

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Vipidia 6,25 mg filmuhúðaðar töflur

Vipidia 12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Vipidia 25 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Vipidia 6,25 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur alóglíptínbensóat sem jafngildir 6,25 mg af alóglíptíni.

Vipidia 12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur alóglíptínbensóat sem jafngildir 12,5 mg af alóglíptíni.

Vipidia 25 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur alóglíptínbensóat sem jafngildir 25 mg af alóglíptíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Vipidia 6,25 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósbleikar, sporöskjulaga (um 9,1 mm langar og 5,1 mm breiðar), tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með „TAK“ og „ALG-6.25“ prentað með gráu bleki öðrum megin.

Vipidia 12,5 mg filmuhúðaðar töflur

Gular, sporöskjulaga (um 9,1 mm langar og 5,1 mm breiðar), tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með „TAK“ og „ALG-12.5“ prentað með gráu bleki öðrum megin.

Vipidia 25 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósrauðar, sporöskjulaga (um 9,1 mm langar og 5,1 mm breiðar), tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með „TAK“ og „ALG-25“ prentað með gráu bleki öðrum megin.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Vipidia er ætlað fullorðnum, 18 ára og eldri, með sykursýki af gerð 2 til að bæta stjórn á blóðsykri ásamt öðrum glúkósálækkandi lyfjum þar með töldu insúlíni þegar ekki næst næg stjórn á blóðsykri með þeim ásamt mataræði og hreyfingu (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1 varðandi fyrirliggjandi gögn um mismunandi samsetningar).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Vegna mismunandi skammtaáætlana er Vipidia fáanlegt í styrkleikunum 25 mg, 12,5 mg og 6,25 mg filmuhúðaðar töflur.

Fullorðnir (≥ 18 ára)

Ráðlagður skammtur alóglíptíns er ein 25 mg tafla einu sinni á dag sem viðbótarmeðferð við metformín, tíasólídíndíónlyf, súlfónýlúrealyf eða insúlín eða sem þriggja lyfja meðferð með metformíni og tíasólídíndíónlyfi eða insúlíni.

Þegar alóglíptín er notað ásamt metformíni og/eða tíasólídíndíónlyfi, á að halda skammti metformíns og/eða tíasólídíndíónlyfsins óbreyttum og gefa Vipidia samhliða.

Þegar alóglíptín er notað ásamt súlfónýlúrealyfi eða insúlíni, má íhuga minni skammt súlfónýlúrealyfsins eða insúlínsins til að draga úr hættu á blóðsykurslækkun (sjá kafla 4.4).

Sýna skal varúð þegar alóglíptín er notað samhliða metformíni og tíasólídíndíónlyfi þar eð vart hefur orðið við aukna hættu á blóðsykurslækkun með þessari þriggja lyfja meðferð (sjá kafla 4.4). Íhuga má minni skammt af tíasólídíndíónlyfinu eða metformíni ef blóðsykurslækkun verður.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er þörf á neinum skammtaaðlögunum vegna aldurs. Samt sem áður ætti að nota lágmarksskammta hjá eldra fólki sem er í meiri hættu á að hafa skerta nýrnastarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta alóglíptíns hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun (CrCl) > 50 til ≤ 80 ml/mín.) (sjá kafla 5.2).

Hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCl ≥ 30 til ≤ 50 ml/mín.) á að gefa helming af ráðlögðum skammti alóglíptíns (12,5 mg einu sinni á dag; sjá kafla 5.2).

Hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín.) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurfa skilun á að gefa fjórðung af ráðlögðum skammti alóglíptíns (6,25 mg einu sinni á dag). Alóglíptín má gefa hvenær sem er óháð skilun. Reynsla hjá sjúklingum sem þurfa skilun er takmörkuð. Alóglíptín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem gangast undir kviðskilun (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Mælt er með viðeigandi mati á nýrnastarfsemi áður en meðferð hefst og reglulega eftir það (sjá kafla 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á neinum skammtaaðlögunum hjá sjúklingum með væga eða miðlungi mikla skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh stig 5 til 9). Alóglíptín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh stig > 9) og er því ekki ráðlagt til notkunar hjá slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun alóglíptíns hjá börnum og unglingum < 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra. Alóglíptín er ekki ætlað börnum vegna ófullnægjandi verkunar. Sjá kafla 5.1.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Vipidia á að taka einu sinni á dag með mat eða án hans. Töflurnar á að gleypa heilar með vatni.

Ef skammtur gleymist, á sjúklingur að taka hann um leið og hann man eftir því. Ekki á að taka tvo skammta á sama degi.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða saga um alvarleg ofnæmisviðbrögð, þar á meðal bráðofnæmisviðbrögð, bráðofnæmi og ofsabjúg eftir gjöf hvers kyns dípeptídyl-peptíðasa-4 (DPP-4) hemils (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Vipidia er hvorki ætlað sjúklingum með sykursýki af gerð 1 né til meðferðar við ketónblóðsýringu af völdum sykursýki. Vipidia kemur ekki í stað insúlíns hjá sjúklingum sem þurfa insúlín.

Notkun með öðrum lyfjum við blóðsykurshækkun og blóðsykurslækkun

Vegna aukinnar hættu á blóðsykurslækkun í samsetningum með súlfónýlúrealyfi, insúlíni eða blandaðri meðferð með tíasólídíníónlyfi ásamt metformíni, má íhuga minni skammt af þessum lyfjum til að draga úr hættu á blóðsykurslækkun þegar þessi lyf eru notuð ásamt alóglíptíni (sjá kafla 4.2).

Samsetningar sem ekki hafa verið rannsakaðar

Alóglíptín hefur ekki verið rannsakað í samsetningu með hemlum á natríumglúkósasamferju 2 (sodium glucose co-transporter SGLT-2) eða glúkagónlíkum peptíð 1 (GLP-1) hliðstæðum eða formlega sem þriggja lyfja meðferð ásamt metformíni og súlfónýlúrealyfi.

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem þörf er á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með miðlungi mikla eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi með þörf á skilun, er mælt með viðeigandi mati á nýrnastarfsemi áður en meðferð með alóglíptíni hefst og reglulega eftir það (sjá kafla 4.2).

Reynsla hjá sjúklingum sem þurfa skilun er takmörkuð. Alóglíptín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem gangast undir kviðskilun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Alóglíptín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh stig > 9) og er því ekki ráðlagt til notkunar hjá slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Hjartabilun

Reynsla af notkun alóglíptíns í klínískum rannsóknum er takmörkuð hjá sjúklingum með III. og IV. flokks hjartabilun skv. starfsemisflokkun NYHA (New York Heart Association) og skal gæta varúðar hjá þeim sjúklingum.

Ofnæmisviðbrögð

Vart hefur orðið við ofnæmisviðbrögð, að meðtöldum bráðofnæmisviðbrögðum, ofsabjúg og skinnflagningskvillum svo sem Stevens-Johnson heilkenni og regnbogaróða þegar DPP-4 hemlar eru annars vegar og hafa borist aukaverkanatilkynningar um slíkt eftir markaðssetningu alóglíptíns. Í klínískum rannsóknum á alóglíptíni var tilkynnt um bráðofnæmisviðbrögð með lágrí tíðni.

Bráð brisbólga

Notkun DPP-4 hemla hefur tengst hættu á að fram komi bráð brisbólga. Í samantektargreiningu á gögnum úr 13 rannsóknum var heildarfjöldi tilkynninga um brisbólgu hjá sjúklingum sem fengu 25 mg af alóglíptíni tvær á hver 1.000 sjúklingaár, ein hjá þeim sem fengu 12,5 mg af alóglíptíni, ein hjá virkum samanburðarhóp og engin hjá þeim sem voru á lyfleysu. Í rannsókninni á hjarta og æðasjúkdómum kom fram að tíðni brisbólgu hjá sjúklingum sem fengu alóglíptín var þrjú tilfelli fyrir hver 1.000 sjúklingaár og tvö tilfelli fyrir hver 1.000 sjúklingaár hjá þeim sem fengu lyfleysu. Borist hafa aukaverkanatilkynningar um bráða brisbólgu eftir markaðssetningu. Láta á sjúklinga vita um dæmigerð einkenni bráðrar brisbólgu: viðvarandi, mikinn kviðverk sem getur leitt aftur í bak. Ef grunur leikur á brisbólgu, á að stöðva notkun Vipidia; ef bráð brisbólga er staðfest, á ekki að hefja aftur meðferð með Vipidia. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru með sögu um brisbólgu.

Áhrif á lifur

Borist hafa tilkynningar eftir markaðssetningu um truflun á lifrarstarfsemi, þar á meðal lifrabilun. Orsakasamband hefur ekki verið staðfest. Kanna þarf vandlega hvort sjúklingur hafi óeðlilega lifrarstarfsemi. Tafarlaust skal afla lifrarprófa hjá sjúklingum með einkenni sem bent gætu til lifrarskemmda. Ef fram kemur óeðlileg starfsemi og ef orsökina er ekki þekkt skal íhuga að hætta meðferð með alóglíptíni.

Bólublöðrusóttarlíki (bullous pemphigoid)

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um bólublöðrusóttarlíki hjá sjúklingum sem taka DPP-4 hemla, þar á meðal alóglíptín. Ef grunur leikur á bólublöðrusóttarlíki skal hætta notkun alóglíptíns.

Vipidia inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á alóglíptín

Alóglíptín útskilst aðallega óbreytt í þvagi og umbrot fyrir tilstilli cýtókróm (CYP) P450 ensímkerfisins er hverfandi (sjá kafla 5.2). Því er ekki búist við milliverkunum við CYP hemla og ekki hefur verið sýnt fram á þær.

Jafnframt sýna niðurstöður úr klínískum milliverkanarannsóknum fram á að ekki er um að ræða nein áhrif með klínískt vægi af völdum gemfibrósíls (CYP2C8/9 hemill), flúkonasóls (CYP2C9 hemill), ketókonasóls (CYP3A4 hemill), cíklósporíns (p-glýkópróteinhemill), vóglíbós (alfa-glúkósidasahemill), dígoxíns, metformíns, símetidíns, píóglítasóns eða atorvastatíns á lyfjahvörf alóglíptíns.

Áhrif alóglíptíns á önnur lyf

In vitro rannsóknir gefa til kynna að alóglíptín hamli hvorki CYP 450 samformum né örvi þau við þéttni sem næst við ráðlagðan 25 mg skammt af alóglíptíni (sjá kafla 5.2). Því er ekki búist við milliverkunum við hvarfefni CYP 450 samforma og ekki hefur verið sýnt fram á þær. Í *in vitro* rannsóknum kom fram að alóglíptín var hvorki hvarfefni né hemill helstu flutningsefna sem tengjast dreifingu virka efnisins í nýrum: flutningsefni lífrænna anjóna-1, flutningsefni lífrænna anjóna-3 eða flutningsefni lífrænna katjóna-2 (OCT2). Klínískar upplýsingar gefa auk þess hvorki til kynna milliverkun við p-glýkópróteinhemla né hvarfefni.

Í klínískum rannsóknum hafði alóglíptín engin klínísk marktæk áhrif á lyfjahvörf koffíns, (R)-warfaríns, píóglítasóns, glýbúrídís, tolbutamídís, (S)-warfaríns, dextrómetorfans, atorvastatíns, mídasólams, getnaðarvarnartafna (noretindróns og etínýl estradíóls), dígoxíns, fexófenadíns,

metformíns eða címetídíns, sem gefur *in vivo* vísbandingar um litla tilhneigingu til að valda milliverkun við hvarfefni CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glúkóprótein og OCT2.

Hjá heilbrigðum einstaklingum hafði alóglíptín hvorki áhrif á prótrombintíma (PT) né INR (International Normalised Ratio) þegar það var gefið samhliða warfaríni.

Samsetning með öðrum sykursýkilyfjum

Í niðurstöðum rannsókna með metformíni, píóglítasóni (tíasólídíndíónlyf), vóglíbósi (alfa-glúkósídasahemill) og glýbúríði (súlfónýlúrealyf) komu ekki fram neinar klínískt marktækar lyfjahvarfamilliverkanir.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun alóglíptíns á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun alóglíptíns á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort alóglíptín skilst út í brjóstamjólk. Í dýrarannsóknnum hefur verið sýnt fram á að alóglíptín skilst út í mjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með alóglíptíni.

Frjósemi

Áhrif alóglíptíns á frjósemi manna hafa ekki verið rannsökuð. Ekki varð vart við neinar aukaverkanir á frjósemi í dýrarannsóknnum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vipidia hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Samt sem áður skal vara sjúklinga við hættu á blóðsykurslækkun, einkum þegar það er gefið með súlfónýlúrealyfi, insúlíni eða þegar það er notað í samsettri meðferð með tíasólídíndíónlyfi ásamt metformíni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Fengnar upplýsingar byggja á samtals 9.405 sjúklingum með sykursýki af gerð 2, að meðtöldum 3.750 sjúklingum sem fengu 25 mg af alóglíptíni og 2.476 sjúklingum sem fengu 12,5 mg af alóglíptíni, sem tóku þátt í einni fasa 2 eða 12 fasa 3 klínískum rannsóknum sem voru tvíblindar, með lyfleysu eða virkum samanburðarhópi. Að auki var gerð rannsókn á hjarta og æðasjúkdómum hjá 5.380 sjúklingum með sykursýki af gerð 2 og nýlegt brátt kransæðaheilkenni þar sem 2.701 fékk alóglíptín og 2.679 fengu lyfleysu samkvæmt slembivali. Í þessum rannsóknum voru metin áhrif alóglíptíns á stjórn blóðsykurs og öryggi þess í einlyfja meðferð, í upphafi samsettrar meðferðar með metformíni eða tíasólídíndíónlyfi og sem viðbótarmeðferð við metformín eða súlfónýlúrealyf eða tíasólídíndíónlyf (með eða án metformíns eða súlfónýlúrealyfs) eða insúlín (með eða án metformíns).

Í samantektargreiningu á gögnum úr 13 rannsóknum var heildartíðni aukaverkana, alvarlegar aukaverkanir og aukaverkanir sem leiddu til meðferðarrofs sambærileg hjá sjúklingum sem fengu 25 mg af alóglíptíni, 12,5 mg af alóglíptíni, virkt samanburðarlyf eða þeim sem voru á lyfleysu.

Algengasta aukaverkunin hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 25 mg af alóglíptíni var höfuðverkur.

Öryggi alóglíptíns var svipað hjá öldruðum (≥ 65 ára) og þeim sem yngri voru (< 65 ára).

Listi í dálkum yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp eftir líffæraflokkum og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Í samanlögðum 3. stigs klínískum samanburðarlykilrannsóknum á alóglíptíni sem einlyfja meðferð og sem samsettri viðbótarmeðferð og 5.659 sjúklingar tóku þátt í voru aukaverkanir sem vart varð við sem hér segir (1. tafla).

Tafla 1: Aukaverkanir

Líffæraflokkur Aukaverkun	Tíðni aukaverkana
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra sýking í efri hluta öndunarvegar nefkoksbólga	algengar algengar
Önæmiskerfi ofnæmi	ekki þekkt
Efnaskipti og næring Blóðsykurslækkun	algengar
Taugakerfi höfuðverkur	algengar
Meltingarfæri kviðverkur vélindabakflæði niðurgangur bráð brisbólga	algengar algengar algengar ekki þekkt
Lifur og gall truflun á lifrarstarfsemi auk lifrabilunar	ekki þekkt
Húð og undirhúð kláði útbrot skinnflagningskvillar að meðtöldu Stevens-Johnson heilkenni regnbogaroðasótt ofsabjúgur ofsakláði bólublöðrusóttarlíki	algengar algengar ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt ekki þekkt
Nýru og þvaggfæri millivefsbólga nýra	ekki þekkt

Börn

Í klínískri rannsókn með alóglíptíni hjá börnum með sykursýki af gerð 2 á aldrinum 10 til 17 ára voru aukaverkanir svipaðar og þær sem sáust hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Stærstu skammtar alóglíptíns sem gefnir voru í klínískum rannsóknum voru stakir 800 mg skammtar sem gefnir voru heilbrigðum einstaklingum (jafngildir 32-földum ráðlögðum skammti af 25 mg alóglíptíni) og 400 mg skammtar einu sinni á dag í 14 daga gefnir sjúklingum með sykursýki af gerð 2 (jafngildir 16-földum ráðlögðum skammti af 25 mg af alóglíptíni).

Meðhöndlun

Komi til ofskömmtunar á að gera viðeigandi stuðningsráðstafanir sem taki mið af klínísku ástandi sjúklings.

Ekki er hægt að fjarlægja nema smávægilegan hluta alóglíptíns með blóðskilun (um 7% efnisins voru fjarlægð í 3 klukkustunda blóðskilunarferli). Því er lítill klínískur ávinningur af blóðskilun við ofskömmtun. Ekki er vitað hvort hægt er að fjarlægja alóglíptín með kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkilyf (antidiabetica); dípeptidylpeptidasa-4- (DPP-4) hemlar.

ATC-flokkur: A10BH04.

Verkunarháttur og lyfhrif

Alóglíptín er kröftugur og mjög sértækur DPP-4 hemill, er >10.000 -falt sértækari fyrir DPP-4 en önnur skyld ensím, að meðtöldum DPP-8 og DPP-9. DPP-4 er helsta ensímið sem á þátt í hröðu niðurbroti inkretín-hormóna, glúkagónlíks peptíðs-1 (GLP-1) og GIP (glúkósaháð insúlíntengt fjölpeptíð) sem losuð eru frá þörmum og magnið eykst þegar matast er. GLP-1 og GIP eykur lífefnamyndun insúlíns og seytingu betafrumna í brisi, og GLP-1 hamlar einnig seytingu glúkagóns og myndun glúkósu frá lifur. Alóglíptín bætir þannig stjórn á blóðsykri með glúkósaháðum verkunarmáta sem örvar losun insúlíns og dregur úr magni glúkagóns þegar glúkósi er mikill.

Verkun

Alóglíptín hefur verið rannsakað sem einslyfsmeðferð, sem upphafsmeðferð í samsetningu með metformíni eða tíasólídíndíónlyfi og sem viðbótarmeðferð við metformín eða súlfónýlúrealyf eða tíasólídíndíónlyf (með eða án metformíns eða súlfónýlúrealyfs) eða insúlín (með eða án metformíns).

Þegar 25 mg af alóglíptíni voru gefin sjúklingum með sykursýki af gerð 2, olli það hámarkshömlun á DPP-4 innan 1 til 2 klukkustunda og fór yfir 93 %, bæði eftir stakan 25 mg skammt og eftir 14 daga með skömmtum einu sinni á dag. Hömlun á DPP-4 hélst yfir 81 % eftir 24 klst. að lokinni 14 daga skömmtum. Þegar tekin var meðalglúkósapéttni 4 klst. eftir morgunmat, hádegismat og kvöldmat, olli 14 daga meðferð með 25 mg af alóglíptíni meðal lyfleysuleiðréttri lækkun frá upphafsgildi sem nam -35,2 mg/dl.

Bæði 25 mg alóglíptín eitt sér og með 30 mg af píóglítasóni sýndu marktæka lækkun á glúkósa og glúkagóni eftir máltíð meðan virk GLP-1 gildi eftir máltíð höfðu aukist marktækt í 16. viku

samanborið við lyfleysu ($p < 0,05$). Að auki ollu 25 mg af alóglíptíni einu sér og með 30 mg af píóglítasóni tölfraðilega marktækum ($p < 0,001$) lækkunum á þríglýseríðum í heild í 16. viku, mælt sem stigvaxandi breytingu á $AUC_{(0-8)}$ eftir máltíð frá upphafsgildi samanborið við lyfleysu.

Samtals 14.779 sjúklingar með sykursýki af gerð 2, að meðtöldum 6.448 sjúklingum sem fengu 25 mg af alóglíptíni og 2.476 sjúklingum sem fengu 12,5 mg af alóglíptíni, tóku þátt í einni fasa 2 eða 13 fasa 3 (þ.m.t. rannsókn á hjarta- og æðasjúkdómum) tvíblindum, klínískum rannsóknnum með lyfleysu eða virkum samanburðarhópi sem voru gerðar til að meta áhrif alóglíptíns á stjórn sykurdreypa og öryggi þess. Í þessum rannsóknnum voru 2.257 sjúklingar á alóglíptíni ≥ 65 ára og 386 sjúklingar á alóglíptíni ≥ 75 ára. Í þessum rannsóknnum voru 5.744 sjúklingar með væga skerðingu á nýrnastarfsemi, 1.290 sjúklingar með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi og 82 sjúklingar með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi / nýrnasjúkdóm á lokastigi sem fengu meðferð með alóglíptíni.

Í heild bætti meðferð með ráðlögðum 25 mg dagskammti af alóglíptíni stjórn blóðsykurs sem einlyfja meðferð og sem upphafsmeðferð eða viðbótarmeðferð í samsetningum. Þetta sýndi sig í klínískt og tölfraðilega marktækum lækkunum á glýkósýleruðum blóðrauða (HbA1c) og fastandi blóðsykri miðað við samanburðarhóp frá upphafi allt til enda rannsóknar. Lækkunar á HbA1c voru svipaðar hjá mismunandi undirhópum svo sem miðað við skerta nýrnastarfsemi, aldur, kyn og líkamsþyngdarstuðul, þar sem munur á kynþáttum (t.d. á hvítum og ekki-hvítum) var lítill. Einnig varð vart við lækkunar á HbA1c miðað við samanburðarhóp sem skiptu klínísku máli með 25 mg af alóglíptíni, hver svo sem aðalbakgrunnsmeðferð var í upphafi. Hærri HbA1c gildi í upphafi tengdust meiri lækkun á HbA1c. Áhrif alóglíptíns á líkamsþyngd og lípíð voru yfirleitt lítil sem engin.

Alóglíptín sem einlyfja meðferð

Meðferð með 25 mg af alóglíptíni einu sinni á dag olli tölfraðilega marktækum bata miðað við upphafsgildi á HbA1c og fastandi blóðsykur samanborið við lyfleysuhóp í 26. viku (2. tafla).

Alóglíptín sem viðbótarmeðferð við metformín

Þegar 25 mg af alóglíptíni einu sinni á dag var bætt við metformínhydróklóríðmeðferð (meðalskammtur = 1.847 mg), olli það tölfraðilega marktækum bata miðað við upphafsgildi á HbA1c og fastandi blóðsykri í 26. viku samanborið við það þegar lyfleysu var bætt við (2. tafla). Marktækt fleiri sjúklingar sem fengu 25 mg af alóglíptíni (44,4 %) höfðu náð markgildum HbA1c sem voru $\leq 7,0\%$ samanborið við þá sem fengu lyfleysu (18,3 %) í 26. viku ($p < 0,001$).

Þegar 25 mg af alóglíptíni einu sinni á dag var bætt við meðferð með metformínhydróklóríði (meðalskammtur = 1.835 mg), varð bati miðað við upphafsgildi á HbA1c í 52. viku og 104. viku. Í 52. viku var HbA1c lækkun með 25 mg af alóglíptíni ásamt metformíni (-0,76 %, tafla 3), sem var sambærileg við það sem kom fram með glípísíði (meðalskammtur = 5,2 mg) ásamt metformínhydróklóríði (meðalskammtur = 1.824 mg, -0,73 %). Í 104. viku var HbA1c lækkun með 25 mg af alóglíptíni ásamt metformíni (-0,72 %, tafla 3) meiri en eftir gjöf glípísíðs og metformíns (-0,59 %). Meðalbreyting frá upphafsgildi á fastandi blóðsykri í 52. viku með 25 mg af alóglíptíni og metformíni var marktækt meiri en eftir gjöf glípísíðs og metformíns ($p < 0,001$). Í 104. viku var meðalbreyting frá upphafsgildi á fastandi blóðsykri með 25 mg af alóglíptíni og metformíni -3,2 mg/dl samanborið við 5,4 mg/dl hjá þeim sem fengu glípísíð og metformín. Fleiri sjúklingar sem fengu 25 mg af alóglíptíni og metformíni (48,5 %) höfðu náð markgildum HbA1c $\leq 7,0\%$ samanborið við þá sem fengu glípísíð og metformín (42,8 %) ($p = 0,004$).

Alóglíptín sem viðbótarmeðferð við sulfónýlurealyf

Þegar 25 mg af alóglíptíni einu sinni á dag var bætt við glýbúríðmeðferð (meðalskammtur = 12,2 mg), olli það tölfraðilega marktækum bata miðað við upphafsgildi á HbA1c í 26. viku samanborið við það þegar lyfleysu var bætt við (2. tafla). Meðalbreyting frá upphafsgildum á fastandi blóðsykri í 26. viku með 25 mg af alóglíptíni var lækkun 8,4 mg/dl samanborið við hækkun 2,2 mg/dl með lyfleysu. Marktækt fleiri sjúklingar sem fengu 25 mg af alóglíptíni (34,8 %) höfðu náð markgildum HbA1c $\leq 7,0\%$ en þeir sem fengu lyfleysu (18,2 %) í 26. viku ($p = 0,002$).

Alóglíptín sem viðbótarmeðferð við tíasólídíndíónlyf

Þegar 25 mg af alóglíptíni einu sinni á dag var bætt við píóglítasónmeðferð (meðalskammtur = 35,0 mg, með eða án metformíns eða súlfónýlúrealyfs) olli það tölfræðilega marktækum bata miðað við upphafsgildi á HbA1c og fastandi blóðsykri í 26. viku samanborið við það þegar lyfleysu var bætt við (2. tafla). Einnig varð vart við lækkanir á HbA1c miðað við lyfleysu sem skiptu klínísku máli með 25 mg af alóglíptíni, hvort sem sjúklingar fengu samhliða metformín- eða súlfónýlúreameðferð eða ekki. Marktækt fleiri sjúklingar sem fengu 25 mg af alóglíptíni (49,2 %) höfðu náð markgildum HbA1c \leq 7,0% en þeir sem fengu lyfleysu (34,0 %) í 26. viku ($p=0,004$).

Alóglíptín sem viðbótarmeðferð við tíasólídíndíónlyf með metformíni

Þegar 25 mg af alóglíptíni einu sinni á dag var bætt við 30 mg píóglítasón og metformínhýdróklóríðmeðferð (meðalskammtur = 1.867,9 mg), olli það bata miðað við upphafsgildi á HbA1c í 52. viku sem var bæði a.m.k. jafnmikill og tölfræðilega betri en sá sem fékkst með 45 mg píóglítasóni og metformínhýdróklóríðmeðferð (meðalskammtur = 1.847,6 mg, 3. tafla). Sú marktæka lækun á HbA1c sem vart varð með 25 mg af alóglíptíni auk 30 mg af píóglítasóni og metformíns var stöðug allan 52 vikna meðferðartímann samanborið við 45 mg af píóglítasóni og metformíni ($p<0,001$ allan tímann). Að auki var meðalbreyting frá upphafsgildi á fastandi blóðsykri í 52. viku með 25 mg af alóglíptíni auk 30 mg af píóglítasóni og metformíns marktækt meiri en sú sem varð með 45 mg af píóglítasóni og metformíni ($p<0,001$). Marktækt fleiri sjúklingar sem fengu 25 mg af alóglíptíni auk 30 mg af píóglítasóni og metformíns (33,2 %) höfðu náð markgildum HbA1c \leq 7,0% en þeir sem fengu 45 mg af píóglítasóni og metformín (21,3 %) í 52. viku ($p<0,001$).

Alóglíptín sem viðbótarmeðferð við insúlín (með metformíni eða án þess)

Þegar 25 mg af alóglíptíni einu sinni á dag var bætt við insúlínmeðferð (meðalskammtur = 56,5 a.e., með metformíni eða án þess) olli það tölfræðilega marktækum bata miðað við upphafsgildi á HbA1c og og fastandi blóðsykri í 26. viku samanborið við það þegar lyfleysu var bætt við (2. tafla). Einnig varð vart við lækkanir á HbA1c miðað við lyfleysu sem skiptu klínísku máli með 25 mg af alóglíptíni, hvort sem sjúklingar fengu samhliða metformínmeðferð eða ekki. Fleiri sjúklingar sem fengu 25 mg af alóglíptíni (7,8 %) höfðu náð markgildum HbA1c \leq 7,0 % en þeir sem fengu lyfleysu (0,8 %) í 26. viku.

Tafla 2: Breyting á HbA1c (%) frá upphafsgildum með alóglíptíni 25 mg í 26. viku í rannsókn með lyfleysu samanburðarhópi (FAS, LOCF)			
Rannsókn	Meðal upphafsgildi HbA1c (%)(SD)	Meðal-breyting frá upphafsgildum á HbA1c (%)[†] (SE)	Lyfleysu-leiðrétt meðal-breyting frá upphafsgildum á HbA1c (%)[†] (2-hliða 95% CI)
<i>Rannsókn á einlyfja meðferð með lyfleysusamanburði</i>			
Alóglíptín 25 mg einu sinni á dag (n = 128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80, -0,35)
<i>Rannsóknir á viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með lyfleysusamanburði</i>			
Alóglíptín 25 mg einu sinni á dag ásamt metformíni (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
Alóglíptín 25 mg einu sinni á dag ásamt súlfónýlúrealyfi (n = 197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Alóglíptín 25 mg einu sinni á dag ásamt tíasólídíndíónlyfi ± metformíni eða súlfónýlúrealyfi (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
Alóglíptín 25 mg einu sinni á dag ásamt insúlíni ± metformín (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = heildargreiningarmengi (full analysis set) LOCF = síðasta athugun yfirfærð (last observation carried forward) [†] Meðalbreyting minnstu fervika leiðrétt fyrir meðferð gegn blóðsykurshækkun og upphafsgildum * p<0.001 samanborið við lyfleysu- eða lyfleysu+blandaða meðferð			

Tafla 3: Breyting á HbA1c (%) frá upphafsgildum með alóglíptíni 25 mg í rannsókn með virkum samanburðarhópi (PPS, LOCF)			
Rannsókn	Meðal upphafsgildi HbA1c (%) (SD)	Meðalbreyting frá upphafsgildum á HbA1c (%)[†] (SE)	Meðferðarleidd rétt meðalbreyting minnstu fervika frá upphafsgildum á HbA1c (%)[†] (1-hliða CI)
<i>Rannsóknir á viðbótarmeðferð í samsettri meðferð</i>			
Alóglíptín 25 mg einu sinni á dag ásamt metformíni á móti súlfónýlúrealyfi + metformíni			
Breyting í 52. viku (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-óendanleiki, 0,059)
Breyting í 104. viku (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-óendanleiki, -0,006)
Alóglíptín 25 mg einu sinni á dag ásamt tíósólídíndíónlyfi + metformíni á móti títruðu tíósólídíndíónlyfi + metformíni.			
Breyting í 26. viku (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-óendanleiki, -0,35)
Breyting í 52. viku (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-óendanleiki, -0,28)
PPS = mengi skv. aðferðarlýsingu (per protocol set) LOCF = síðasta athugun yfirfærð *Sýnt fram á a.m.k. jafngóða eða betri meðalsvörun tölfræðilega [†] Meðalbreyting minnstu fervika leiðrétt fyrir meðferð gegn blóðsykurshækkun og upphafsgildum			

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Öryggi og verkun ráðlagðra skammta alóglíptíns voru rannsökuð sérstaklega í undirhópi sjúklinga með sykursýki af gerð 2 og alvarlega skerta nýrnastarfsemi/nýrnasjúkdóm á lokastigi í rannsókn með lyfleysusamanburði (59 sjúklingar á alóglíptíni og 56 sjúklingar á lyfleysu í 6 mánuði) og var svipað og við á um sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi.

Aldraðir (≥65 ára)

Verkun alóglíptíns hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2 og sem voru ≥ 65 ára í samantektargreiningu úr fimm 26 vikna rannsóknum með samanburði við lyfleysu var í samræmi við það sem við á um sjúklinga < 65 ára aldri.

Auk þess olli meðferð með 25 mg af alóglíptíni einu sinni á dag bata miðað við upphafsgildi á HbA1c í 52. viku sem var svipaður og sá sem varð af glípísíði (meðalskammtur = 5,4 mg). Það skiptir máli að þrátt fyrir að alóglíptín og glípísíð hafi valdið svipuðum breytingum á HbA1c og fastandi blóðsykri miðað við upphafsgildi, voru tilvik blóðsykurslækkunar greinilega fátíðari hjá sjúklingum sem fengu 25 mg af alóglíptíni (5,4 %) en þeim sem fengu glípísíð (26,0 %).

Öryggi

Öryggi fyrir hjarta og æðakerfi

Í samantektargreiningu á upplýsingum úr 13 rannsóknum var heildartíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps sem ekki var banvænt og heilaslags sem ekki var banvænt sambærileg hjá sjúklingum sem fengu 25 mg alóglíptín, virkt samanburðarlyf eða lyfleysu.

Að auki var framsýn slembiröðuð rannsókn á öryggi fyrir hjarta og æðakerfi gerð á 5.380 sjúklingum með mikla undirliggjandi áhættu á hjarta- og æðasjúkdómum, til þess að kanna áhrif alóglíptíns samanborið við lyfleysu (þegar því er bætt við hefðbundna meðferð) á alvarlegar aukaverkanir á hjarta og æðar sem fól í sér tímann fram að því að einhver af aukaverkununum í samsetta endapunktinum sem samanstóð af dauðsfalli af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep sem ekki var banvænt og heilaslagi sem ekki var banvænt hjá sjúklingum með nýlegt (15 til 90 dagar) brátt kransæðaheilkenni kom fyrst fram. Meðalaldur við upphaf rannsóknar var 61 ár, meðaltímalengd sykursýki var 9,2 ár og meðaltal HbA1c var 8,0 %.

Í rannsókninni var sýnt fram á að alóglíptín jók ekki hættu á alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðar samanborið við lyfleysu [áhættuhlutfall: 0,96; einhliða 99 % öryggisbil: 0-1,16]. Hjá hópnum sem fékk alóglíptín komu alvarlegar aukaverkanir á hjarta og æðar fram hjá 11,3 % sjúklinga samanborið við 11,8 % sjúklinga í lyfleysuhópnum.

Tafla 4. Alvarlegar aukaverkanir á hjarta og æðar í rannsókn á hjarta og æðakerfi		
	Fjöldi sjúklinga (%)	
	Alóglíptín 25 mg	Lyfleysa
	N=2.701	N=2.679
Samsettur aðalendapunktur [Fyrsta dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, fyrsta tilvik hjartadreps sem ekki var banvænt og heilaslags sem ekki var banvænt]	305 (11,3)	316 (11,8)
Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóma *	89 (3,3)	111 (4,1)
Hjartadrep sem ekki er banvænt	187 (6,9)	173 (6,5)
Heilaslag sem ekki er banvænt	29 (1,1)	32 (1,2)
*Samtals dóu 153 (5,7%) í alóglíptín hópnum og 173 (6,5%) í lyfleysuhópnum (dauðsfall af öllum ástæðum).		

Alls fengu 703 sjúklingar alvarlega aukaverkun á hjarta og æðar skv. seinni samsetta endapunktinum (fyrsta dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, fyrsta tilvik hjartadreps sem ekki var banvænt, heilaslags sem ekki var banvænt og bráðrar hjáveituaðgerðar vegna hvikular hjartaangar). Hjá alóglíptín hópnum komu alvarleg áhrif á hjarta og æðar fram hjá 12,7 % (344 sjúklingar) skv. seinni samsetta endapunktinum samanborið við 13,4 % (359 sjúklingar) í lyfleysuhópnum [áhættuhlutfall: 0,95; einhliða 99 % öryggisbil: 0-1,14].

Blóðsykurslækkun

Í samantektargreiningu á upplýsingum úr 12 rannsóknum var heildartíðni hvers kyns blóðsykurslækkunar lægri hjá sjúklingum sem fengu 25 mg af alóglíptíni en hjá þeim sem fengu 12,5 mg af alóglíptíni, virkum samanburðarhópi eða lyfleysuhópi (3,6 %, 4,6 %, 12,9 % og 6,2 %, í þessari röð). Meirihluti þessara tilvika voru væg eða miðlungi mikil að styrkleika. Heildartíðni tilvika um alvarlega blóðsykurslækkun var sambærileg hjá sjúklingum sem fengu 25 mg af alóglíptíni eða 12,5 mg af alóglíptíni og lægri en tíðnin var hjá sjúklingum sem fengu virkt samanburðarlyf eða lyfleysu (0,1 %, 0,1 %, 0,4% og 0,4 %, í þessari röð). Í framsýnu slembiröðuðu samanburðar-rannsókninni á hjarta og æðakerfi tilkynnti rannsakandinn að tíðni blóðsykurslækkunar væru svipuð hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (6,5 %) og sjúklingum sem fengu alóglíptín (6,7 %) til viðbótar við hefðbundna meðferð.

Í klínískri rannsókn á alóglíptíni sem einlyfja meðferð var tíðni blóðsykurslækkunar svipuð og við notkun lyfleysu og lægri en lyfleysu í annarri rannsókn þegar það var gefið sem viðbótarmeðferð við súlfónýlurealyf.

Hærrí tíðni blóðsykurslækkunar kom í ljós í þriggja lyfja meðferð með tíasólídíndíónlyfi og metformíni og í samsetningu við insúlín eins og í ljós hefur komið varðandi aðra DPP-4 hemla.

Aldraðir (≥ 65 ára) með sykursýki af gerð 2 eru taldir næmari fyrir blóðsykurslækkun en sjúklingar < 65 ára aldri. Í samantektargreiningu á upplýsingum úr 12 rannsóknum var heildartíðni hvers kyns blóðsykurslækkunar svipuð hjá sjúklingum ≥ 65 ára sem fengu 25 mg af alóglíptíni (3,8 %) og sjúklingum < 65 ára (3,6 %).

Börn

Tvíblind, slembiröðuð, fjölþjóðleg (6 lönd, 37 staðir) samanburðarrannsókn með lyfleysu var gerð hjá börnum (10 til 17 ára) með sykursýki af gerð 2 með ófullnægjandi blóðsykurstjórnun þrátt fyrir meðferð með breyttu mataræði og/eða hreyfingu, með eða án grunnmeðferðar með metformíni og/eða insúlíni. Samtals var 151 sjúklingi (þ. á m. 27 án grunnmeðferðar, 124 á metformín- og/eða insúlínmeðferð) slembiraðað 1:1 og fengu meðferð með annaðhvort alóglíptíni 25 mg ($n = 75$) eða lyfleysu ($n = 76$) einu sinni á dag. Ekki sást tölfræðilega marktækur munur milli meðferðar með 25 mg af alóglíptíni miðað við lyfleysu fyrir aðalendapunkt verkunar sem var breyting miðað við upphafsgildi á HbA1c í 26. viku hjá einstaklingum í heildargreiningarmengi (FAS, Full Analysis Set) eða mengi skv. aðferðarlýsingu (PPS, Per Protocol Set), næmisgreiningu á heildargreiningarmenginu eða einhverjum undirhópum, þ. á m. sjúklingunum sem ekki fengu grunnmeðferð við sykursýki og sjúklingunum sem fengu grunnmeðferð með metformíni og/eða insúlíni. Svipaðar niðurstöður sáust fyrir aukaendapunkta sem voru breytingar miðað við upphafsgildi á HbA1c í 12., 18., 39. og 52. viku hjá einstaklingum í heildargreiningarmengi og mengi skv. aðferðarlýsingu. Niðurstöður rannsóknarinnar eru kynntar í töflu 5.

Tafla 5. Breyting miðað við upphafsgildi á HbA1c í 26. viku hjá börnum (10-17 ára) með sykursýki af gerð 2 sem fengu alóglíptín 25 mg eða lyfleysu einu sinni á dag		
Meðferðar- hópur	HbA1c (%)*	Munur á HbA1c (%) með alóglíptíni miðað við lyfleysu*
alóglíptín 25 mg	0,091 ± 0,288 (n = 54)	0,102 [-0,627; 0,831]
Lyfleysa	-0,011 ± 0,281 (n = 56)	
*Meðalbreyting minnstu fervika ± S.E. [] sýnir tvíhliða 95% öryggisbil S.E. = staðalskekkja		

5.2 Lyfjahvörf

Sýnt hefur verið fram á að lyfjahvörf alóglíptíns eru svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með sykursýki af gerð 2.

Frásog

Nýting alóglíptíns er um 100%.

Gjöf með fituríkri máltíð olli engri breytingu á heildar -og hámarksútsætningu fyrir alóglíptíni. Því má gefa Vipidia með mat eða án hans.

Eftir að heilbrigðum einstaklingum höfðu verið gefnir stakir skammtar til inntöku sem námu allt að 800 mg var frásög alóglíptíns hratt með hámarksþéttni í blóðvökva 1 til 2 klst. (miðgildi T_{max}) eftir skömmtun.

Ekki varð vart við neina uppsöfnun með klínísku vægi eftir marga skammta, hvorki hjá heilbrigðum einstaklingum né sjúklingum með sykursýki af gerð 2.

Heildar- og hámarksútsætning fyrir alóglíptíni jókst hlutfallslega eftir staka skammta sem námu frá 6,25 mg til 100 mg af alóglíptíni (meðferðarskammtabil). Frávíksstuðull milli einstaklinga á AUC fyrir alóglíptín var lágur (17 %).

Dreifing

Eftir stakan skammt í bláæð með 12,5 mg af alóglíptíni handa heilbrigðum einstaklingum var dreifingarrúmmál á lokastigi 417 l sem gefur til kynna að virka efnið dreifist vel í vefi.

Alóglíptín er að 20-30 % bundið blóðvökvapróteinum.

Umbrot

Efnaskipti alóglíptíns eru ekki umfangsmikil; 60-70% af skammtinum skiljast út sem óbreytt virkt efni með þvagi.

Tvö minni háttar umbrotsefni fundust eftir að gefinn var til inntöku skammtur af [^{14}C] alóglíptíni, N-demetýlerað alóglíptín, M-I (<1 % af móðurefninu), og N-asetýlerað alóglíptín, M-II (<6 % af móðurefninu). M-I er virkt umbrotsefni og mjög sértækur hemill á DPP-4 svipað og alóglíptín; M-II sýnir ekki neina hömlunarkvæmi gagnvart DPP-4 eða öðrum DPP-tengdum ensímum. *In vitro* upplýsingar gefa til kynna að CYP2D6 og CYP3A4 leggi sitt af mörkum til takmarkaðra umbrota alóglíptíns.

In vitro rannsóknir gefa til kynna að alóglíptín örvi ekki CYP1A2, CYP2B6 og CYP2C9 og hamli ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 né CYP3A4 í þeirri þéttni sem fæst með ráðlögðum 25 mg skammti af alóglíptíni. Rannsóknir *in vitro* hafa leitt í ljós að alóglíptín örvar CYP3A4 lítillega en alóglíptín hefur ekki reynst örva CYP3A4 í rannsóknum *in vivo*.

Í *in vitro* rannsóknum reyndist alóglíptín ekki sem hemill á eftirtalin nýrnaflutningsefni: OAT1, OAT3 og OCT2.

Alóglíptín fyrirfinnst einkum sem (R)-handhverfa (> 99 %) og gengur í gegnum litla sem enga handhverfa umbreytingu *in vivo* í (S)-handhverfuna. (S)-handhverfan er ekki greinanleg í meðferðarskömmtum.

Brotthvarf

Brotthvarf alóglíptíns átti sér stað með lokahelmingunartíma ($T_{1/2}$) sem nam að meðaltali um 21 klukkustund.

Eftir gjöf til inntöku á [^{14}C] alóglíptínskammti voru 76 % af heildargeislavirkni útskilin í þvag og 13 % fundust aftur í saur.

Meðalnýrnaúthreinsun alóglíptíns (170 ml/mín.) var meiri en áætlaður meðalgaukulsíunarhraði (um 120 ml/mín.), sem bendir til nokkurs virks nýrnaútskilnaðar.

Tímatenging

Heildarútsetning ($AUC_{(0-inf)}$) fyrir alóglíptíni eftir gjöf á stökum skammti var svipuð og útsetning meðan á einu skammtabili stóð ($AUC_{(0-24)}$) eftir 6 daga á skammti einu sinni á dag. Þetta bendir til þess að lyfjahlvörf alóglíptíns eftir marga skammta séu ekki tímaháð.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Stakur 50 mg skammtur af alóglíptíni var gefinn 4 hópum sjúklinga með mismikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCl með Cockcroft-Gault formúlunni): væga (CrCl = >50 til ≤80 ml/mín.), miðlungi mikla (CrCl = ≥ 30 til ≤ 50 ml/mín.), alvarlega (CrCl = <30 ml/mín.) og nýrnasjúkdóm á lokastigi í blóðskilun.

Vart varð við um 1,7-falda aukningu á AUC fyrir alóglíptín hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi. Þar sem dreifing AUC-gilda fyrir alóglíptín hjá þessum sjúklingum var á sama bili og hjá samanburðareinstaklingum, er þó ekki þörf á neinni skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með miðlungi mikla eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi í blóðskilun varð vart við aukningu á almennri útsetningu fyrir alóglíptíni sem var um tvö- og fjórföld fyrir hvorn hóp um sig. (Sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi fóru í nýrnaskilun strax eftir alóglíptínskömmtun. Á grundvelli meðalþéttni skiljuvökva voru um 7 % virka efnisins fjarlægð í þriggja klukkustunda skilunarferli). Til þess að viðhalda almennri útsetningu fyrir alóglíptíni sem sé svipuð og sú sem vart varð við hjá sjúklingum með venjulega nýrnastarfsemi á því að nota minni skammta af alóglíptíni hjá sjúklingum með miðlungi mikla eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurfa skilun (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Heildarútsetning fyrir alóglíptíni var um 10 % lægri og hámarksútsetning var um 8 % lægri hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi en hjá heilbrigðum einstaklingum í samanburðarhópi. Umfang þessarar lækkunar var ekki álitin skipta klínísku máli. Því er ekki nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh stig 5 til 9). Alóglíptín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh stig > 9, sjá kafla 4.2).

Aldur, kyn, kynþáttur, líkamsþyngd

Aldur (65-81 ára), kyn, kynþáttur (hvítur, svartur, asískur) og líkamsþyngd höfðu engin áhrif sem skiptu klínísku máli á lyfjahlvörf alóglíptíns. Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 4.2).

Börn

Lyfjahlvörf alóglíptíns eftir inntöku alóglíptínbensóats voru metin hjá börnum með sykursýki af gerð 2 á aldrinum 10 til 17 ára. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum var meðalútsetning hjá börnum nokkuð lægri, þ.e. minna en 25% munur á AUC_{τ} og C_{max} , en útsetning hjá fullorðnum eftir marga daglega 25 mg skammta (sjá kafla 4.2). Líkamsþyngd var á bilinu 54,5 til 195 kg hjá börnum og 71,7 til 130 kg hjá fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturefnafræði.

Mörk óframkominna aukaverkana (NOAEL, no-observed-adverse-effect level) í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum í allt að 26 vikur og hundum í allt að 39 vikur, leiddu í ljós útsetningarmörk sem voru hjá hvoru um sig um það bil 147- og 227-föld útsetning manna við ráðlagðan 25 mg skammt af alóglíptíni.

Alóglíptín hafði ekki eituráhrif á erfðæfni í hefðbundinni röð rannsókna á eiturverkunum á erfðæfni *in vitro* og *in vivo*.

Alóglíptín hafði ekki krabbameinsvaldandi áhrif í tveggja ára rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum sem gerðar voru á rottum og músum. Vart varð við lágmarks til vægan frumuofvöxt í þvagblöðru karlrotta við lægsta skammt sem beitt var (27 föld útsetning manna) án þess að setja mætti skýrt NOEL (stig þar sem engra áhrifa verður vart).

Ekki varð vart við neinar aukaverkanir alóglíptíns á frjósemi, æxlunargetu eða þroska snemma á fósturvísastigi hjá rottum við útsetningu sem var mun meiri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan skammt. Þótt ekki kæmu fram áhrif á frjósemi, varð vart við smávægilega, tölfræðilega aukningu á fjölda afbrigðilegra sæðisfrumna hjá karldýrum við útsetningu sem var mun meiri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan skammt.

Alóglíptín fer yfir fylgju í rottum.

Alóglíptín var ekki vansköpunarvaldur hjá rottum eða kaninum við útsetningu þegar mörk óframkominna aukaverkana (NOAEL) voru mun hærri en við útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan skammt. Stærri skammtar af alóglíptíni voru ekki vansköpunarvaldar, en ollu eituráhrifum á móðurdýr og tengdust seinkun og/eða skorti á beinmyndun og lækkaðri líkamspýngd fóstura.

Í rannsóknum á rottum fyrir og eftir got náði útsetning sem var mun meiri en útsetning við ráðlagðan skammt hvorki að spilla þroskun fósturvísis né vexti eða þroska afkvæmis. Stærri skammtar af alóglíptíni drógu úr líkamspýngd afkvæma og höfðu nokkur áhrif á þroska sem álitin voru skipta minna máli en lág líkamspýngdin.

Rannsóknir á mjólkandi rottum gefa til kynna að alóglíptín skiljist út í mjólk.

Ekki varð vart við nein alóglíptíntengd áhrif hjá ungum rottum eftir gjöf endurtekens skammts í 4 og 8 vikur.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Mannítól
Örkristallaður sellulósi
Hýdroxýprópýlsellulósi
Natríumkroskaramellósi
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E171)
Járnoxíð, rautt (E172)
Járnoxíð, gult (E172)
Macrogol 8000

Prentblek

Gljálakk
Járnoxíð, svart (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pólýklórótríflúoretýlen (PCTFE)/pólývínýlklóríð (PVC) þynnuspjöld með álþynnuloki sem þrýsta má í gegnum. Pakkningastærðir: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 eða 100 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danmörku
medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/844/001-030

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. september 2013
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. maí 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Írland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Vipidia 6,25 mg filmuhúðaðar töflur

alógliptín

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 6,25 mg af alógliptíni (sem bensóat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 filmuhúðaðar töflur

14 filmuhúðaðar töflur

28 filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur

56 filmuhúðaðar töflur

60 filmuhúðaðar töflur

84 filmuhúðaðar töflur

90 filmuhúðaðar töflur

98 filmuhúðaðar töflur

100 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Vipidia 6,25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Vipidia 6,25 mg töflur

alóglíptín

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Takeda

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Vipidia 12,5 mg filmuhúðaðar töflur

alóglíptín

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 12,5 mg af alóglíptíni (sem bensóat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 filmuhúðaðar töflur

14 filmuhúðaðar töflur

28 filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur

56 filmuhúðaðar töflur

60 filmuhúðaðar töflur

84 filmuhúðaðar töflur

90 filmuhúðaðar töflur

98 filmuhúðaðar töflur

100 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Vipidia 12,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Vipidia 12,5 mg töflur

alóglíptín

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Takeda

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YFTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Vipidia 25 mg filmhúðaðar töflur

alógliptín

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 25 mg af alógliptíni (sem bensóat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 filmhúðaðar töflur

14 filmhúðaðar töflur

28 filmhúðaðar töflur

30 filmhúðaðar töflur

56 filmhúðaðar töflur

60 filmhúðaðar töflur

84 filmhúðaðar töflur

90 filmhúðaðar töflur

98 filmhúðaðar töflur

100 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Vipidia 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Vipidia 25 mg töflur

alóglíptín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Vipidia 25 mg filmuhúðaðar töflur
Vipidia 12,5 mg filmuhúðaðar töflur
Vipidia 6,25 mg filmuhúðaðar töflur
alóglíptín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Vipidia og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Vipidia
3. Hvernig nota á Vipidia
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Vipidia
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Vipidia og við hverju það er notað

Vipidia inniheldur virka efnið alóglíptín sem tilheyrir lyfjahópi sem kallast DPP-4 hemlar (dípeptidýlpeptíðasa-4 hemlar) sem eru sykursýkilyf til inntöku. Það er notað til að lækka blóðsykursgildi hjá fullorðnum með sykursýki af gerð 2. Sykursýki af gerð tvö er einnig kölluð insúlínóháð sykursýki (non-insulin-dependent diabetes mellitus eða NIDDM).

Vipidia stuðlar að því að hækka insúlínigildi í líkamanum að máltíð lokinni og minnka sykurmagn í líkamanum. Það verður að taka með öðrum sykursýkilyfjum sem lækningin hefur ávísað, svo sem súlfónýlúrealyfjum (t.d. glípísíði, tolbutamíði, glíbenklamíði), metformíni og/eða tíasólídíndíónlyfjum (t.d. píóglítasóni) og metformíni og/eða insúlíni.

Vipidia er notað þegar ekki næst nægileg stjórn á blóðsykri með mataræði, hreyfingu og einu eða fleiri framangreindra sykursýkilyfja til inntöku. Áriðandi er að halda áfram að taka hin sykursýkilyfin og halda áfram að fara að þeim ráðum um mataræði og hreyfingu sem hjúkrunarfræðingur eða læknirinn hefur gefið.

2. Áður en byrjað er að nota Vipidia

Ekki má nota Vipidia

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir alóglíptíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um var að ræða alvarleg ofnæmisviðbrögð við einhverjum áþekktum lyfjum sem tekin voru til að hafa stjórn á blóðsykri. Einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða geta verið útbrot, upphleyptir rauðir dýlar á húð (ofsakláði), þroti í andliti, vörum, tungu og hálsi sem geta valdið öndunarerfiðleikum eða kyngingarörðugleikum. Önnur einkenni geta verið almennur kláði og hitatilfinning, einkum í hársverði, munni, hálsi, lófum og iljum (Stevens-Johnson heilkenni).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Vipidia er notað:

- ef um er að ræða sykursýki af gerð 1 (líkaminn myndar ekki insúlín)

- ef um er að ræða ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (fylgikvilli sykursýki sem kemur fram þegar líkaminn getur ekki sundrað glúkósa vegna skorts á insúlíni). Meðal einkenna eru mikill þorsti, tíð þvaglát, lystrarleysi, ógleði eða uppköst og hratt þyngdartap
- ef verið er að taka sykursýkilyf sem kallast súlfónýlúrealyf (t.d. glípísíð, tolbutamíð, glíbenklamíð) eða insúlín. Verið getur að lækningin vilji minnka skammtinn af súlfónýlúrealyfi eða insúlíni þegar eitthvert þeirra er tekið ásamt Vipidia til þess að komast hjá of lágum blóðsykri (blóðsykurslækkun)
- ef nýrnasjúkdómur er til staðar má samt taka þetta lyf, en verið getur að lækningin minnki skammtinn
- ef um lifrarsjúkdóm er að ræða
- ef um hjartabilun er að ræða
- ef tekið er insúlín eða eitthvert annað sykursýkilyf gæti lækningin ákveðið að minnka skammtinn af hinu sykursýkilyfinu eða insúlíni ef annað hvort þeirra er tekið ásamt Vipidia, í því skyni að koma í veg fyrir blóðsykurslækkun
- ef brissjúkdómur er til staðar eða hefur verið til staðar

Hafðu samband við lækningu ef blöðrur koma fram á húð, því það getur verið merki um ástand sem kallast bólublöðrusóttarlíki. Lækningin gæti sagt þér að hætta að taka alóglíptín.

Börn og unglingar

Vipidia er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára vegna ófullnægjandi verkunar hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Vipidia

Látið lækningu eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækningu eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Engin reynsla er af notkun Vipidia á meðgöngu eða meðan á brjóstgjöf stendur. Vipidia á ekki að nota á meðgöngu eða meðan á brjóstgjöf stendur. Lækningin mun hjálpa þér að ákveða hvort halda eigi áfram brjóstgjöf eða halda áfram að nota Vipidia.

Akstur og notkun véla

Ekki er vitað til þess að Vipidia hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef Vipidia er tekið samhliða öðrum sykursýkilyfjum af flokki lyfja sem nefnast súlfónýlúrealyf, insúlíni eða í samsettri meðferð með tíasólídindíónlyfi ásamt metformíni getur það valdið of lágum blóðsykursgildum (blóðsykurslækkun) sem skert getur hæfileika til að aka og stjórna vélum.

Vipidia inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Vipidia

Notið lyfið alltaf eins og lækningin eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningu eða lyfjafræðingi.

Lækningin ávísar Vipidia með öðru lyfi eða öðrum lyfjum til að stjórna blóðsykursgildum. Lækningin lætur vita ef þörf er á að breyta magni annarra lyfja sem tekin eru.

Ráðlagður skammtur Vipidia er 25 mg einu sinni á dag.

Sjúklingar með nýrnasjúkdóm

Ef um nýrnasjúkdóm er að ræða getur verið að lækningin ávísi minni skammti. Það geta verið 12,5 mg eða 6,25 mg einu sinni á dag, allt eftir því hve alvarlegur nýrnasjúkdómurinn er.

Sjúklingar með lifrarsjúkdóm

Ef skerðing á lifrarstarfsemi er lítil eða miðlungi mikil er ráðlagður skammtur Vipidia 25 mg einu sinni á dag. Þetta lyf er ekki ætlað sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi þar sem upplýsingar skortir um þessa sjúklinga.

Gleypið töfluna/töflurnar í heilu lagi með vatni. Taka má lyfið með mat eða án hans.

Ef tekinn er stærri skammtur af Vipidia en mælt er fyrir um

Ef teknar eru fleiri töflur en mælt er fyrir um eða ef einhver annar eða barn tekur lyfið, skal hafa samband við eða fara á næstu slysadeild tafarlaust. Takið þennan fylgiseðil eða eitthvað af töflum með svo læknirinn viti nákvæmlega hvað tekið hefur verið.

Ef gleymist að taka Vipidia

Ef skammtur gleymist á að taka hann um leið og munað er eftir. Ekki á að tvöfalda skammt (taka tvo skammta samtímis) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Vipidia

Ekki á að hætta að nota Vipidia án þess að ráðfæra sig fyrst við lækninn. Blóðsykursgildi geta hækkað þegar hætt er að nota Vipidia.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

HÆTTIÐ að taka Vipidia og hafið tafarlaust samband við lækninn ef vart verður við einhverjar þessara **alvarlegu aukaverkana:**

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- **Ofnæmisviðbrögð.** Meðal einkenna geta verið: útbrot, ofsakláði, erfiðleikar við að kyngja eða anda, þroti í vörum, andliti, hálsi eða tungu og svimatilfinning.
- **Svæsin ofnæmisviðbrögð:** skemmd í húð eða blettir sem geta þróast yfir í sár umkringd fölleitum eða rauðum hringjum, blöðrumyndun og/eða flögnun húðar hugsanlega með einkennum eins og kláða, hita, almennri vanlíðan, liðverkjum, sjóntruflunum, sviða, verkjum eða kláða í augum og særindum í munni (Stevens-Johnson heilkenni og regnbogaröða).
- **Svæsin og þrálátur verkur** í kviðarholi (magasvæði) sem gæti leitt aftur í bakið, auk flökurleika og uppkasta, þar sem það gæti verið merki um brisbólgu (pancreatitis).

Einnig á að **ræða það við lækninn** ef eftirfarandi aukaverkanir koma fram:

Algengar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10):

- **Einkenni um lágan blóðsykur** (blóðsykurslækkun) geta komið fram þegar Vipidia er tekið ásamt insúlíni eða súlfónýlúrealýfjum (t.d. glípísíði, tolbutamíði, glíbenklamíði). **Meðal einkenna geta verið:** skjálfti, svitamyndun, kvíði, þokusýn, stingir í vörum, fölvi, geðsveiflur eða rugltilfinning. Blóðsykur getur farið undir eðlileg mörk, en getur hækkað aftur með því að neyta sykurs. Ráðlagt er að hafa tiltæka sykursmola, sælgæti, kex eða sætan ávaxtasafa.
- Kveflík einkenni svo sem særindi í hálsi, stífla í nefi
- Útbrot
- Kláði í húð
- Höfuðverkur
- Kviðverkur
- Niðurgangur
- Meltingartruflanir, brjóstsviði

Tíðni ekki þekkt:

- Lifrarkvillar svo sem ógleði eða uppköst, magaverkur, óvanaleg eða óútskýrð þreyta, lystarleysi, dökkleitt þvag eða gula í húð eða augnhvítu.
- Bólga í bandvef nýrna (millivefsbólga nýra).
- Blöðrun á húð (bólublöðrusóttarlíki).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Vipidia

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnuspjaldinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Vipidia inniheldur

- **Virka innihaldsefnið** er alógliptín.
- Hver 25 mg tafla inniheldur alógliptínbensóat sem jafngildir 25 mg af alógliptíni.
- **Önnur innihaldsefni** eru: mannítól, örkristallaður sellulósi, hýdroxýprópýlsellulósi, natríumkroskarmellósi, magnesíumsterat, hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), Macrogol 8000, gljálakk og svart járnnoxíð (E172).
- Hver 12,5 mg tafla inniheldur alógliptínbensóat sem jafngildir 12,5 mg af alógliptíni.
- **Önnur innihaldsefni** eru: mannítól, örkristallaður sellulósi, hýdroxýprópýlsellulósi, natríumkroskarmellósi, magnesíumsterat, hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172), Macrogol 8000, gljálakk og svart járnnoxíð (E172).
- Hver 6,25 mg tafla inniheldur alógliptínbensóat sem jafngildir 6,25 mg af alógliptíni.
- **Önnur innihaldsefni** eru: mannítól, örkristallaður sellulósi, hýdroxýprópýlsellulósi, natríumkroskarmellósi, magnesíumsterat, hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), Macrogol 8000, gljálakk og svart járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Vipidia og pakkningastærðir

- Vipidia 25 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru ljósrauðar, sporöskjulaga (um 9,1 mm langar og 5,1 mm breiðar), tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með „TAK“ og „ALG-25“ prentað með gráu bleki öðrum megin.
- Vipidia 12,5 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru gular, sporöskjulaga (um 9,1 mm langar og 5,1 mm breiðar), tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með „TAK“ og „ALG-12.5“ prentað með gráu bleki öðrum megin.
- Vipidia 6,25 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru ljósbleikar, sporöskjulaga (um 9,1 mm langar og 5,1 mm breiðar), tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með „TAK“ og „ALG-6.25“ prentað með gráu bleki öðrum megin.

Vípidia er fánlegt í þynnupakkningum sem innihalda 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 eða 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Írlandi

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

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

España

Laboratorios Menarini, S.A.
Tel: +34 934 628 800
info@menarini.es

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A
Tel: +351 21 041 41 00
dmed.fv@tecnimede.pt

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).