглиптин веднъж дневно води до статистически значимо подобрение спрямо изходните нива на HbA_{1c} и плазмената глюкоза на гладно в сравнение с плацебо-контрола в седмица 26 (Таблица 3).

Алоглиптин като допълваща терапия към метформин

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 847 mg) води до статистически значими подобрения спрямо изходните нива на HbA_{1c} и плазмената глюкоза на гладно в седмица 26, в сравнение с добавянето на плацебо (Таблица 3). Значимо по-голям брой пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин (44,4%), в сравнение с получаващите плацебо (18,3%), постигат таргетни нива на $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ в седмица 26 ($p < 0,001$).

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 835 mg) води до подобрения спрямо изходното ниво на HbA_{1c} на седмица 52 и седмица 104. В седмица 52 намалението на HbA_{1c} с 25 mg алоглиптин плюс метформин (-0,76%, Таблица 4) е подобно на полученото с глипизид (средна доза = 5,2 mg) плюс терапия с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 824 mg, -0,73%). На седмица 104 намалението на HbA_{1c} с 25 mg алоглиптин плюс метформин (-0,72%, Таблица 4) е по-голямо от полученото с глипизид плюс метформин (-0,59%). Средната промяна спрямо изходното ниво на плазмената глюкоза на гладно на седмица 52 за 25 mg алоглиптин и метформин е значимо по-голяма от тази за глипизид и метформин ($p < 0,001$). До седмица 104 средната промяна спрямо изходното ниво на плазмената глюкоза на гладно за 25 mg алоглиптин и метформин е -3,2 mg/dl в сравнение с 5,4 mg/dl за глипизид и метформин. Повече пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин и метформин (48,5%) постигат целеви нива на $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ в сравнение с получаващите глипизид и метформин (42,8%) ($p=0,004$).

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 835,3 mg) води до подобрения спрямо изходното ниво на HbA1c в седмица 52 (-0,61%), които са подобни на получените с глипизид (средна доза = 5,2 mg) плюс терапия с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 823,5 mg, -0,52%, Таблица 4). Средната промяна спрямо изходното ниво на плазмената глюкоза на гладно в седмица 52 за 25 mg алоглиптин и метформин е значимо по-голяма от тази за глипизид и метформин ($p < 0,001$). Повече пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин и метформин (55,3%), в сравнение с получаващите глипизид и метформин (47,4%), постигат целеви нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 52 ($p < 0,001$).

Алоглиптин като допълваща терапия към сулфанилурейно производно

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с глибурид (средна доза = 12,2 mg) води до статистически значими подобрения спрямо изходното ниво на HbA1c в седмица 26, в сравнение с добавянето на плацебо (Таблица 3). Средната промяна спрямо изходното ниво на плазмената глюкоза на гладно в седмица 26 за 25 mg алоглиптин показва намаление от 8,4 mg/dl, в сравнение с увеличение от 2,2 mg/dl за плацебо. Значимо по-голям брой пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин (34,8%), в сравнение с получаващите плацебо (18,2%), постигат целеви нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 26 ($p = 0,002$).

Алоглиптин като допълваща терапия към тиазолидиндион

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с пиоглитазон (средна доза = 35,0 mg, със или без метформин или сулфанилурейно производно) води до статистически значими подобрения спрямо изходните нива на HbA1c и плазмената глюкоза на гладно в седмица 26, в сравнение с добавянето на плацебо (Таблица 3). Клинично значими намаления на HbA1c в сравнение с плацебо също са наблюдавани за 25 mg алоглиптин, независимо от това дали пациентите са получавали едновременно терапия с метформин или сулфанилурейно производно. Значимо по-голям брой пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин (49,2%), в сравнение с получаващите плацебо (34,0%), постигат целеви нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 26 ($p = 0,004$).

Алоглиптин като допълваща терапия към тиазолидиндион плюс метформин

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с 30 mg пиоглитазон и метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 867,9 mg) води до подобрения спрямо изходното ниво на HbA1c в седмица 52, които са както с не по-малка ефективност, така и със статистическо превъзходство спрямо подобренията при терапия с 45 mg пиоглитазон и метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 847,6 mg, Таблица 4). Значимото понижаване на HbA1c, наблюдавано при 25 mg алоглиптин плюс 30 mg пиоглитазон и метформин, е трайно през целия 52-седмичен период на лечение, в сравнение с 45 mg пиоглитазон и метформин ($p < 0,001$ във всички времеви точки). Освен това средната промяна спрямо изходното ниво на плазмената глюкоза на гладно в седмица 52 за 25 mg алоглиптин плюс 30 mg пиоглитазон и метформин е значимо по-голяма от тази за 45 mg пиоглитазон и метформин ($p < 0,001$). Значимо по-голям брой пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин плюс 30 mg пиоглитазон и метформин (33,2%), в сравнение с получаващите 45 mg пиоглитазон и метформин (21,3%), постигат таргетни нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 52 ($p < 0,001$).

Алоглиптин като допълваща терапия към инсулин (със или без метформин)

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с инсулин (средна доза = 56,5 IU, със или без метформин) води до статистически значими подобрения спрямо изходните нива на HbA1c и плазмената глюкоза на гладно в седмица 26, в сравнение с добавянето на плацебо (Таблица 3). Клинично значими намаления на HbA1c в сравнение с плацебо също са наблюдавани за 25 mg алоглиптин, независимо от това дали пациентите са получавали едновременно терапия с метформин. Повече пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин (7,8%), в сравнение с получаващите плацебо (0,8%), постигат целеви нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 26.

Таблица 3: Промяна в HbA1c (%) спрямо изходното ниво с алоглиптин 25 mg в седмица 26 по плацебо-контролирано проучване (FAS, LOCF)			
Проучване	Средно изходно ниво на HbA1c (%) (SD)	Средна промяна спрямо изходното ниво на HbA1c (%) [†] (SE)	Коригирана спрямо плацебо промяна спрямо изходното ниво на HbA1c (%) [†] (2-странен 95% CI)
<i>Плацебо-контролирано проучване на монотерапия</i>			
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно (n=128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80, -0,35)
<i>Плацебо-контролирани проучвания на комбинирана терапия с добавено лекарство</i>			
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с метформин (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно със сулфанилурейно производно (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с тиазолидиндион ± метформин или сулфанилурейно производно (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с инсулин ± метформин (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = пълен набор от анализи LOCF = последно проведено екстраполирано наблюдение [†] Средни стойности на най-малките квадрати, коригирани за предшестващия статус на антихипергликемичната терапия и изходните стойности * p<0,001 в сравнение с плацебо или плацебо+комбинирано лечение			

Таблица 4: Промяна в HbA1c (%) спрямо изходното ниво с алоглиптин 25 mg по активно контролирано проучване (PPS, LOCF)			
Проучване	Средно изходно ниво на HbA1c (%) (SD)	Средна промяна спрямо изходното ниво на HbA1c (%) [†] (SE)	Коригирана спрямо лечението промяна спрямо изходното ниво на HbA1c (%) [†] (1-странен CI)
<i>Проучвания на комбинирана терапия с добавено лекарство</i>			
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с метформин спрямо сулфанилурейно производно + метформин			
Промяна в седмица 52 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-безкрайност, 0,059)
Промяна в седмица 104 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-безкрайност, -0,006)
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с тиазолидиндион + метформин спрямо титриран тиазолидиндион + метформин			
Промяна в седмица 26 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-безкрайност, -0,35)
Промяна в седмица 52 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-безкрайност, -0,28)
PPS = набор по протокол LOCF = последно проведено екстраполирано наблюдение * Статистически демонстрирана не по-малка ефикасност и превъзходство [†] Средни стойности на най-малките квадрати, коригирани за предшестващия статус на антихипергликемичната терапия и изходните стойности			

Пациенти с бъбречно увреждане

Ефикасността и безопасността на препоръчителните дози алоглиптин са изследвани поотделно в подгрупа от пациенти със захарен диабет тип 2 и тежко бъбречно увреждане/терминална бъбречна недостатъчност в плацебо-контролирано проучване (59 пациенти на алоглиптин и 56 пациенти на плацебо в продължение на 6 месеца) и е установено, че съответстват на профила, получен при пациенти с нормална бъбречна функция.

Старческа възраст (≥ 65 години)

Ефикасността на алоглиптин при пациенти със захарен диабет тип 2 на възраст ≥ 65 години в сборен анализ на пет 26-седмични плацебо-контролирани проучвания е в съответствие с тази при пациенти на възраст < 65 години.

Лечение с 25 mg алоглиптин веднъж дневно освен това води до подобрения спрямо изходното ниво на HbA1c в седмица 52, които са подобни на получените с глипизид (средна доза = 5,4 mg). От значение е, че епизодите на хипогликемия са значително по-редки при пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин (5,4%), в сравнение с получаващите глипизид (26,0%), въпреки че алоглиптин и глипизид имат сходна промяна спрямо изходните нива на HbA1c и плазмената глюкоза на гладно.

Клинична безопасност

Безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система

В сборен анализ на данните от 13 проучвания общите честоти на сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален инсулт са били сравними при пациенти на лечение с 25 mg алоглиптин, активна контрола или плацебо.

Освен това е проведено проспективно рандомизирано проучване за безопасност по отношение сърдечно-съдови резултати при 5 380 пациенти с висок фонов сърдечно-съдов риск, за да се изследва ефекта от алоглиптин спрямо плацебо (когато се прибави към стандартно лечение) върху големи нежелани сърдечно-съдови събития (major adverse cardiovascular events, MACE), включително времето до първо настъпване на събитие в съставната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален инсулт при пациенти със скорошно (15 до 90 дни) остро коронарно събитие. На изходно ниво пациентите са били на средна възраст 61 години, средна давност на диабета 9,2 години и средна стойност на HbA1c 8,0%.

Проучването демонстрира, че алоглиптин не повишава риска от настъпване на MACE спрямо плацебо [Коефициент на риск: 0,96; 1-странен 99% доверителен интервал: 0-1,16]. В групата на алоглиптин при 11,3% от пациентите е възникнало MACE спрямо 11,8% от пациентите в групата на плацебо.

Таблица 5. MACE, съобщени в проучването за сърдечно-съдови резултати		
	Брой пациенти (%)	
	Алоглиптин 25 mg	Плацебо
	N=2 701	N=2 679
Основна съставна крайна точка [Първо събитие на СС смърт, нефатален МИ и нефатален инсулт]	305 (11,3)	316 (11,8)
Сърдечно-съдова смърт*	89 (3,3)	111 (4,1)
Нефатален инфаркт на миокарда	187 (6,9)	173 (6,5)
Нефатален инсулт	29 (1,1)	32 (1,2)
*Общо има 153 участници (5,7%) в групата с алоглиптин и 173 участници (6,5%) в групата с плацебо, които са починали (смъртност по всякакви причини).		

Има 703 пациенти, при които е настъпило събитие в рамките на вторичната съставна точка MACE (първо събитие на сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален инсулт и реваскуларизация по спешност поради нестабилна стенокардия). В групата с алоглиптин при 12,7% (344 участници) е настъпило събитие в рамките на вторичната съставна точка MACE, спрямо 13,4% (359 участници) в групата с плацебо [Коефициент на риск = 0,95; 1-странен 99% доверителен интервал: 0-1,14].

Хипогликемия

В обобщен анализ на данните от 12 проучвания общата честота на епизодите на хипогликемия е по-ниска при пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, отколкото при пациенти, лекувани с 12,5 mg алоглиптин, активна контрола или плацебо (съответно 3,6%, 4,6%, 12,9% и 6,2%). По-голямата част от тези епизоди са леки до умерени по интензитет. Общата честота на епизодите на тежка хипогликемия е сравнима при пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин или 12,5 mg алоглиптин, и е по-ниска от честотата при пациенти, лекувани с активен контрол или плацебо (съответно 0,1%, 0,1%, 0,4% и 0,4%). В проспективното рандомизирано контролирано проучване на сърдечно-съдови резултати съобщените от изследователите събития на хипогликемия са подобни при пациенти, получаващи плацебо (6,5%) и пациенти, получаващи алоглиптин (6,7%) в допълнение към стандартното лечение.

В клинично проучване на алоглиптин като монотерапия, честотата на хипогликемията е подобна на тази при плацебо и по-ниска в сравнение с плацебо в друго проучване – като допълваща терапия към сулфанилурейно производно.

По-високи стойности за хипогликемия са наблюдавани при тройна терапия с тиазолидиндион и метформин и в комбинация с инсулин, както е наблюдавано при други инхибитори на DPP-4.

Пациенти (≥ 65 години) със захарен диабет тип 2 се считат за по-податливи на епизоди на хипогликемия, отколкото пациенти на възраст < 65 години. В обобщен анализ на данните от 12 проучвания общата честота на епизодите на хипогликемия при пациенти на възраст ≥ 65 години, лекувани с 25 mg алоглиптин (3,8%), е подобна на тази при пациенти на възраст < 65 години (3,6%).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vipidia в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Доказано е, че фармакокинетиката на алоглиптин е сходна при здрави индивиди и при пациенти със захарен диабет тип 2.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на алоглиптин е приблизително 100%.

Прилагането заедно с храна с високо съдържание на мазнини не води до промяна в общата и пиковата експозиция на алоглиптин. Vipidia следователно може да се прилага със или без храна.

След прилагане на единични перорални дози до 800 mg при здрави индивиди алоглиптин се абсорбира бързо с пикови плазмени концентрации, настъпващи 1 до 2 часа (медианно T_{max}) след приема.

Не е наблюдавано клинично значимо кумулиране след многократен прием както при здрави индивиди, така и при пациенти със захарен диабет тип 2.

Общата и пиковата експозиция на алоглиптин се повишават пропорционално при еднократни дози от 6,25 mg до 100 mg алоглиптин (покриващи диапазона на терапевтичната доза). Коефициентът на вариация между различните индивиди е малък за AUC на алоглиптин (17%).

Разпределение

След еднократна интравенозна доза от 12,5 mg алоглиптин при здрави индивиди обемът на разпределение през терминалната фаза е 417 l, което показва, че лекарството е добре разпределено в тъканите.

Алоглиптин е 20-30% свързан с плазмените протеини.

Биотрансформация

Алоглиптин не претърпява екстензивен метаболизъм – 60-70% от дозата се екскретира като непроменено лекарство в урината.

Два второстепенни метаболита са открити след прилагане на перорална доза [^{14}C] алоглиптин – N-деметилян алоглиптин, М-I (< 1% от изходното съединение), и N-ацетилян алоглиптин, М-II (< 6% от изходното съединение). М-I е активен метаболит и е високоселективен инхибитор на DPP-4, подобно на алоглиптин; М-II не показва каквато и да е инхибиторна активност спрямо DPP-4 или други DPP-свързани ензими. *In vitro* данни показват, че CYP2D6 и CYP3A4 допринасят за ограниченото метаболизиране на алоглиптин.

In vitro проучвания показват, че алоглиптин не индуцира CYP1A2, CYP2B6 и CYP2C9 и не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 при концентрации, постигнати с препоръчителната доза от 25 mg алоглиптин. Проучвания *in vitro* са показали, че алоглиптин е слаб индуктор на CYP3A4, но няма данни, които да показват че алоглиптин индуцира CYP3A4 в проучвания *in vivo*.

В проучвания *in vitro* алоглиптин не е бил инхибитор на следните бъбречни транспортери: OAT1, OAT3 и OCT2.

Алоглиптин съществува предимно под формата на своя (R)-енантиомер (> 99%) и претърпява слабо или никакво хирално превръщане *in vivo* в (S)-енантиомера. (S)-енантиомерът е неоткриваем при терапевтични дози.

Елиминиране

Алоглиптин се елиминира със среден терминален полуживот ($T_{1/2}$) приблизително 21 часа.

След прилагане на перорална доза [^{14}C] алоглиптин 76% от общата радиоактивност се елиминира в урината, а 13% се открива в изпражненията.

Средният бъбречен клирънс на алоглиптин (170 ml/min) е по-голям от средната приблизителна скорост на гломерулна филтрация (около 120 ml/min), което предполага активна бъбречна екскреция в някаква степен.

Зависимост от времето

Общата експозиция ($\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$) на алоглиптин след прилагане на единична доза е подобна на експозицията по време на един интервал на прилагане ($\text{AUC}_{(0-24)}$) след 6 дни на прием веднъж дневно. Това показва липса на зависимост от времето в кинетиката на алоглиптин след многократно прилагане.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Единична доза от 50 mg алоглиптин е прилагана на четири групи пациенти с различни степени на бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCl) по формулата на Cockcroft-Gault): лека (CrCl = > 50 до $\leq$ 80 ml/min), умерена (CrCl = $\geq$ 30 до $\leq$ 50 ml/min), тежка (CrCl = < 30 ml/min) и терминална бъбречна недостатъчност на хемодиализа.

Приблизително 1,7-кратно увеличение на AUC за алоглиптин е наблюдавано при пациенти с леко бъбречно увреждане. Въпреки това, тъй като разпределението на стойностите на AUC за алоглиптин при тези пациенти е в същия диапазон като при участниците от контролната група, не е необходима корекция на дозата за пациенти с леко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане, или с терминална бъбречна недостатъчност на хемодиализа е наблюдавано съответно приблизително 2- и 4-кратно повишаване на системната експозиция на алоглиптин. (Пациенти с терминална бъбречна недостатъчност се подлагат на хемодиализа веднага след приема на алоглиптин. На базата на средните концентрации в диализата е установено, че около 7% от лекарството се отстранява по време на 3-часова сесия за хемодиализа). Следователно, за да се поддържа системна експозиция

на алоглиптин, сходна с наблюдаваната при пациенти с нормална бъбречна функция, по-ниски дози алоглиптин трябва да се използват при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане, или с терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Общата експозиция на алоглиптин е приблизително 10% по-ниска, а пиковата експозиция е приблизително 8% по-ниска при пациенти с умерено чернодробно увреждане в сравнение със здрави индивиди от контролната група. Величината на това намаляване не се счита за клинично значима. Следователно не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (общ сбор от 5 до 9 точки по скалата на Child-Pugh). Алоглиптин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ сбор > 9 точки по скалата на Child-Pugh, вж. точка 4.2).

Възраст, пол, раса, телесно тегло

Възрастта (65-81 години), полът, расата (бели, чернокожи и азиатци) и телесното тегло нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на алоглиптин. Не е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на алоглиптин при деца и юноши на възраст < 18 години не е установена. Липсват данни (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и токсичност.

Дозата, при която не се наблюдава нежелан ефект (NOAEL) в проучванията за токсичност при многократно прилагане на плъхове и кучета с продължителност съответно до 26 и 39 седмици дава граници за експозиция, които са приблизително съответно 147 и 227 пъти над експозицията при хора при препоръчителната доза от 25 mg алоглиптин.

Алоглиптин не е генотоксичен при стандартен набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност.

Алоглиптин не е карциногенен при 2-годишни проучвания за карциногенност, проведени при плъхове и мишки. Минимална до лека преходноклетъчна хиперплазия е наблюдавана в пикочния мехур на мъжки плъхове при най-ниската доза (27-кратната експозиция при хора) без установяване на ясен NOEL (доза, при която не се наблюдава ефект).

Не са наблюдавани нежелани ефекти на алоглиптин върху фертилитета, репродуктивните качества или ранното ембрионално развитие при плъхове със системна експозиция много над експозицията при хора при препоръчителната доза. Въпреки че фертилитетът не е засегнат, слабо статистическо повишение в броя на абнормните сперматозоиди е наблюдавано при мъжките животни с експозиция много над експозицията при хора при препоръчителната доза.

Алоглиптин преминава през плацентата при плъхове.

Алоглиптин не е тератогенен при плъхове или зайци със системна експозиция при NOAEL много над експозицията при хора при препоръчителната доза. По-високи дози на алоглиптин не са тератогенни, но водят до токсичност за майката и са свързани със забавена и/или липсваща осификация на костите и с намалено телесно тегло на фетусите.

При проучвания на пре- и постнаталното развитие при плъхове, експозиция много над експозицията при хора при препоръчителната доза, не уврежда развиващия се ембрион и не засяга растежа и развитието на потомството. По-високи дози алоглиптин намаляват телесното

тегло на потомството и упражняват някои ефекти върху развитието, считани за вторични по отношения на малкото телесно тегло.

Проучванията при плъхове с лактация показват, че алоглиптин се екскретира в млякото.

Не са наблюдавани свързани с алоглиптин ефекти при млади плъхове след многократно прилагане на дозата в продължение на 4 и 8 седмици.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол
Микрокристална целулоза
Хидроксипропилцелулоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)
Макрогол 8000

Масило за отпечатване

Шеллак
Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от полихлоротрифлуороетилен (PCTFE)/поливинилхлорид (PVC) с алуминиево покритие. Опаковки с 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 или 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/844/010-018

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19/09/2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vipidia 25 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа алоглиптинов бензоат, еквивалентно на 25 mg алоглиптин (alogliptin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Светлочервени, овални (приблизително 9,1 mm дълги и 5,1 mm широки), двойноизпъкнали, филмирани таблетки с надписи „ТАК“ и „ALG-25“, отпечатани със сиво мастило от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vipidia е показан при възрастни на 18 и повече години със захарен диабет тип 2 за подобряване на гликемичния контрол в комбинация с други, понижаващи кръвната захар лекарствени продукти, включително инсулин, когато тези продукти в комбинация с диета и упражнения не осигуряват адекватен гликемичен контрол (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1 относно наличните данни за различни комбинации).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За различните схеми на прилагане Vipidia се предлага с количества на активното вещество 25 mg, 12,5 mg и 6,25 mg във филмирани таблетки.

Възрастни (≥ 18 години)

Препоръчителната доза алоглиптин е една таблетка от 25 mg веднъж дневно като допълваща терапия към метформин, тиазолидиндион, сулфанилурейно производно или инсулин, или като тройна терапия с метформин и тиазолидиндион или инсулин.

Когато алоглиптин се използва в комбинация с метформин и/или тиазолидиндион, дозата на метформин и/или тиазолидиндиона трябва да се поддържа, а Vipidia се прилага едновременно.

Когато алоглиптин се използва в комбинация със сулфанилурейно производно или с инсулин, може да обмисли по-ниска доза на сулфанилурейното производно или на инсулина, за да се намали рискът от хипогликемия (вж. точка 4.4).

Необходимо е повишено внимание, когато алоглиптин се използва в комбинация с метформин и тиазолидиндион, тъй като при тази тройна терапия е наблюдаван повишен риск от хипогликемия (вж. точка 4.4). В случай на хипогликемия може да обмисли по-ниска доза на тиазолидиндиона или на метформин.

Безопасността и ефикасността на алоглиптин като част от тройна терапия с метформин и сулфанилурейно производно не са напълно установени.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходима корекция на дозата въз основа на възрастта. Въпреки това дозирането на алоглиптин трябва да бъде консервативно при пациенти в напреднала възраст поради възможността за намалена бъбречна функция при тази популация.

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 50 до ≤ 80 ml/min) не е необходима корекция на дозата алоглиптин (вж. точка 5.2).

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 до ≤ 50 ml/min) трябва да се прилага половината от препоръчителната доза алоглиптин (12,5 mg веднъж дневно; вж. точка 5.2).

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) или с терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа, трябва да се прилага една четвърт от препоръчителната доза алоглиптин (6,25 mg веднъж дневно). Алоглиптин може да се прилага независимо от времето за диализа. Опитът при пациенти, нуждаещи се от диализа, е ограничен. Алоглиптин не е проучван при пациенти, подложени на перитонеална диализа (вж. точки 4.4 и 5.2).

Препоръчва се подходящо оценяване на бъбречната функция преди започването на лечение и периодически след това (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (общ сбор от 5 до 9 точки по скалата на Child-Pugh). Алоглиптин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ сбор > 9 точки по скалата на Child-Pugh) и поради това употребата му при такива пациенти не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Vipidia при деца и юноши на възраст < 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Vipidia трябва да се приема веднъж дневно със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода.

При пропускане на доза тя трябва да се приеме веднага след като пациентът си спомни. Не трябва да се приема двойна доза в същия ден.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или анамнеза за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително

анафилактична реакция, анафилактичен шок и ангиоедем, към всеки инхибитор на дипептидил пептидаза 4 (dipeptidyl-peptidase-4, DPP-4) (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Vipidia не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза. Vipidia не е заместител на инсулина за инсулин-зависими пациенти.

Употреба с други антихипергликемични лекарствени продукти и хипогликемия

Поради повишения риск от хипогликемия при комбиниране със сулфанилурейно производно, инсулин или комбинирана терапия с тиазолидиндион плюс метформин може да се обмисли по-ниска доза на тези лекарства, за да се намали рискът от хипогликемия, когато тези лекарствени продукти се използват в комбинация с алоглиптин (вж. точка 4.2).

Непроучени комбинации

Алоглиптин не е проучван в комбинация с инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер 2 (sodium glucose cotransporter 2, SGLT-2) или с аналози на глюкагон-подобния пептид 1 (glucagon like peptide 1, GLP-1), нито официално като тройна терапия с метформин и сулфанилурейно производно.

Бъбречно увреждане

Тъй като е необходима корекция на дозата при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане, или с терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа, препоръчва се подходящо оценяване на бъбречната функция преди започването на терапия с алоглиптин и периодично след това (вж. точка 4.2).

Опитът при пациенти, нуждаещи се от диализа, е ограничен. Алоглиптин не е проучван при пациенти, подложени на перитонеална диализа (вж. точки 4.2 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Алоглиптин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ сбор > 9 точки по скалата на Child-Pugh) и поради това употребата му при такива пациенти не се препоръчва (вж. точки 4.2 и 5.2).

Сърдечна недостатъчност

Има ограничен опит от употреба на алоглиптин в клинични проучвания при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност от функционален клас III и IV по класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA). Не се препоръчва употреба при пациенти с клас IV по NYHA.

Реакции на свръхчувствителност

Реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, ангиоедем и ексфолиативни кожни заболявания, включително синдром на Stevens-Johnson, са наблюдавани за инхибитори на DPP-4 и са съобщавани спонтанно за алоглиптин в постмаркетинговия период. При клинични проучвания на алоглиптин са съобщавани анафилактични реакции с ниска честота.

Остър панкреатит

Употребата на инхибитори на DPP-4 е свързвана с риск от развитие на остър панкреатит. В сборен анализ на данните от 13 проучвания общата честота на съобщенията за панкреатит при пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, 12,5 mg алоглиптин, активна контрола или плацебо, е съответно 2, 1, 1 или 0 събития на 1 000 пациентогодини. В проучването за сърдечно-съдови резултати честотата на съобщенията за панкреатит при пациенти, лекувани с алоглиптин или плацебо, са съответно 3 или 2 събития на 1 000 пациентогодини. В постмаркетинговия период има спонтанни съобщения за нежелани реакции на остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерния симптом на остър панкреатит: персистираща, много силна коремна болка, която може да ирадира към гърба. При съмнение за панкреатит приемът на Vipidia трябва да се преустанови; ако диагнозата остър панкреатит се потвърди, приемът на Vipidia не трябва да се подновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

Чернодробни ефекти

Получени са постмаркетингови съобщения за чернодробна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност. Причинно-следствена връзка не е установена. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за възможни чернодробни аномалии. Необходимо е своевременно да се получат резултати от изследвания на чернодробната функция при пациенти със симптоми, предполагащи увреждане на черния дроб. Ако се открие аномалия и не се установи алтернативна етиология, да се обмисли прекратяване на лечението с алоглиптин.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху алоглиптин

Алоглиптин се екскретира основно в непроменен вид в урината и метаболизмът от ензимната система на цитохром (CYP) P450 е незначителен (вж. точка 5.2). Взаимодействия с CYP инхибитори следователно не се очакват и не са доказани.

Резултати от клинични проучвания за взаимодействия също не показват клинично значими ефекти на гемфиброзил (инхибитор на CYP2C8/9), флуконазол (инхибитор на CYP2C9), кетоназол (инхибитор на CYP3A4), циклоспорин (инхибитор на р-гликопротеин), воглибоза (алфа-глюкозидазен инхибитор), дигоксин, метформин, циметидин, пиоглитазон или аторвастатин върху фармакокинетиката на алоглиптин.

Ефекти на алоглиптин върху други лекарствени продукти

In vitro проучвания показват, че алоглиптин не инхибира и не индуцира изоформите на CYP 450 в концентрации, постигнати с препоръчителната доза от 25 mg алоглиптин (вж. точка 5.2). Взаимодействия със субстрати на изоформи на CYP 450 следователно не се очакват и не са доказани. При проучвания *in vitro* е установено, че алоглиптин не е нито субстрат, нито инхибитор на ключовите транспортери, свързани с разпределението на лекарства в бъбреците: транспортер на органични аниони-1, транспортер на органични аниони-3 или транспортер на органични катиони-2 (OCT2). Освен това клиничните данни не предполагат взаимодействие с инхибитори или субстрати на р-гликопротеин.

При клинични проучвания алоглиптин няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на кофеин, (R)-варфарин, пиоглитазон, глибурид, толбутамид, (S)-варфарин, декстрометорфан, аторвастатин, мидазолам, перорален контрацептив (норетиндрон и етинилестрадиол), дигоксин, фексофенадин, метформин или циметидин, като по такъв начин предоставя *in vivo* данни, че тенденцията за предизвикване на взаимодействия със субстрати на CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, р-гликопротеин и OCT2 е слаба.

При здрави индивиди алоглиптин няма ефект върху протромбиновото време или международното нормализирано съотношение (INR) при едновременно приложение с варфарин.

Комбинация с други антидиабетни лекарствени продукти

Резултатите от проучвания с метформин, пиоглитазон (тиазолидиндион), воглибоза (алфа-глюкозидазен инхибитор) и глибурид (сулфанилурейно производно) не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на алоглиптин при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на алоглиптин по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали алоглиптин се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на алоглиптин в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачето.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с алоглиптин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с алоглиптин за жената.

Фертилитет

Ефектът на алоглиптин върху фертилитета при хора не е проучен. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху фертилитета в проучванията при животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vipidia не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това пациентите трябва да бъдат предупреждавани за риска от хипогликемия, особено при комбиниране със сулфанилурейно производно, инсулин или комбинирана терапия с тиазолидиндион плюс метформин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Предоставената информация се основава на общо 9 405 пациенти със захарен диабет тип 2, включително 3 750 пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, и 2 476 пациенти, лекувани с 12,5 mg алоглиптин, които участват в едно фаза 2 или 12 фаза 3 двойнослепи, плацебо- или активно контролирани клинични проучвания. Освен това е проведено проучване за сърдечно-съдови резултати с 5 380 пациенти със захарен диабет тип 2 и скорошен остър коронарен синдром, в което 2 701 пациенти са рандомизирани за прием на алоглиптин и 2 679 са рандомизирани за прием на плацебо. Тези проучвания оценяват ефектите на алоглиптин върху гликемичния контрол и безопасността му като монотерапия, като начална комбинирана терапия с метформин или тиазолидиндион и като добавка към терапията с метформин, сулфанилурейно производно, тиазолидиндион (със или без метформин или сулфанилурейно производно) или инсулин (със или без метформин).

В сборен анализ на данните от 13 проучвания общата честота на нежеланите събития, сериозните нежелани събития и нежеланите събития, водещи до преустановяване на терапията, са сравними при пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, 12,5 mg алоглиптин, активна контрола или плацебо. Най-честата нежелана реакция при пациентите, лекувани с 25 mg алоглиптин, е главоболие.

Безопасността на алоглиптин при пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) и по-младите пациенти (< 65 години) е сходна.

Табличен списък на нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по системо-органи класове и честота. Честотите са определени по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Наблюдаваните нежелани реакции в сборни основни фаза 3 клинични проучвания на алоглиптин като монотерапия и добавено лекарство за комбинирана терапия с участието на 5 659 пациенти са изброени по-долу (Таблица 1).

Таблица 1: Нежелани реакции, наблюдавани в обобщени основни фаза 3 контролирани клинични проучвания	
Системо-органи класове Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции
<i>Инфекции и инфестации</i> Инфекции на горните дихателни пътища Назофарингит	Чести Чести
<i>Нарушения на нервната система</i> Главоболие	Чести
<i>Стомашно-чревни нарушения</i> Коремна болка Гастроезофагеална рефлуксна болест	Чести Чести
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i> Сърбеж Обрив	Чести Чести

Постмаркетингов опит

В Таблица 2 са показани допълнителни нежелани реакции, които са съобщавани спонтанно в постмаркетинговия период.

Таблица 2: Спонтанно съобщавани постмаркетингови нежелани реакции към алоглиптин	
Системо-органи класове Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции
<i>Нарушения на имунната система</i> Свръхчувствителност	С неизвестна честота
<i>Стомашно-чревни нарушения</i> Остър панкреатит	С неизвестна честота
<i>Хепатобилиарни нарушения</i> Чернодробна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност	С неизвестна честота
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i> Ексфолиативни кожни заболявания, включително синдром на Stevens-Johnson Ангиедем Уртикария	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Най-високите дози алоглиптин, прилагани в клинични проучвания, са еднократни дози от 800 mg при здрави индивиди и дози от 400 mg веднъж дневно в продължение на 14 дни при пациенти със захарен диабет тип 2 (еквивалентни съответно на 32 пъти и 16 пъти повече от препоръчителната дневна доза от 25 mg алоглиптин).

Лечение

В случай на предозиране трябва да се прилагат подходящи поддържащи мерки, както се налага от клиничния статус на пациента.

Минимални количества алоглиптин се отстраняват чрез хемодиализа (приблизително 7% от веществото се отстранява по време на 3-часова сесия за хемодиализа). Следователно хемодиализата е от малка клинична полза при предозиране. Не е известно дали алоглиптин се отстранява чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антидиабетни лекарства; инхибитори на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4).

АТС код: A10BH04.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Алоглиптин е мощен и високоселективен инхибитор на DPP-4, над 10 000 пъти по-селективен за DPP-4 от другите свързани ензими, включително DPP-8 и DPP-9. DPP-4 е основният ензим, участващ в бързото разграждане на инкретин-хормоните, глюкагон-подобния пептид-1 (GLP-1) и GIP (глюкозозависим инсулиноотропен полипептид), които се освобождават от червата и нивата им се увеличават в отговор на хранене. GLP-1 и GIP повишават биосинтеза и секрецията на инсулин от бета-клетките на панкреаса, а GLP-1 освен това потиска секрецията на глюкагон и производството на глюкоза в черния дроб. Алоглиптин следователно подобрява гликемичния контрол чрез глюкозозависим механизъм, с което се засилва освобождаването на инсулин, а нивата на глюкагон се потискат, когато нивата на глюкозата са високи.

Клинична ефикасност

Алоглиптин е проучен като монотерапия, като начална комбинирана терапия с метформин или тиазолидиндион и като допълваща терапията към метформин, сулфанилурейно производно, тиазолидиндион (със или без метформин или сулфанилурейно производно) или инсулин (със или без метформин).

Прилагането на 25 mg алоглиптин при пациенти със захарен диабет тип 2 дава пиково инхибиране на DPP-4 в рамките на 1-2 часа, което надвишава 93% както след еднократна доза от 25 mg, така и след прием веднъж дневно в продължение на 14 дни. Инхибирането на DPP-4

остава над 81% на 24-я час след 14-дневен прием. Когато 4-часовите постпрандиални концентрации на глюкозата се усреднят за закуската, обяда и вечерята, 14-дневното лечение с 25 mg алоглиптин дава средно плацебо-коригирано намаление от -35,2 mg/dl в сравнение с изходното ниво.

Както самостоятелно, така и в комбинация с 30 mg пиоглитазон дозата от 25 mg алоглиптин значимо понижава постпрандиалната глюкоза и постпрандиалния глюкагон, като същевременно значимо повишава постпрандиалните нива на активния GLP-1 в седмица 16, в сравнение с плацебо ($p < 0,05$). Освен това, 25 mg алоглиптин самостоятелно и в комбинация с 30 mg пиоглитазон води до статистически значимо ($p < 0,001$) понижаване на общите триглицериди в седмица 16, измерено чрез постпрандиалната нарастваща промяна на $AUC_{(0-8)}$ спрямо изходното ниво, в сравнение с плацебо.

Общо 14 779 пациенти със захарен диабет тип 2, включително 6 448 пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, и 2 476 пациенти, лекувани с 12,5 mg алоглиптин, участват в едно фаза 2 или 13 фаза 3 (включително проучването за сърдечно-съдови резултати) двойнослепи, плацебо- или активно контролирани клинични проучвания, проведени за оценка на ефектите на алоглиптин върху гликемичния контрол и на неговата безопасност. В тези проучвания от лекуваните с алоглиптин пациенти 2 257 са на възраст ≥ 65 години, а 386 са на ≥ 75 години. Проучванията включват 5 744 пациенти с леко бъбречно увреждане, 1 290 пациенти с умерено бъбречно увреждане и 82 пациенти с тежко бъбречно увреждане / терминална бъбречна недостатъчност, лекувани с алоглиптин.

Като цяло, лечението с препоръчителната дневна доза от 25 mg алоглиптин подобрява гликемичния контрол, когато се прилага като монотерапия и като първоначална комбинирана терапия или добавено лекарство за комбинирана терапия. Това е определено от клинично значимо и статистически значимо понижаване на гликирания хемоглобин (HbA1c) и плазмената глюкоза на гладно, в сравнение с контролата от изходното ниво до крайната точка на проучването. Понижаването на HbA1c е подобно в различните подгрупи, включително за бъбречно увреждане, възраст, пол и индекс на телесна маса, а междурасовите различия (напр. между хора от бялата раса и представители на други раси) са малки. Клинично значимо понижаване на HbA1c в сравнение с контролата също се наблюдава с 25 mg алоглиптин, независимо от изходното фоново лечение. По-висока изходна стойност на HbA1c е свързана с по-голямо понижаване на HbA1c. По принцип ефектите на алоглиптин върху телесното тегло и липидите са били неутрални.

Алоглиптин като монотерапия

Лечението с 25 mg алоглиптин веднъж дневно води до статистически значимо подобрене спрямо изходните нива на HbA1c и плазмената глюкоза на гладно в сравнение с плацебо-контрола в седмица 26 (Таблица 3).

Алоглиптин като допълваща терапия към метформин

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 847 mg) води до статистически значими подобрения спрямо изходните нива на HbA1c и плазмената глюкоза на гладно в седмица 26, в сравнение с добавянето на плацебо (Таблица 3). Значимо по-голям брой пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин (44,4%), в сравнение с получаващите плацебо (18,3%), постигат таргетни нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 26 ($p < 0,001$).

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 835 mg) води до подобрения спрямо изходното ниво на HbA1c на седмица 52 и седмица 104. В седмица 52 намалението на HbA1c с 25 mg алоглиптин плюс метформин (-0,76%, Таблица 4) е подобно на полученото с глипизид (средна доза = 5,2 mg) плюс терапия с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 824 mg, -0,73%). На седмица 104 намалението на HbA1c с 25 mg алоглиптин плюс метформин (-0,72%, Таблица 4) е по-голямо от полученото с глипизид плюс метформин (-0,59%). Средната промяна спрямо изходното ниво на плазмената глюкоза на гладно на седмица 52 за 25 mg алоглиптин и метформин е значимо по-голяма от

тази за глипизид и метформин ($p < 0,001$). До седмица 104 средната промяна спрямо изходното ниво на плазмената глюкоза на гладно за 25 mg алоглиптин и метформин е -3,2 mg/dl в сравнение с 5,4 mg/dl за глипизид и метформин. Повече пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин и метформин (48,5%) постигат целеви нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в сравнение с получаващите глипизид и метформин (42,8%) ($p=0,004$).

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 835,3 mg) води до подобрения спрямо изходното ниво на HbA1c в седмица 52 (-0,61%), които са подобни на получените с глипизид (средна доза = 5,2 mg) плюс терапия с метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 823,5 mg, -0,52%, Таблица 4). Средната промяна спрямо изходното ниво на плазмената глюкоза на гладно в седмица 52 за 25 mg алоглиптин и метформин е значимо по-голяма от тази за глипизид и метформин ($p < 0,001$). Повече пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин и метформин (55,3%), в сравнение с получаващите глипизид и метформин (47,4%), постигат целеви нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 52 ($p < 0,001$).

Алоглиптин като допълваща терапия към сулфанилурейно производно

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с глибурид (средна доза = 12,2 mg) води до статистически значими подобрения спрямо изходното ниво на HbA1c в седмица 26, в сравнение с добавянето на плацебо (Таблица 3). Средната промяна спрямо изходното ниво на плазмената глюкоза на гладно в седмица 26 за 25 mg алоглиптин показва намаление от 8,4 mg/dl, в сравнение с увеличение от 2,2 mg/dl за плацебо. Значимо по-голям брой пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин (34,8%), в сравнение с получаващите плацебо (18,2%), постигат целеви нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 26 ($p = 0,002$).

Алоглиптин като допълваща терапия към тиазолидиндион

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с пиоглитазон (средна доза = 35,0 mg, със или без метформин или сулфанилурейно производно) води до статистически значими подобрения спрямо изходните нива на HbA1c и плазмената глюкоза на гладно в седмица 26, в сравнение с добавянето на плацебо (Таблица 3). Клинично значими намаления на HbA1c в сравнение с плацебо също са наблюдавани за 25 mg алоглиптин, независимо от това дали пациентите са получавали едновременно терапия с метформин или сулфанилурейно производно. Значимо по-голям брой пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин (49,2%), в сравнение с получаващите плацебо (34,0%), постигат целеви нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 26 ($p = 0,004$).

Алоглиптин като допълваща терапия към тиазолидиндион плюс метформин

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с 30 mg пиоглитазон и метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 867,9 mg) води до подобрения спрямо изходното ниво на HbA1c в седмица 52, които са както с не по-малка ефективност, така и със статистическо превъзходство спрямо подобренията при терапия с 45 mg пиоглитазон и метформинов хидрохлорид (средна доза = 1 847,6 mg, Таблица 4). Значимото понижаване на HbA1c, наблюдавано при 25 mg алоглиптин плюс 30 mg пиоглитазон и метформин, е трайно през целия 52-седмичен период на лечение, в сравнение с 45 mg пиоглитазон и метформин ($p < 0,001$ във всички времеви точки). Освен това средната промяна спрямо изходното ниво на плазмената глюкоза на гладно в седмица 52 за 25 mg алоглиптин плюс 30 mg пиоглитазон и метформин е значимо по-голяма от тази за 45 mg пиоглитазон и метформин ($p < 0,001$). Значимо по-голям брой пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин плюс 30 mg пиоглитазон и метформин (33,2%), в сравнение с получаващите 45 mg пиоглитазон и метформин (21,3%), постигат таргетни нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 52 ($p < 0,001$).

Алоглиптин като допълваща терапия към инсулин (със или без метформин)

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с инсулин (средна доза = 56,5 IU, със или без метформин) води до статистически значими подобрения спрямо изходните нива на HbA1c и плазмената глюкоза на гладно в седмица 26, в сравнение с добавянето на плацебо (Таблица 3). Клинично значими намаления на HbA1c в сравнение с плацебо също са наблюдавани за 25 mg алоглиптин, независимо от това дали пациентите са получавали едновременно терапия с метформин. Повече пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин (7,8%), в

сравнение с получаващите плацебо (0,8%), постигат целеви нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 26.

Таблица 3: Промяна в HbA1c (%) спрямо изходното ниво с алоглиптин 25 mg в седмица 26 по плацебо-контролирано проучване (FAS, LOCF)			
Проучване	Средно изходно ниво на HbA1c (%) (SD)	Средна промяна спрямо изходното ниво на HbA1c (%) [†] (SE)	Коригирана спрямо плацебо промяна спрямо изходното ниво на HbA1c (%) [†] (2-странен 95% CI)
<i>Плацебо-контролирано проучване на монотерапия</i>			
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно (n=128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80, -0,35)
<i>Плацебо-контролирани проучвания на комбинирана терапия с добавено лекарство</i>			
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с метформин (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно със сулфанилурейно производно (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с тиазолидиндион $\pm$ метформин или сулфанилурейно производно (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с инсулин $\pm$ метформин (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = пълен набор от анализи LOCF = последно проведено екстраполирано наблюдение [†] Средни стойности на най-малките квадрати, коригирани за предшестващия статус на антихипергликемичната терапия и изходните стойности * p<0,001 в сравнение с плацебо или плацебо+комбинирано лечение			

Таблица 4: Промяна в HbA1c (%) спрямо изходното ниво с алоглиптин 25 mg по активно контролирано проучване (PPS, LOCF)			
Проучване	Средно изходно ниво на HbA1c (%) (SD)	Средна промяна спрямо изходното ниво на HbA1c (%) [†] (SE)	Коригирана спрямо лечението промяна спрямо изходното ниво на HbA1c (%) [†] (1-странен CI)
<i>Проучвания на комбинирана терапия с добавено лекарство</i>			
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с метформин спрямо сулфанилурейно производно + метформин			
Промяна в седмица 52 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-безкрайност, 0,059)
Промяна в седмица 104 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-безкрайност, -0,006)
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с тиазолидиндион + метформин спрямо титриран тиазолидиндион + метформин			
Промяна в седмица 26 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-безкрайност, -0,35)
Промяна в седмица 52 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-безкрайност, -0,28)
PPS = набор по протокол LOCF = последно проведено екстраполирано наблюдение * Статистически демонстрирана не по-малка ефикасност и превъзходство [†] Средни стойности на най-малките квадрати, коригирани за предшестващия статус на антихипергликемичната терапия и изходните стойности			

Пациенти с бъбречно увреждане

Ефикасността и безопасността на препоръчителните дози алоглиптин са изследвани поотделно в подгрупа от пациенти със захарен диабет тип 2 и тежко бъбречно увреждане/терминална бъбречна недостатъчност в плацебо-контролирано проучване (59 пациенти на алоглиптин и 56 пациенти на плацебо в продължение на 6 месеца) и е установено, че съответстват на профила, получен при пациенти с нормална бъбречна функция.

Старческа възраст (≥ 65 години)

Ефикасността на алоглиптин при пациенти със захарен диабет тип 2 на възраст ≥ 65 години в сборен анализ на пет 26-седмични плацебо-контролирани проучвания е в съответствие с тази при пациенти на възраст < 65 години.

Лечение с 25 mg алоглиптин веднъж дневно освен това води до подобрения спрямо изходното ниво на HbA1c в седмица 52, които са подобни на получените с глипизид (средна доза = 5,4 mg). От значение е, че епизодите на хипогликемия са значително по-редки при пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин (5,4%), в сравнение с получаващите глипизид (26,0%), въпреки че алоглиптин и глипизид имат сходна промяна спрямо изходните нива на HbA1c и плазмената глюкоза на гладно.

Клинична безопасност

Безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система

В сборен анализ на данните от 13 проучвания общите честоти на сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален инсулт са били сравними при пациенти на лечение с 25 mg алоглиптин, активна контрола или плацебо.

Освен това е проведено проспективно рандомизирано проучване по отношение безопасност за сърдечно-съдови резултати при 5 380 пациенти с висок фонов сърдечно-съдов риск, за да се изследва ефекта от алоглиптин спрямо плацебо (когато се прибави към стандартно лечение) върху големи нежелани сърдечно-съдови събития (major adverse cardiovascular events, MACE), включително времето до първо настъпване на събитие в съставната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален инсулт при пациенти със скорошно (15 до 90 дни) остро коронарно събитие. На изходно ниво пациентите са били на средна възраст 61 години, средна давност на диабета 9,2 години и средна стойност на HbA1c 8,0%.

Проучването демонстрира, че алоглиптин не повишава риска от настъпване на MACE спрямо плацебо [Коефициент на риск: 0,96; 1-странен 99% доверителен интервал: 0-1,16]. В групата на алоглиптин при 11,3% от пациентите е възникнало MACE спрямо 11,8% от пациентите в групата на плацебо.

Таблица 5. MACE, съобщени в проучването за сърдечно-съдови резултати		
	Брой пациенти (%)	
	Алоглиптин 25 mg	Плацебо
	N=2 701	N=2 679
Основна съставна крайна точка [Първо събитие на СС смърт, нефатален МИ и нефатален инсулт]	305 (11,3)	316 (11,8)
Сърдечно-съдова смърт*	89 (3,3)	111 (4,1)
Нефатален инфаркт на миокарда	187 (6,9)	173 (6,5)
Нефатален инсулт	29 (1,1)	32 (1,2)
*Общо има 153 участници (5,7%) в групата с алоглиптин и 173 участници (6,5%) в групата с плацебо, които са починали (смъртност по всякакви причини).		

Има 703 пациенти, при които е настъпило събитие в рамките на вторичната съставна точка MACE (първо събитие на сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален инсулт и реваскуларизация по спешност поради нестабилна стенокардия). В групата с алоглиптин при 12,7% (344 участници) е настъпило събитие в рамките на вторичната съставна точка MACE, спрямо 13,4% (359 участници) в групата с плацебо [Коефициент на риск = 0,95; 1-странен 99% доверителен интервал: 0-1,14].

Хипогликемия

В обобщен анализ на данните от 12 проучвания общата честота на епизодите на хипогликемия е по-ниска при пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, отколкото при пациенти, лекувани с 12,5 mg алоглиптин, активна контрола или плацебо (съответно 3,6%, 4,6%, 12,9% и 6,2%). По-голямата част от тези епизоди са леки до умерени по интензитет. Общата честота на епизодите на тежка хипогликемия е сравнима при пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин или 12,5 mg алоглиптин, и е по-ниска от честотата при пациенти, лекувани с активен контрол или плацебо (съответно 0,1%, 0,1%, 0,4% и 0,4%). В проспективното рандомизирано контролирано проучване по отношение на сърдечно-съдови резултати съобщените от изследователите събития на хипогликемия са подобни при пациенти, получаващи плацебо (6,5%) и пациенти, получаващи алоглиптин (6,7%) в допълнение към стандартното лечение.

В клинично проучване на алоглиптин като монотерапия, честотата на хипогликемията е подобна на тази при плацебо и по-ниска в сравнение с плацебо в друго проучване – като допълваща терапия към сулфанилурейно производно.

По-високи стойности за хипогликемия са наблюдавани при тройна терапия с тиазолидиндион и метформин и в комбинация с инсулин, както е наблюдавано при други инхибитори на DPP-4.

Пациенти (≥ 65 години) със захарен диабет тип 2 се считат за по-податливи на епизоди на хипогликемия, отколкото пациенти на възраст < 65 години. В обобщен анализ на данните от 12 проучвания общата честота на епизодите на хипогликемия при пациенти на възраст ≥ 65 години, лекувани с 25 mg алоглиптин (3,8%), е подобна на тази при пациенти на възраст < 65 години (3,6%).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vipidia в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Доказано е, че фармакокинетиката на алоглиптин е сходна при здрави индивиди и при пациенти със захарен диабет тип 2.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на алоглиптин е приблизително 100%.

Прилагането заедно с храна с високо съдържание на мазнини не води до промяна в общата и пиковата експозиция на алоглиптин. Vipidia следователно може да се прилага със или без храна.

След прилагане на единични перорални дози до 800 mg при здрави индивиди алоглиптин се абсорбира бързо с пикови плазмени концентрации, настъпващи 1 до 2 часа (медианно T_{max}) след приема.

Не е наблюдавано клинично значимо кумулиране след многократен прием както при здрави индивиди, така и при пациенти със захарен диабет тип 2.

Общата и пиковата експозиция на алоглиптин се повишават пропорционално при еднократни дози от 6,25 mg до 100 mg алоглиптин (покриващи диапазона на терапевтичната доза). Коефициентът на вариация между различните индивиди е малък за AUC на алоглиптин (17%).

Разпределение

След еднократна интравенозна доза от 12,5 mg алоглиптин при здрави индивиди обемът на разпределение през терминалната фаза е 417 l, което показва, че лекарството е добре разпределено в тъканите.

Алоглиптин е 20-30% свързан с плазмените протеини.

Биотрансформация

Алоглиптин не претърпява екстензивен метаболизъм – 60-70% от дозата се екскретира като непроменено лекарство в урината.

Два второстепенни метаболита са открити след прилагане на перорална доза [^{14}C] алоглиптин – N-деметиран алоглиптин, М-I (< 1% от изходното съединение), и N-ацетиран алоглиптин, М-II (< 6% от изходното съединение). М-I е активен метаболит и е високоселективен инхибитор на DPP-4, подобно на алоглиптин; М-II не показва каквато и да е инхибиторна активност спрямо DPP-4 или други DPP-свързани ензими. *In vitro* данни показват, че CYP2D6 и CYP3A4 допринасят за ограниченото метаболизиране на алоглиптин.

In vitro проучвания показват, че алоглиптин не индуцира CYP1A2, CYP2B6 и CYP2C9 и не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 при концентрации, постигнати с препоръчителната доза от 25 mg алоглиптин. Проучвания *in vitro* са показали, че алоглиптин е слаб индуктор на CYP3A4, но няма данни, които да показват че алоглиптин индуцира CYP3A4 в проучвания *in vivo*.

В проучвания *in vitro* алоглиптин не е бил инхибитор на следните бъбречни транспортери: OAT1, OAT3 и OCT2.

Алоглиптин съществува предимно под формата на своя (R)-енантиомер (> 99%) и претърпява слабо или никакво хирално превръщане *in vivo* в (S)-енантиомера. (S)-енантиомерът е неоткриваем при терапевтични дози.

Елиминиране

Алоглиптин се елиминира със среден терминален полуживот ($T_{1/2}$) приблизително 21 часа.

След прилагане на перорална доза [^{14}C] алоглиптин 76% от общата радиоактивност се елиминира в урината, а 13% се открива в изпражненията.

Средният бъбречен клирънс на алоглиптин (170 ml/min) е по-голям от средната приблизителна скорост на гломерулна филтрация (около 120 ml/min), което предполага активна бъбречна екскреция в някаква степен.

Зависимост от времето

Общата експозиция ($\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$) на алоглиптин след прилагане на единична доза е подобна на експозицията по време на един интервал на прилагане ($\text{AUC}_{(0-24)}$) след 6 дни на прием веднъж дневно. Това показва липса на зависимост от времето в кинетиката на алоглиптин след многократно прилагане.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Единична доза от 50 mg алоглиптин е прилагана на четири групи пациенти с различни степени на бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCl) по формулата на Cockcroft-Gault): лека (CrCl = > 50 до $\leq$ 80 ml/min), умерена (CrCl = $\geq$ 30 до $\leq$ 50 ml/min), тежка (CrCl = < 30 ml/min) и терминална бъбречна недостатъчност на хемодиализа.

Приблизително 1,7-кратно увеличение на AUC за алоглиптин е наблюдавано при пациенти с леко бъбречно увреждане. Въпреки това, тъй като разпределението на стойностите на AUC за алоглиптин при тези пациенти е в същия диапазон като при участниците от контролната група, не е необходима корекция на дозата за пациенти с леко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане, или с терминална бъбречна недостатъчност на хемодиализа е наблюдавано съответно приблизително 2- и 4-кратно повишаване на системната експозиция на алоглиптин. (Пациенти с терминална бъбречна недостатъчност се подлагат на хемодиализа веднага след приема на алоглиптин. На базата на средните концентрации в диализата е установено, че около 7% от лекарството се отстранява по време на 3-часова сесия за хемодиализа). Следователно, за да се поддържа системна експозиция

на алоглиптин, сходна с наблюдаваната при пациенти с нормална бъбречна функция, по-ниски дози алоглиптин трябва да се използват при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане, или с терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Общата експозиция на алоглиптин е приблизително 10% по-ниска, а пиковата експозиция е приблизително 8% по-ниска при пациенти с умерено чернодробно увреждане в сравнение със здрави индивиди от контролната група. Величината на това намаляване не се счита за клинично значима. Следователно не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (общ сбор от 5 до 9 точки по скалата на Child-Pugh). Алоглиптин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ сбор > 9 точки по скалата на Child-Pugh, вж. точка 4.2).

Възраст, пол, раса, телесно тегло

Възрастта (65-81 години), полът, расата (бели, чернокожи и азиатци) и телесното тегло нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на алоглиптин. Не е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на алоглиптин при деца и юноши на възраст < 18 години не е установена. Липсват данни (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и токсичност.

Дозата, при която не се наблюдава нежелан ефект (NOAEL) в проучванията за токсичност при многократно прилагане на плъхове и кучета с продължителност съответно до 26 и 39 седмици дава граници за експозиция, които са приблизително съответно 147 и 227 пъти над експозицията при хора при препоръчителната доза от 25 mg алоглиптин.

Алоглиптин не е генотоксичен при стандартен набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност.

Алоглиптин не е карциногенен при 2-годишни проучвания за карциногенност, проведени при плъхове и мишки. Минимална до лека преходноклетъчна хиперплазия е наблюдавана в пикочния мехур на мъжки плъхове при най-ниската доза (27-кратната експозиция при хора) без установяване на ясен NOEL (доза, при която не се наблюдава ефект).

Не са наблюдавани нежелани ефекти на алоглиптин върху фертилитета, репродуктивните качества или ранното ембрионално развитие при плъхове със системна експозиция много над експозицията при хора при препоръчителната доза. Въпреки че фертилитетът не е засегнат, слабо статистическо повишение в броя на абнормните сперматозоиди е наблюдавано при мъжките животни с експозиция много над експозицията при хора при препоръчителната доза.

Алоглиптин преминава през плацентата при плъхове.

Алоглиптин не е тератогенен при плъхове или зайци със системна експозиция при NOAEL много над експозицията при хора при препоръчителната доза. По-високи дози на алоглиптин не са тератогенни, но водят до токсичност за майката и са свързани със забавена и/или липсваща осификация на костите и с намалено телесно тегло на фетусите.

При проучвания на пре- и постнаталното развитие при плъхове, експозиция много над експозицията при хора при препоръчителната доза, не уврежда развиващия се ембрион и не засяга растежа и развитието на потомството. По-високи дози алоглиптин намаляват телесното

тегло на потомството и упражняват някои ефекти върху развитието, считани за вторични по отношения на малкото телесно тегло.

Проучванията при плъхове с лактация показват, че алоглиптин се екскретира в млякото.

Не са наблюдавани свързани с алоглиптин ефекти при млади плъхове след многократно прилагане на дозата в продължение на 4 и 8 седмици.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол
Микрокристална целулоза
Хидроксипропилцелулоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, червен (E172)
Макрогол 8000

Масило за отпечатване

Шеллак
Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от полихлоротрифлуороетилен (PCTFE)/поливинилхлорид (PVC) с алуминиево покритие. Опаковки с 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 или 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/844/019-027

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19/09/2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vipidia 6,25 mg филмирани таблетки

алоглиптин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 6,25 mg алоглиптин (като бензоат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Vipidia 6,25 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vipidia 6,25 mg таблетки

алоглиптин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vipidia 12,5 mg филмирани таблетки

алоглиптин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 12,5 mg алоглиптин (като бензоат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharma A/S
Langebjerger 1
DK-4000 Roskilde
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Vipidia 12,5 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vipidia 12,5 mg таблетки

алоглиптин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vipidia 25 mg филмирани таблетки

алоглиптин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 25 mg алоглиптин (като бензоат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Vipidia 25 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vipidia 25 mg таблетки

алоглиптин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Vipidia 25 mg филмирани таблетки
Vipidia 12,5 mg филмирани таблетки
Vipidia 6,25 mg филмирани таблетки
Алоглиптин (Alogliptin)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vipidia и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vipidia
3. Как да приемате Vipidia
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vipidia
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Vipidia и за какво се използва

Vipidia съдържа активното вещество алоглиптин, което принадлежи към група лекарства, наречени „перорални антидиабетни лекарства”. Използва се за понижаване на нивата на кръвната захар при възрастни с диабет тип 2. Диабет тип 2 се нарича още неинсулинозависим захарен диабет или НИЗЗД.

Vipidia действа, като повишава нивата на инсулина в организма след хранене и намалява количеството на захарта. Трябва да се приема заедно с други антидиабетни лекарства, които Вашият лекар ще Ви предпише – например сулфанилурейни производни (напр. глипизид, толбутамид, глибенкламид), метформин и/или тиазолидиндиони (напр. пиоглитазон) и метформин и/или инсулин.

Vipidia се приема, когато кръвната Ви захар не може да бъде достатъчно контролирана с диета, упражнения или едно или повече от тези други антидиабетни лекарства, които се приемат през устата. Важно е да продължавате да приемате другото си антидиабетно лекарство и да следвате съветите относно диетата и упражненията, дадени Ви от Вашата медицинска сестра или лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vipidia

НЕ приемайте Vipidia:

- ако сте алергични към алоглиптин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)

- ако сте имали сериозна алергична реакция към всякакви други подобни лекарства, които приемате, за да контролирате кръвната захар. Симптомите на сериозна алергична реакция могат да включват обрив, повдигнати червени петна по кожата (копривна треска), оток на лицето, устните, езика и гърлото, който може да причини затруднения в дишането или преглъщането.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Vipidia:

- ако имате диабет тип 1 (организмът Ви не произвежда инсулин)
- ако имате диабетна кетоацидоза (усложнение на диабета, което се появява, когато тялото не е в състояние да разгражда глюкозата, защото няма достатъчно инсулин). Симптомите включват прекомерна жажда, често уриниране, загуба на апетит, гадене или повръщане и бърза загуба на тегло
- ако приемате антидиабетно лекарство, известно като сулфанилурейно производно (напр. глипизид, толбутамид, глибенкламид) или инсулин. Вашият лекар може да намали дозата на сулфанилурейното производно или на инсулина, когато приемате някое от тях заедно с Vipidia, за да се избегне прекаленото понижаване на кръвната захар (хипогликемия)
- ако имате бъбречно заболяване, все още можете да приемате това лекарство, но Вашият лекар може да намали дозата
- ако имате чернодробно заболяване
- ако страдате от сърдечна недостатъчност
- ако сте имали алергични реакции към други лекарства, които приемате, за да контролирате захарта в кръвта си. Симптомите могат да включват сърбеж по цялото тяло и усещане за топлина – засягащи по-специално окосмената част на главата, устата, гърлото, дланите на ръцете или стъпалата (синдром на Stevens-Johnson)
- ако приемате инсулин или антидиабетно лекарство, Вашият лекар може да намали дозата на другото антидиабетно лекарство или на инсулина, когато приемате някое от тях заедно с Vipidia, за да се избегне понижаването на кръвната захар
- ако имате или сте имали заболяване на панкреаса.

Деца и юноши

Vipidia не се препоръчва за деца и юноши под 18 години поради липсата на данни при тези пациенти.

Други лекарства и Vipidia

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Липсва опит от употребата на Vipidia при бременни жени или по време на кърмене. Vipidia не трябва да се използва по време на бременност или кърмене, освен ако Вашият лекар смята, че е категорично необходимо.

Шофиране и работа с машини

Не е известно Vipidia да повлиява способността за шофиране и работа с машини. Приемът на Vipidia в комбинация с лекарства, наречени сулфанилурейни производни, с инсулин или комбинирана терапия с тиазолидиндион плюс метформин може да понижи твърде много нивата на кръвната захар (хипогликемия), което може да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. Как да приемате Vipidia

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще предпише Vipidia заедно с едно или повече други лекарства за контролиране на нивата на кръвната Ви захар. Той ще Ви каже дали е необходимо да промените количеството на другите лекарства, които приемате.

Препоръчителната доза Vipidia е 25 mg веднъж дневно.

Пациенти с бъбречно заболяване

Ако имате бъбречно заболяване, Вашият лекар може да Ви предпише намалена доза. Тя може да бъде 12,5 mg или 6,25 mg веднъж дневно, в зависимост от тежестта на бъбречното Ви заболяване.

Пациенти с чернодробно заболяване

Ако имате леко или умерено намалена чернодробна функция, препоръчителната доза Vipidia е 25 mg веднъж дневно. Това лекарство не се препоръчва за пациенти със сериозно намалена чернодробна функция поради липсата на данни при тези пациенти.

Поглъщайте таблетката(ите) цяла с вода. Можете да приемате това лекарство със или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза Vipidia

Ако сте приели повече от необходимите таблетки или ако някой друг или дете приеме лекарството Ви, свържете се или отидете веднага до най-близкия център за спешна помощ. Вземете тази листовка или няколко таблетки с Вас, така че лекарят да знае точно какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Vipidia

Ако сте пропуснали да приемете доза, приемете я веднага след като си спомните. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Vipidia

Не спирайте приема на Vipidia, преди да се консултирате с лекаря си. Нивата на кръвната Ви захар може да се повишат, когато спрете приема на Vipidia.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

СПРЕТЕ приема на Vipidia и веднага се свържете с лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата):

- **Алергична реакция.** Симптомите могат да включват: обрив, копривна треска, проблеми с преглъщането или дишането, оток на устните, лицето, гърлото или езика Ви, както и усещане за слабост.
Тежка алергична реакция. Симптомите могат да включват: сърбеж по цялото тяло и усещане за топлина – засягащи по-специално окосмената част на главата, устата, гърлото, дланите на ръцете или стъпалата (синдром на Stevens-Johnson).

- **Тежка и упорита болка в корема** (в областта на стомаха), която може да се разпространява към гърба, както и гадене и повръщане, тъй като може да бъде признак за възпаление на панкреаса (панкреатит).

Вие трябва да **говорите с Вашия лекар** и ако имате следните нежелани реакции:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- **Симптоми на ниска кръвна захар** (хипогликемия) могат да възникнат, когато Vipidia се приема в комбинация с инсулин или сулфанилурейни производни (напр. глипизид, толбутамид, глибенкламид). **Симптомите могат да включват:** треперене, изпотяване, тревожност, замъглено зрение, изтръпване на устните, бледност, промяна на настроението или чувство на обърканост. Кръвната Ви захар може да спадне под нормалното ниво, но може да се повиши отново след прием на захар. Препоръчително е да носите със себе си известно количество захар на бучки, сладки, бисквити или плодов сок, съдържащ захар.
- Симптоми, подобни на настинка, например възпалено гърло, течащ или запушен нос
- Обрив
- Сърбеж по кожата
- Главоболие
- Болки в стомаха
- Диария
- Лошо храносмилане, парене зад гръдната кост (киселини)

С неизвестна честота:

- Чернодробни проблеми, например гадене или повръщане, болка в стомаха, необичайна или необяснима умора, загуба на апетит, тъмна урина или пожълтяване на кожата или бялото на очите Ви.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Vipidia

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:/EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат да опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vipidia

- **Активното вещество** е алоглиптин.

Всяка таблетка от 25 mg съдържа алоглиптинов бензоат, еквивалентно на 25 mg алоглиптин.

- **Другите съставки** са: манитол, микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, хипромелоза, титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), макрогол 8000, шеллак и черен железен оксид (E172).

Всяка таблетка от 12,5 mg съдържа алоглиптинов бензоат, еквивалентно на 12,5 mg алоглиптин.

- **Другите съставки** са: манитол, микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, хипромелоза, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), макрогол 8000, шеллак и черен железен оксид (E172).

Всяка таблетка от 6,25 mg съдържа алоглиптинов бензоат, еквивалентно на 6,25 mg алоглиптин.

- **Другите съставки** са: манитол, микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, хипромелоза, титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), макрогол 8000, шеллак и черен железен оксид (E172).

Как изглежда Vipidia и какво съдържа опаковката

- Vipidia 25 mg филмирани таблетки (таблетки) са светлочервени, овални (приблизително 9,1 mm дълги и 5,1 mm широки), двойноизпъкнали, филмирани таблетки с надписи „ТАК“ и „ALG-25“, отпечатани със сиво мастило от едната страна.
- Vipidia 12,5 mg филмирани таблетки (таблетки) са жълти, овални (приблизително 9,1 mm дълги и 5,1 mm широки), двойноизпъкнали, филмирани таблетки с надписи „ТАК“ и „ALG-12.5“, отпечатани със сиво мастило от едната страна.
- Vipidia 6,25 mg филмирани таблетки (таблетки) са светлорозови, овални (приблизително 9,1 mm дълги и 5,1 mm широки), двойноизпъкнали, филмирани таблетки с надписи „ТАК“ и „ALG-6.25“, отпечатани със сиво мастило от едната страна.

Vipidia се предлага в блистери, съдържащи 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 или 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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

Takeda България

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

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 234 722 722

Danmark

Takeda Pharma A/S

Tlf/Tel: +45 46 77 11 11

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.

Tel: +361 2707030

Malta

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 502601

Nederland

Takeda Nederland bv

Tel: +31 23 56 68 777

nl.medical.info@takeda.com

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

Κύπρος

Takeda Pharma A/S
Τηλ: +45 46 77 11 11

United Kingdom

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.