

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Vipidia  
25 mg  
12.5 mg  
film tablete  
*Alogliptin*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži alogliptin benzoat koji odgovara 25 mg alogliptina.  
Jedna tableta sadrži alogliptin benzoat koji odgovara 12,5 mg alogliptina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Vipidia 25 mg film tablete

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

Vipidia 12,5 mg film tablete

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

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

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

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Vipidia je dostupna kao film tablete u jačinama od 25 mg i 12,5 mg.

##### *Odrasli (≥ 18 godina starosti)*

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

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

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

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

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

#### Posebne populacije bolesnika

##### *Stariji bolesnici (≥ 65 godina starosti)*

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

##### *Oštećenje bubrega*

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

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

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

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

##### *Oštećenje jetre*

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

##### *Pedijatrijska populacija*

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

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Lijek Vipidia treba uzeti jedanput na dan s hranom ili bez nje. Tablete treba progutati cijele s vodom (ne smiju se lomiti/poloviti).

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

### **4.3 Kontraindikacije**

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

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Općenito

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

#### Primjena s drugim antihiperглиkemijskim lijekovima i hipoglikemija

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

#### Kombinacije koje nisu ispitane

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

#### Oštećenje bubrega

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

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

#### Oštećenje jetre

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

#### Zatajenje srca

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

#### Reakcije preosjetljivosti

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

#### Akutni pankreatitis

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

#### Učinci na jetru

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

#### Bulozni pemfigoid

Postoje izvješća nakon stavljanja lijeka u promet o buloznom pemfigoidu u bolesnika koji uzimaju inhibitore DPP-4, uključujući alogliptin. Ako se sumnja na bulozni pemfigoid, treba se prekinuti s alogliptinom.

#### Vipidia sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

### Učinci drugih lijekova na alogliptin

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

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

### Učinci alogliptina na druge lijekove

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

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

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

### Kombinacije s drugim antidijabetičkim lijekovima

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

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

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

#### Dojenje

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

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

#### Plodnost

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

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

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

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

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

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

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

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

### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti definiranim kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

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

<b>Organski sustav Nuspojava</b>	<b>Učestalost nuspojava</b>
<i>Infekcije i infestacije</i> Infekcije gornjeg respiratornog trakta Nazofaringitis	Često Često
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i> Preosjetljivost	Nepoznato
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i> hipoglikemija	Često
<i>Poremećaji živčanog sustava</i> Glavobolja	Često
<i>Poremećaji probavnog sustava</i> Bol u abdomenu Gastroezofagealna refluksna bolest Dijareja Akutni pankreatitis	Često Često Često Nepoznato
<i>Poremećaji jetre i žuči</i> Disfunkcija jetre uključujući zatajenje jetre	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> Pruritus Osip Eksfolijativna stanja kože uključujući Sevens-Johnsonov sindrom Erythema multiforme Angioedem Urtikarija Bulozni pemfigoid	Često Često  Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i> Intersticijski nefritis	Nepoznato

### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa rizik/korist i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ALMBIH.

- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba) popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [b.tubic@almbih.gov.ba](mailto:b.tubic@almbih.gov.ba))

#### 4.9 Predoziranje

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

##### Postupak

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

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

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

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

ATC oznaka: A10BH04.

##### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

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

##### Klinička djelotvornost

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

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

U 16. tjednu primjene 25 mg alogliptina, samog i u kombinaciji s 30 mg pioglitazona, postižu se u odnosu na placebo značajna smanjenja postprandijalne glukoze i postprandijalnog glukagona uz značajno povećanje postprandijalnih razina aktivnog GLP-1 ( $p < 0,05$ ). Dodatno, 25 mg alogliptina, samog ili u

kombinaciji s 30 mg pioglitazona, dovelo je u 16. tjednu u odnosu na placebo do statistički značajnog ( $p < 0,001$ ) sniženja ukupnih triglicerida izmjerenih kao postprandijalna inkrementalna promjena  $AUC_{(0-8)}$  od početne vrijednosti.

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

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

#### *Alogliptin kao monoterapija*

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

#### *Alogliptin kao dodatna terapija metforminu*

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

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

#### *Alogliptin kao dodatna terapija sulfonilureji*

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



*Alogliptin kao dodatna terapija tiazolidindionu*

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

*Alogliptin kao dodatna terapija tiazolidindionu i metforminu*

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji s 30 mg pioglitazona s metforminkloridom (srednja vrijednost doze = 1867,9 mg) dovelo je u 52. tjednu do poboljšanja vrijednosti HbA1c koje se pokazalo neinferiornim i statistički superiornim onome postignutom terapijom s 45 mg pioglitazona s metforminom (srednja vrijednost doze = 1847,6 mg, tablica 4). Značajno smanjenje HbA1c opaženo za 25 mg alogliptina s 30 mg pioglitazona i metforminom u usporedbi s 45 mg pioglitazona s metforminkloridom bio je dosljedno tijekom čitavog 52-tjednog razdoblja liječenja ( $p < 0,01$  u svim vremenskim točkama). Dodatno, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze u plazmi natašte bila je u 52. tjednu značajno veća za 25 mg alogliptina s 30 mg pioglitazona i metforminom nego za 45 mg pioglitazona s metforminom ( $p < 0,001$ ). U 52. tjednu je ciljne razine HbA1c od  $\leq 7,0\%$  postiglo značajno više bolesnika koji su primali 25 mg alogliptina s 30 mg pioglitazona i metforminom (33,2%) nego oni koji su primali 45 mg pioglitazona s metforminom (21,3%) ( $p < 0,001$ ).

*Alogliptin kao dodatna terapija inzulinu (s ili bez metformina)*

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

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

Tablica 3: Promjena HbA1c (%) od početne vrijednosti s alogliptinom 25 mg u ispitivanju kontroliranom aktivnom kontrolom (PPS, LOCF)			
Ispitivanje	Srednja početna vrijednost HbA1c (%) (SD)	Srednja promjena od početne vrijednosti HbA1c (%) <sup>+</sup> (SE)	Promjena od početne vrijednosti HbA1c korigirana za liječenje (%) <sup>+</sup> (1-strani CI)
<i>Ispitivanja dodatka drugim terapijama</i>			
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s metforminom naspram sulfonilureja+metformin			
Promjena u 52. tjednu (n=537)	7,67 (0,527)	-0,61 (0,030)	-0,09* (-beskonačno; 0,004)*
Promjena u 104. tjednu (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-beskonačno; -0,006)
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s tiazolidindionom±metformin naspram titrirani tiazolidindion±metformin			
Promjena u 26. tjednu (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47** (-beskonačno; -0,35)
Promjena u 52. tjednu (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42** (-beskonačno; -0,28)
PPS = bolesnici koji su završili ispitivanje po protokolu (engl. <i>per protocol set</i> ) LOCF = zadnje opažanje preneseno nadalje (engl. <i>last observation carried forward</i> ) * Dokazana statistička neinferiornost ** Dokazana statistička neinferiornost i superiornost <sup>+</sup> Srednja vrijednost metodom najmanjih kvadrata prilagođena prema prvobitnom antihiperглиkemijskom terapijskom statusu i početnim vrijednostima			

#### *Bolesnici s oštećenjem bubrega*

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

#### *Stariji bolesnici (≥ 65 godina starosti)*

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

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

#### Klinička sigurnost

##### *Kardiovaskularna sigurnost*

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

Dodatno, prospektivno randomizirano ispitivanje sigurnosti s obzirom na kardiovaskularne ishode

provedeno je na 5380 bolesnika s visokim podležećim kardiovaskularnim rizikom kako bi se ispitao učinak alogliptina u usporedbi s placebom (kao dodatak standardnoj terapiji) na velike kardiovaskularne štetne događaje (engl. major adverse cardiovascular events, MACE) uključujući i vrijeme do prve pojave bilo kojeg od događaja kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i moždanog udara bez smrtnog ishoda u bolesnika s nedavnim (15 do 90 dana) akutnim koronarnim događajem. Pri uključivanju u ispitivanje bolesnici su imali u prosjeku 61 godinu, prosječno trajanje dijabetesa 9,2 godina i prosječni HbA1c od 8,0%. Ispitivanje je pokazalo da alogliptin nije povećao rizik za MACE u usporedbi s placebom [omjer hazarda: 0,96; 1-stran 99% Interval pouzdanosti: 0-1,16]. U skupini na alogliptinu, 11,3% bolesnika razvilo je MACE u usporedbi s 11,8% bolesnika u placebo skupini.

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

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

#### *Hipoglikemija*

U analizi objedinjenih podataka iz 12 ispitivanja, ukupna incidencija epizoda hipoglikemije bila je niža u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina nego u bolesnika liječenih s 12,5 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placebom (3,6%, 4,6%, 12,9% i 6,2%, istim redoslijedom). Većina tih epizoda bila je blagog do umjerenog intenziteta. Ukupna incidencija epizoda teške hipoglikemije bila je usporediva u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina ili 12,5 mg alogliptina, te niža od incidencije u bolesnika liječenih aktivnom kontrolom ili placebom (0,1%, 0,1%, 0,4% i 0,4%, istim redoslijedom).

U prospektivnom randomiziranom kontroliranom ispitivanju kardiovaskularnih ishoda, događaji hipoglikemije koje su prijavili ispitivači bili su slični u bolesnika koji su primali placebo (6,5%) i bolesnika koji su primali alogliptin (6,7%) kao dodatak standardnoj terapiji.

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

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

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

### Pedijatrijska populacija

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

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

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

### Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost alogliptina je približno 100%.

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

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

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

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

### Distribucija

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

Vezanje alogliptina za proteine plazme je 20-30%.

### Biotransformacija

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

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

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

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

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

### Eliminacija

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

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

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

### Vremenska ovisnost

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

### Posebne populacije

#### *Oštećenje bubrega*

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

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

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

#### *Oštećenje jetre*

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

#### *Dob, spol, rasa, tjelesna težina*

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

#### *Pedijatrijska populacija*

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

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

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

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

U štakora alogliptin prolazi posteljicu.

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

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

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

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

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Jezgra tablete

manitol  
celuloza, mikrokristalična  
hidroksiopropilceluloza  
karmelozanatrij, umrežena  
magnezijev stearat

#### Film-ovojnica

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

Tinta za označavanje  
šelak  
željezov oksid, crni (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok upotrebe**

4 godine.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece, na temperaturi do 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

## **6.5 Vrsta i sadržaj pakovanja**

Blisteri od poliklorotrifluoroetilen (PCTFE)/polivinil klorida (PVC) sa protisnom aluminijskom folijom. Vipidia je dostupna u pakovanju od 28 film tableta.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **6.7 Režim izdavanja**

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

## **7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)**

Takeda Pharmaceuticals International AG  
Thurgauerstrasse 130  
8152 Glattpark-Opfikon (Zurich), Švicarska

## **PROIZVOĐAČ (mjesto puštanja u promet)**

Takeda Ireland Ltd.  
Bray Business Park  
Kilruddery, Co. Wicklow  
Irska

## **NOSITELJ DOZVOLE U BIH**

Takeda Pharmaceuticals BH d.o.o.  
Vrbanja 1  
71 000 Sarajevo, BiH

## **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STVALJANJE LIJEKA U PROMET**

VIPIDIA, 25 mg, 28 film tableta:	04-07.3-2-4114/19 od 02.03.2020. godine.
VIPIDIA, 12,5 mg, 28 film tableta:	04-07.3-2-4115/19 od 02.03.2020. godine.

## **9. DATUM ZADNJE REVIZIJE**

06.09.2023. godine