

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Vipidia 6,25 mg filmdrasjerte tabletter  
Vipidia 12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
Vipidia 25 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Vipidia 6,25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder alogliptinbenzoat tilsvarende 6,25 mg alogliptin.

### Vipidia 12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder alogliptinbenzoat tilsvarende 12,5 mg alogliptin

### Vipidia 25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder alogliptinbenzoat tilsvarende 25 mg alogliptin

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

### Vipidia 6,25 mg filmdrasjerte tabletter

Lys rosa, ovale (ca. 9,1 mm lange og 5,1 mm brede), bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med "TAK" og "ALG-6.25" trykt i grå trykkfarge på den ene siden.

### Vipidia 12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Gule, ovale (ca. 9,1 mm lange og 5,1 mm brede), bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med "TAK" og "ALG-12.5" trykt i grå trykkfarge på den ene siden.

### Vipidia 25 mg filmdrasjerte tabletter

Lys røde, ovale (ca. 9,1 mm lange og 5,1 mm brede), bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med "TAK" og "ALG-25" trykt i grå trykkfarge på den ene siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Vipidia er indisert hos voksne over 18 år med diabetes mellitus type 2, for å forbedre glykemisk kontroll i kombinasjon med andre glukosereduserende legemidler, inkludert insulin, når disse sammen med kosthold og mosjon ikke gir adekvat glykemisk kontroll (se pkt. 4,4, 4,5 og 5,1 for tilgjengelige data om ulike kombinasjoner).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

For de forskjellige doseregimene, er Vipidia tilgjengelig i styrkene 25 mg, 12,5 mg og 6,25 mg filmdrasjerte tabletter.

### Voksne ( $\geq 18$ år)

Den anbefalte dosen av alogliptin er én tablett á 25 mg én gang daglig som tilleggsbehandling til metformin, et tiazolidindionpreparat, et sulfonylureapreparat eller insulin, eller som trippelbehandling med metformin og et tiazolidindionpreparat eller insulin.

Når alogliptin brukes i kombinasjon med metformin og/eller et tiazolidindionpreparat, bør dosen av metformin og/eller tiazolidindion opprettholdes og Vipidia administreres samtidig.

Når alogliptin brukes i kombinasjon med et sulfonylureapreparat eller insulin, kan en lavere dose av sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4).

Forsiktighet bør utvises når alogliptin brukes i kombinasjon med metformin og et tiazolidindionpreparat siden økt risiko for hypoglykemi har vært observert med denne trippelbehandlingen (se pkt. 4.4). Ved tilfeller av hypoglykemi, kan en lavere dose av tiazolidindion eller metformin vurderes.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre ( $\geq 65$ år)*

Det er ikke nødvendig med dosejustering på grunnlag av alder. Dosen bør imidlertid være moderat hos pasienter med høy alder på grunn av mulighet for nedsatt nyrefunksjon i denne populasjonen.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

For pasienter med svakt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance (CrCl)  $> 50$  til  $\leq 80$  ml/min), er ikke dosejustering av alogliptin nødvendig (se pkt. 5.2).

For pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl  $\geq 30$  til  $\leq 50$  ml/min), administreres halvparten av den anbefalte dosen av alogliptin (12,5 mg én gang daglig, se pkt. 5.2).

For pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl  $< 30$  ml/min) eller terminal nyresykdom som krever dialyse, administreres en fjerdedel av den anbefalte dosen alogliptin (6,25 mg én gang daglig). Erfaring hos pasienter som krever renal dialyse er begrenset. Alogliptin har ikke blitt undersøkt hos pasienter som får peritonealdialyse (se pkt. 4.4 og 5.2).

Det anbefales å foreta en hensiktsmessig vurdering av nyrefunksjonen før behandlingsoppstart og deretter med jevne mellomrom (se pkt. 4.4).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med svakt til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score mellom 5 og 9). Alogliptin er ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score  $> 9$ ) og er derfor ikke anbefalt for bruk hos slike pasienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av alogliptin hos barn og ungdom  $< 18$  år er ikke fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis. Alogliptin bør ikke brukes hos den pediatrike populasjonen på grunn av manglende effekt. Se pkt. 5.1.

### Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Vipidia tas én gang daglig med eller uten mat. Tablettene bør svelges hele med vann.

En glemt dose skal tas så snart pasienten husker det. En dobbel dose skal ikke tas på samme dag.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller tidligere alvorlig overfølsomhetsreaksjon, inklusiv anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk og angioødem overfor andre hemmere av dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) (se pkt. 4.4 og 4.8).

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Generelt

Vipidia bør ikke brukes hos pasienter med diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Vipidia er ikke en erstatning for insulin hos insulinavhengige pasienter.

#### Bruk med andre antihyperglykemiske legemidler og hypoglykemi

På grunn av økt risiko for hypoglykemi i kombinasjon med sulfonylurea og insulin eller kombinasjonsbehandling med tiazolidindion og metformin, kan det vurderes en lavere dose av disse legemidlene for å redusere risikoen for hypoglykemi når disse legemidlene brukes i kombinasjon med alogliptin (se pkt. 4.2).

#### Kombinasjoner som ikke er studert

Alogliptin er ikke blitt studert i kombinasjon med natriumglukosekotransportør 2 (SGLT-2)-hemmere eller glukagon som peptid 1 (GLP-1)-analoger og heller ikke formelt som trippelbehandling med metformin og sulfonylurea.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Ettersom det er behov for dosejustering hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom som krever dialyse, anbefales hensiktsmessig vurdering av nyrefunksjonen før oppstart med alogliptin og deretter med jevne mellomrom (se pkt. 4.2).

Erfaring hos pasienter som krever renal dialyse er begrenset. Alogliptin har ikke blitt undersøkt hos pasienter som får peritonealdialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Nedsatt leverfunksjon

Alogliptin er ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score > 9) og er derfor ikke anbefalt for bruk på slike pasienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Hjertesvikt

Erfaring med alogliptin brukt i kliniske studier hos pasienter med kongestiv hjertesvikt tilsvarende NYHA-grad III og IV er begrenset, og forsiktighet er nødvendig ved bruk hos disse pasientene.

#### Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner, angioødem og eksfolierende hudsykdommer, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme, er blitt observert for DPP-4-hemmere og er rapportert for alogliptin i tiden etter markedsføring. I kliniske studier av alogliptin ble anafylaktiske reaksjoner rapportert med lav forekomst.

#### Akutt pankreatitt

Bruk av DPP-4-hemmere har vært forbundet med en risiko for å utvikle akutt pankreatitt. I en samleanalyse av data fra 13 studier var de samlede tallene for pankreatittrapporter hos pasienter behandlet med 25 mg alogliptin, 12,5 mg alogliptin, aktiv kontroll eller placebo, på henholdsvis 2, 1, 1

og 0 hendelser per 1000 pasientår. I studien av kardiovaskulære utfall var hyppigheten av pankreatitt, rapporter hos pasienter som ble behandlet med alogliptin eller placebo, henholdsvis tre eller to hendelser per 1000 pasientår. Det foreligger spontanrapporter om akutt pankreatitt som bivirkning etter markedsføring. Pasientene bør informeres om det karakteristiske symptomet på akutt pankreatitt: vedvarende, kraftige magesmerter som kan stråle ut i ryggen. Ved mistanke om pankreatitt skal Vipidia seponeres. Hvis akutt pankreatitt er bekreftet, skal bruk av Vipidia ikke gjenopptas. Forsiktighet skal utvises hos pasienter med tidligere pankreatitt.

#### Levereffekter

Det er mottatt rapporter om hepatisk dysfunksjon inklusiv leversvikt etter markedsføring. Det er ikke fastslått noen årsakssammenheng. Pasienter bør overvåkes nøye for mulig leverabnormitet. Ta leverfunksjonstester raskt hos pasienter med symptomer som antyder leverskade. Dersom en abnormitet oppdages og annen etiologi ikke foreligger, skal seponering av alogliptin vurderes.

#### Bulløs pemfigoid

Bulløs pemfigoid har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter som tar DPP-4-hemmere, inkludert alogliptin. Hvis bulløs pemfigoid mistenkes, skal alogliptin seponeres.

#### Vipidia inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Effekter av andre legemidler på alogliptin

Alogliptin utskilles hovedsakelig uendret i urinen, og metabolismeringen av cytokrom (CYP) P450-enzymssystemet er ubetydelig (se pkt. 5.2). Interaksjoner med CYP-hemmere er derfor ikke forventet og er ikke blitt påvist.

Resultater fra kliniske interaksjonsstudier viser også at det ikke er noen klinisk relevante effekter av gemfibrozil (en CYP2C8/9-hemmer), flukonazol (en CYP2C9-hemmer), ketokonazol (en CYP3A4-hemmer), ciklosporin (en p-glykoproteinhemmer), voglibose (en alfa-glukosidasehemmer), digoksin, metformin, cimetidin, pioglitazon eller atorvastatin på alogliptins farmakokinetikk.

#### Alogliptins effekter på andre legemidler

*In vitro*-studier tyder på at alogliptin ikke hemmer eller induserer CYP 450-isoformer ved konsentrasjoner som oppnås med den anbefalte dosen på 25 mg alogliptin (se pkt. 5.2). Interaksjoner med substrater av CYP 450-isoformer er derfor ikke forventet og er ikke blitt påvist. I *in vitro*-studier ble alogliptin funnet å være verken et substrat eller en hemmer av sentrale transportører forbundet med utskillelse av virkestoffet i nyrene: organisk aniontransportør-1, organisk aniontransportør-3 eller kationtransportør-2 (OCT2). Videre tyder ikke kliniske data på interaksjon med p-glykoproteinhemmere eller -substrater.

I kliniske studier hadde alogliptin ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til koffein, (R)-warfarin, pioglitazon, glibenklamid, tolbutamid, (S)-warfarin, dekstrometorfan, atorvastatin, midazolam, et oralt prevensjonsmiddel (noretisteron og etinyløstradiol), digoksin, feksofenadin, metformin og cimetidin, og ga dermed *in vivo*-evidens for en lav tilbøyelighet til fremkallelse av interaksjoner med substrater av CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glykoprotein og OCT2.

Hos friske individer hadde alogliptin ingen effekt på protrombintid eller internasjonal normalisert ratio (INR) ved samtidig bruk av warfarin.

## Kombinasjon av alogliptin med andre antidiabetika

Resultater fra studier med metformin, pioglitazon (tizolidindion), voglibose (alfaglukosidasehemmer) og glibenklamid (sulfonylurea) har ikke vist noen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det er ingen data på bruk av alogliptin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av alogliptin under graviditet.

#### Amming

Det er ukjent om alogliptin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av alogliptin i morsmelk (se pkt. 5.3). En risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med alogliptin skal avsluttes.

#### Fertilitet

Effekten av alogliptin på fertilitet hos mennesker er ikke blitt undersøkt. Det ble ikke observert bivirkninger på fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Vipidia har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør imidlertid advares mot risiko for hypoglykemi særlig i kombinasjon med sulfonylurea, insulin eller kombinasjonsbehandling med tiazolidindion og metformin.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den foreliggende informasjonen er basert på til sammen 9405 pasienter med diabetes mellitus type 2, inkludert 3750 pasienter behandlet med 25 mg alogliptin og 2476 pasienter behandlet med 12,5 mg alogliptin, som deltok i én fase-2 eller 12 fase-3 dobbeltblindede, placebo- eller aktivt kontrollerte kliniske studier. I tillegg ble en hjerteutfall studie med 5380 pasienter med type 2 diabetes mellitus og en nylig akutt koronarsyndrom-hendelse gjennomført med 2701 pasienter randomisert til alogliptin og 2679 randomisert til placebo. Disse studiene evaluerte effekten av alogliptin på glykemisk kontroll og dets sikkerhet som monoterapi, som innledende kombinasjonsbehandling med metformin eller et tiazolidindionpreparat, og som tilleggsbehandling til metformin eller et sulfonylureapreparat eller et tiazolidindionpreparat (med eller uten metformin eller et sulfonylurea), eller insulin (med eller uten metformin).

I en samleanalyse av data fra 13 studier, var den samlede forekomsten av bivirkninger, alvorlige bivirkninger og bivirkninger som førte til seponering av behandlingen, sammenlignbar hos pasienter som ble behandlet med 25 mg alogliptin, 12,5 mg alogliptin, aktiv kontroll eller placebo.

Den vanligste bivirkningen hos pasienter som ble behandlet med 25 mg alogliptin var hodepine.

Sikkerheten til alogliptin sammenlignet mellom eldre ( $\geq 65$  år) og ikke-eldre ( $< 65$  år), var lik.

## Bivirkningstabell

Bivirkningene er oppført etter organklasser og frekvens. Frekvensene er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

I de samlede pivotale kontrollerte kliniske fase 3-studiene med alogliptin som monoterapi og som tilleggskombinasjonsbehandling med 5659 pasienter, er de observerte bivirkningene listet opp nedenfor (tabell 1).

**Tabell 1: Bivirkninger**

<b>Organklasser</b> Bivirkning	<b>Bivirkningsfrekvens</b>
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b> infeksjon i øvre luftveier Nasofaryngitt	vanlige vanlige
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b> Overfølsomhet	ikke kjent
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b> Hypoglykemi	vanlige
<b>Nevrologiske sykdommer</b> Hodepine	vanlige
<b>Gastrointestinale sykdommer</b> Magesmerter gastroøsofageal reflukssykdom diaré akutt pankreatitt	vanlige vanlige vanlige ikke kjent
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b> hepatisk dysfunksjon inklusiv leversvikt	ikke kjent
<b>Hud- og underhudssykdommer</b> Pruritus Utslett eksfoliative hudsykdommer inkludert Stevens-Johnson syndrom erythema multiforme Angioødem urticaria bulløs pemfigoid	vanlige vanlige ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent ikke kjent
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b> interstitiell nefritt	ikke kjent

### *Pediatrik populasjon*

I en klinisk studie med alogliptin hos pediatriske pasienter med diabetes mellitus type 2 i alderen 10 til 17 år, var bivirkningsprofilen sammenlignbar med den som ble observert hos voksne.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

De høyeste dosene av alogliptin administrert i kliniske studier var enkeltdoser på 800 mg til friske personer, og doser på 400 mg én gang daglig i 14 dager til pasienter med diabetes mellitus type 2 (tilsvarende henholdsvis 32 ganger og 16 ganger mer enn den anbefalte daglige dosen på 25 mg alogliptin).

### Behandling

Ved overdose skal det treffes egnede støttende tiltak slik pasientens kliniske status tilsier.

Minimale mengder av alogliptin fjernes ved hemodialyse (ca. 7 % av stoffet ble fjernet i løpet av en 3-timers hemodialyse). Derfor er hemodialyse til liten klinisk nytte ved overdose. Det er ikke kjent om alogliptin fjernes ved peritonealdialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmere.

ATC-kode: A10BH04.

### Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Alogliptin er en potent og svært selektiv hemmer av DPP-4; > 10 000 ganger mer selektiv for DPP-4 enn andre beslektede enzymer inkludert DPP-8 og DPP-9. DPP-4 er hovedenzymet involvert i den raske nedbrytningen av inkretinhormoner, glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) og GIP (glukoseavhengig insulinotrop polypeptid), som frigis av tarmen og nivået økes i forbindelse med måltid. GLP-1 og GIP øker biosyntesen av insulin og sekresjon fra bukspyttkjertelens beta-celler, mens GLP-1 også hemmer sekresjon av glukagon og hepatisk glukoseproduksjon. Alogliptin forbedrer derfor glykemisk kontroll via en glukoseavhengig mekanisme, hvorved utskillelse av insulin øker og glukagonnivået holdes nede når glukosenivået er høyt.

### Klinisk effekt

Alogliptin har blitt studert som monoterapi, som innledende kombinasjonsbehandling med metformin eller et tiazolidindion, og som tilleggsbehandling til metformin eller sulfonylurea eller tiazolidindion (med eller uten metformin eller sulfonylurea), eller insulin (med eller uten metformin).

Administrering av 25 mg alogliptin til pasienter med diabetes mellitus type 2 ga toppverdier for hemming av DPP-4 innenfor 1 til 2 timer, og overskred 93 % både etter en enkeltdose på 25 mg og etter 14 dager med dosering én gang daglig. Hemming av DPP-4 holdt seg over 81 % ved 24 timer etter 14 dagers dosering. Ved beregning av gjennomsnittsverdier for 4-timers postprandiale glukosekonsentrasjoner over frokost, lunsj og middag, resulterte 14 dagers behandling med 25 mg alogliptin i en gjennomsnittlig placebokorrigert reduksjon fra baseline på -35,2 mg/dl.

Både 25 mg alogliptin alene og i kombinasjon med 30 mg pioglitazon ga betydelig nedgang i postprandial glukose og postprandial glukagon samtidig som det var en betydelig økning i postprandial aktivt GLP-1-nivå i uke 16 sammenlignet med placebo ( $p < 0,05$ ). I tillegg frembrakte 25 mg alogliptin alene og i kombinasjon med 30 mg pioglitazon statistisk signifikante ( $p < 0,001$ ) reduksjoner i samlede triglyserider ved uke 16, målt som endring i postprandial inkrementell  $AUC_{(0-8)}$  fra baseline sammenlignet med placebo.

Totalt 14 779 pasienter med diabetes mellitus type 2, inkludert 6448 pasienter behandlet med 25 mg alogliptin og 2476 pasienter behandlet med 12,5 mg alogliptin, deltok i én fase-2 eller 13 fase-3 (inkludert den kardiovaskulære utfallstudien) dobbeltblindede, placebo- eller aktivt kontrollerte



kliniske studier utført for å evaluere effekten av samtidig administrert alogliptin og pioglitazon på glykemisk kontroll, samt deres sikkerhet. I disse studiene var 2257 alogliptinbehandlede pasienter  $\geq 65$  år og 386 alogliptinbehandlede pasienter  $\geq 75$  år gamle. Studiene inkluderte 5744 pasienter med svakt nedsatt nyrefunksjon, 1290 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og 82 pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon /terminal nyresykdom behandlet med alogliptin.

Totalt sett ga behandling med den anbefalte daglige dosen på 25 mg alogliptin, en forbedret glykemisk kontroll når det ble gitt som monoterapi og som innledende kombinasjonsbehandling eller tilleggsbehandling. Dette ble fastslått ved en klinisk relevant og statistisk signifikant reduksjon i glukosylert hemoglobin (HbA1c) og fastende plasmaglukose sammenlignet med kontrollgruppene fra baseline til endepunktet i studien. Reduksjonene i HbA1c var likeartet på tvers av ulike undergrupper, inkludert nedsatt nyrefunksjon, alder, kjønn og kroppsmasseindeks, mens forskjeller i raser (f.eks. hvite og ikke-hvite) var små. Det ble også observert klinisk relevante reduksjoner i HbA1c sammenlignet med kontrollgruppene med 25 mg alogliptin, uavhengig av bakgrunnsbehandling ved baseline. Høyere baseline-HbA1c var assosiert med en større reduksjon i HbA1c. Generelt var virkningene av alogliptin på kroppsvekt og lipider nøytrale.

#### Alogliptin som monoterapi

Behandling med 25 mg alogliptin én gang daglig resulterte i statistisk signifikante forbedringer fra baseline med hensyn til HbA1c og fastende plasmaglukose sammenlignet med placebokontroll ved uke 26 (tabell 2).

#### Alogliptin som tilleggsbehandling til metformin

Et tillegg av 25 mg alogliptin én gang daglig til behandling med metforminhydroklorid (gjennomsnittlig dose = 1847 mg) resulterte i statistisk signifikante forbedringer fra baseline med hensyn til HbA1c og fastende plasmaglukose ved uke 26 sammenlignet med tillegg av placebo (tabell 2). Signifikant flere pasienter som fikk 25 mg alogliptin (44,4 %) oppnådde ønsket HbA1c-nivå på  $\leq 7,0$  % sammenlignet med dem som fikk placebo (18,3 %) ved uke 26 ( $p < 0,001$ ).

Tillegget av 25 mg alogliptin én gang daglig i behandling med metforminhydroklorid (gjennomsnittlig dose = 1835 mg) resulterte i vedvarende forbedringer fra baseline med hensyn til HbA1c ved uke 52 og uke 104. Ved uke 52 var HbA1c-reduksjon med 25 mg alogliptin pluss metformin (-0,76 %, Tabell 3) lik den som ble frembrakt av glipizid (gjennomsnittlig dose = 5,2 mg) pluss behandling med metforminhydroklorid (gjennomsnittlig dose = 1824 mg, -0,73 %). Ved uke 104 var HbA1c-reduksjonen med 25 mg alogliptin pluss metformin (-0,72 %, Tabell 3) større enn den som ble frembrakt av glipizid pluss metformin (-0,59 %). Gjennomsnittlig endring fra baseline med hensyn til fastende plasmaglukose ved uke 52 for 25 mg alogliptin og metformin, var betydelig større enn for glipizid og metformin ( $p < 0,001$ ). Ved uke 104 var gjennomsnittlig endring fra baseline i fastende plasmaglukose for 25 mg alogliptin og metformin -3,2 mg/dl sammenlignet med 5,4 mg/dl for glipizid og metformin. Flere pasienter som fikk 25 mg alogliptin og metformin (48,5 %) oppnådde ønsket HbA1c-nivå på  $\leq 7,0$  % sammenlignet med dem som fikk glipizid og metformin (42,8 %) ( $p = 0,004$ ).

#### Alogliptin som tilleggsbehandling til et sulfonylurea

Tillegg av 25 mg alogliptin én gang daglig til glyburidbehandling (gjennomsnittlig dose = 12,2 mg) resulterte i statistisk signifikante forbedringer fra baseline mht. HbA1c ved uke 26 sammenlignet med tillegg av placebo (tabell 2). Gjennomsnittlig endring fra baseline i fastende plasmaglukose ved uke 26 for 25 mg alogliptin, viste en reduksjon på 8,4 mg/dl sammenlignet med en økning på 2,2 mg/dl med placebo. Signifikant flere pasienter som fikk 25 mg alogliptin (34,8 %), oppnådde ønsket HbA1c-nivå på  $\leq 7,0$  % sammenlignet med dem som fikk placebo (18,2 %) ved uke 26 ( $p = 0,002$ ).

#### Alogliptin som tilleggsbehandling til et tiazolidindion

Et tillegg av 25 mg alogliptin én gang daglig til pioglitazonbehandling (gjennomsnittlig dose = 35,0 mg, med eller uten metformin eller et sulfonylurea) resulterte i statistisk signifikante forbedringer fra baseline med hensyn til HbA1c og fastende plasmaglukose ved uke 26 sammenlignet med tillegg av placebo (tabell 2). Det ble også observert klinisk relevant reduksjon i HbA1c med 25 mg alogliptin sammenlignet med placebo, uavhengig av om pasientene samtidig fikk metformin- eller sulfonylurea-behandling. Signifikant flere pasienter som fikk 25 mg alogliptin

(49,2 %) oppnådde ønsket HbA1c-nivå på  $\leq 7,0$  % sammenlignet med dem som fikk placebo (34,0 %) ved uke 26 ( $p = 0,004$ ).

#### *Alogliptin som tilleggsbehandling til et tiazolidindion med metformin*

Et tillegg av 25 mg alogliptin én gang daglig til 30 mg pioglitazon og metforminhydroklorid (gjennomsnittlig dose = 1867,9 mg) resulterte i forbedringer fra baseline med hensyn til HbA1c ved uke 52 som både var non-inferior og statistisk bedre sammenlignet med hva som ble frembrakt av 45 mg pioglitazon og metforminhydroklorid (gjennomsnittlig dose = 1847,6 mg, tabell 3). De signifikante reduksjonene i HbA1c observert med 25 mg alogliptin pluss 30 mg pioglitazon og metformin, var konsekvente i hele behandlingsperioden på 52 uker, sammenlignet med 45 mg pioglitazon og metformin ( $p < 0,001$  på alle tidspunkt). I tillegg var gjennomsnittlig endring fra baseline med hensyn til fastende plasmaglukose ved uke 52 for 25 mg alogliptin pluss 30 mg pioglitazon og metformin betydelig større enn for 45 mg pioglitazon og metformin ( $p < 0,001$ ). Signifikant flere pasienter som fikk 25 mg alogliptin pluss 30 mg pioglitazon og metformin (33,2 %), oppnådde ønsket HbA1c-nivå på  $\leq 7,0$  % sammenlignet med pasienter som fikk 45 mg pioglitazon og metformin (21,3 %) ved uke 52 ( $p < 0,001$ ).

#### *Alogliptin som tilleggsbehandling til insulin (med eller uten metformin)*

Tillegg av 25 mg alogliptin én gang daglig til insulinbehandling (gjennomsnittlig dose = 56,5 IE, med eller uten metformin) resulterte i statistisk signifikante forbedringer fra baseline med hensyn til HbA1c og fastende plasmaglukose ved uke 26 sammenlignet med tillegg av placebo (tabell 2). Det ble også observert klinisk relevante reduksjoner i HbA1c med 25 mg alogliptin sammenlignet med placebo, uavhengig av om pasientene samtidig fikk metforminbehandling. Flere pasienter som fikk 25 mg alogliptin (7,8 %) oppnådde ønsket HbA1c-nivå på  $\leq 7,0$  % sammenlignet med pasienter som fikk placebo (0,8 %) ved uke 26.

<b>Tabell 2: Endring i HbA1c (%) fra baseline med alogliptin 25 mg ved uke 26 i placebokontrollert studie (FAS, LOCF)</b>			
<b>Studie</b>	<b>Gjennomsnittlig baseline- HbA1c (%) (SD)</b>	<b>Gjennomsnittlig endring fra baseline mht. HbA1c (%)<sup>†</sup> (SE)</b>	<b>Placebokorrigert endring fra baseline mht. HbA1c (%)<sup>†</sup> (2-sidig 95 % KI)</b>
<i>Placebokontrollert monoterapistudie</i>			
Alogliptin 25 mg én gang daglig (n = 128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80, -0,35)
<i>Placebokontrollerte studier av tilleggskombinasjonsbehandling</i>			
Alogliptin 25 mg én gang daglig med metformin (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
Alogliptin 25 mg én gang daglig med et sulfonylurea (n = 197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Alogliptin 25 mg én gang daglig med et tiazolidindion ± metformin eller et sulfonylurea (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
Alogliptin 25 mg én gang daglig med insulin± metformin (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = fullt analysesett LOCF = siste observasjon videreført <sup>†</sup> Minste kvadraters metode justert for tidligere antihyperglykemisk behandlingsstatus og baselineverdier * p< 0,01 sammenlignet med placebo eller placebo + kombinasjonsbehandling			

<b>Tabell 3: Endring i HbA1c (%) fra baseline med alogliptin 25 mg i aktivt kontrollert studie (PPS, LOCF)</b>			
<b>Studie</b>	<b>Gjennomsnittlig baseline- HbA1c (%) (SD)</b>	<b>Gjennomsnittlig endring fra baseline mht. HbA1c (%)<sup>†</sup> (SE)</b>	<b>Behandlings-korrigert endring fra baseline mht. HbA1c (%)<sup>†</sup> (1-sidig KI)</b>
<i>Studier av tilleggskombinasjonsbehandling</i>			
Alogliptin 25 mg én gang daglig med metformin vs. et sulfonylurea + metformin			
Endring ved uke 52 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (uendelig, 0,059)
Endring ved uke 104 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-uendelig, -0,006)
Alogliptin 25 mg én gang daglig med tiazolidindion + metformin vs. et titrert tiazolidindion + metformin			
Endring ved uke 26 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47** (uendelig, -0,35)
Endring ved uke 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42** (uendelig, -0,28)
PPS = per protokollsett LOCF = siste observasjon videreført * Non-inferioritet og superioritet statistisk demonstrert <sup>†</sup> Minste kvadraters metode justert for tidligere antihyperglykemisk behandlingsstatus og baselineverdier			

#### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Effekt og sikkerhet av de anbefalte dosene av alogliptin ble undersøkt separat i en undergruppe av pasienter med diabetes mellitus type 2 og alvorlig nedsatt nyrefunksjon / terminal nyresykdom i en placebokontrollert studie (59 pasienter fikk alogliptin og 56 pasienter fikk placebo i 6 måneder), og ble funnet å være i samsvar med profilen hos pasienter med normal nyrefunksjon.

#### Eldre pasienter (≥ 65 år)

Effekten av alogliptin hos pasienter med diabetes mellitus type 2 og ≥ 65 år over en samlet analyse av fem 26-ukers placebokontrollerte studier, var lik den hos pasienter < 65 år.

I tillegg resulterte behandling med 25 mg alogliptin én gang daglig i forbedringer fra baseline med hensyn til HbA1c ved uke 52, som var lik i forhold til resultatene av glipizid (gjennomsnittlig dose = 5,4 mg). Det er viktig å merke seg at til tross for at alogliptin og glipizid gir lignende HbA1c- og endringer i fastende plasmaglukose fra baseline, var episoder av hypoglykemi betydelig mindre hyppige hos pasienter som fikk 25 mg alogliptin (5,4 %) sammenlignet med pasienter som fikk glipizid (26,0 %).

## Klinisk sikkerhet

### Kardiovaskulær sikkerhet

I en samleanalyse av data fra 13 studier var den samlede forekomsten av kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig slag sammenlignbar hos pasienter som ble behandlet med 25 mg alogliptin, aktiv kontroll eller placebo.

I tillegg ble en prospektiv randomisert sikkerhetsstudie for kardiovaskulære utfall utført med 5380 pasienter med høy underliggende kardiovaskulær risiko for å undersøke effekten av alogliptin sammenlignet med placebo (som tillegg til standard behandling) på store uønskede kardiovaskulære hendelser (MACE) inklusiv tid til den første forekomst av enhver hendelse i sammensatt kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt og ikke-fatal hjerneslag hos pasienter med en nylig (15 til 90 dager) akutt koronar hendelse. Ved baseline hadde pasientene en gjennomsnittsalder på 61 år, gjennomsnittlig varighet av diabetes på 9,2 år, og gjennomsnittlig HbA1c på 8,0 %.

Studien viste at alogliptin ikke økte risikoen for å få MACE sammenlignet med placebo [Hazard Ratio: 0,96; 1-sidig 99 % konfidensintervall: 0 til 1,16]. I alogliptin-gruppen, opplevde 11,3 % av pasientene en MACE sammenlignet med 11,8 % av pasientene i placebogruppen.

	<b>Antall pasienter (%)</b>	
	<b>Alogliptin 25 mg</b>	<b>Placebo</b>
	N = 2,701	N = 2,679
<b>Primært sammensatt endepunkt [Første hendelse av kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt og ikke- fatalt slag]</b>	<b>305 (11,3)</b>	<b>316 (11,8)</b>
Kardiovaskulær død *	89 (3,3)	111 (4,1)
Ikke-fatal hjerteinfarkt	187 (6,9)	173 (6,5)
Ikke-fatalt slag	29 (1,1)	32 (1,2)
*Totalt var det 153 pasienter (5,7 %) i alogliptin-gruppen og 173 pasienter (6,5 %) i placebogruppen som døde (dødelighet uansett årsak)		

Det var 703 pasienter som opplevde en hendelse innenfor det sekundære MACE sammensatte endepunktet (første tilfelle av kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt, ikke-fatalt slag og presserende re vaskularisering grunnet ustabil angina). I alogliptin-gruppen opplevde 12,7 % (344 pasienter) en hendelse innenfor den sekundære MACE sammensatte endepunktet, sammenlignet med 13,4 % (359 personer) i placebogruppen [Hazard Ratio = 0,95; 1-sidig 99 % konfidensintervall: 0 til 1,14].

### Hypoglykemi

I en samleanalyse av data fra 12 studier var den totale forekomsten av episoder av hypoglykemi lavere hos pasienter behandlet med 25 mg alogliptin enn hos pasienter behandlet med 12,5 mg alogliptin, aktiv kontroll eller placebo (henholdsvis 3,6 %, 4,6 %, 12,9 % og 6,2 %). De fleste av disse episodene var milde til moderate i intensitet. Den totale forekomsten av episoder med alvorlig hypoglykemi var sammenlignbar hos pasienter behandlet med 25 mg alogliptin eller 12,5 mg alogliptin, og lavere enn forekomsten hos pasienter med aktivt kontrollert behandling eller placebo (henholdsvis 0,1 %, 0,1 %, 0,4 % og 0,4 %). I den prospektive randomiserte kontrollerte kardiovaskulære utfallstudien, rapporterte utprøver at hendelser med hypoglykemi var lik hos pasienter som fikk placebo (6,5 %) og pasienter som fikk alogliptin (6,7 %) i tillegg til standardbehandlingen.

I en klinisk studie med alogliptin som monoterapi var forekomsten av hypoglykemi tilsvarende som for placebo, og lavere enn for placebo i en annen studie som tillegg til et sulfonylureapreparat.

Høyere forekomst av hypoglykemi ble observert med trippelbehandling med tiazolidindion og metformin og i kombinasjon med insulin, slik som for andre DPP-4-hemmere.

Pasienter ( $\geq 65$  år) med diabetes mellitus type 2 er ansett som mer utsatt for episoder av hypoglykemi enn pasienter  $< 65$  år. I en samleanalyse av data fra 12 studier var den totale forekomsten av episoder av hypoglykemi tilsvarende hos pasienter  $\geq 65$  år behandlet med 25 mg alogliptin (3,8 %), som hos pasienter  $< 65$  år (3,6 %).

### Pediatrik populasjon

En dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert, multinasjonal (6 land, 37 studiesteder) studie ble gjennomført med pediatriske pasienter (10 til 17 år) med diabetes mellitus type 2 med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for kostholdsbehandling og/eller treningsbehandling, med eller uten metformin og/eller bakgrunnsbehandling med insulin. Til sammen 151 pasienter (inkludert 27 uten bakgrunnsbehandling, 124 med metformin og/eller insulinbehandling ble randomisert 1:1 og fikk behandling med enten alogliptin 25 mg ( $n = 75$ ) eller placebo ( $n = 76$ ) én gang daglig. Det ble ikke observert noen signifikant forskjell mellom behandling med 25 mg alogliptin sammenlignet med placebo for det primære effektendepunktet HbA1c-endring fra baseline til uke 26 blant pasienter for fullt analysesett (FAS) eller per protokollsett (PPS), sensitivitetsanalysen av FAS eller noen av undergruppene, inkludert pasienter uten antidiabetisk bakgrunnsbehandling og pasienter med bakgrunnsbehandling med metformin og/eller insulin. Tilsvarende resultater ble observert for de sekundære endepunktene HbA1c-endring fra baseline ved uke 12, 18, 39 og 52 hos pasienter i FAS og PPS.

Resultatet fra denne studien er vist i tabell 5.

<b>Tabell 5. HbA1c-ndring fra baseline ved uke 26 hos pediatriske pasienter (10–17 år) med diabetes mellitus type 2 som fikk alogliptin 25 mg eller placebo én gang daglig</b>		
<b>Behandlings-gruppe</b>	<b>HbA1c (%)*</b>	<b>Forskjell i HbA1c (%) alogliptin vs. placebo*</b>
alogliptin 25 mg	0,091 $\pm$ 0,288 ( $n = 54$ )	0,102 [-0,627, 0,831]
Placebo	-0,011 $\pm$ 0,281 ( $n = 56$ )	

\*Minste kvadraters gjennomsnitt  $\pm$  S.E.  
[ ] viser tosidig 95 % konfidensintervall  
S.E. = Standardfeil

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Alogliptins farmakokinetikk har vist seg å være lik hos friske personer og hos pasienter med diabetes mellitus type 2.

### Absorpsjon

Den absolutte biotilgjengeligheten for alogliptin er ca. 100 %.

Administrering sammen med et fettrikt måltid ga ikke endringer i total og maksimal eksponering for alogliptin. Vipidia kan derfor administreres med eller uten mat.

Etter administrering av enkle, orale doser på opptil 800 mg hos friske personer, ble alogliptin raskt absorbert med maksimal plasmakonsentrasjon 1 til 2 timer (median  $T_{max}$ ) etter dosering.

Ingen klinisk relevant akkumulering etter gjentatt dosering ble observert hos verken friske personer eller pasienter med diabetes mellitus type 2.

Total og maksimal eksponering for alogliptin økte proporsjonalt over enkeltdoser på 6,25 mg opptil 100 mg alogliptin (noe som dekker det terapeutiske doseområdet). Den interindividuelle variasjonskoeffisienten for alogliptins AUC var liten (17 %).

### Distribusjon

Etter en intravenøs enkeltdose med 12,5 mg alogliptin til friske personer, var distribusjonsvolumet ved den terminale fasen 417 l, noe som indikerer at virkestoffet fordeles godt i vevet.

Alogliptin er 20–30 % bundet til plasmaproteiner.

### Biotransformasjon

Alogliptin gjennomgår ikke omfattende metabolisme. 60-70 % av dosen utskilles som uforandret virkestoff i urinen.

To mindre viktige metabolitter ble oppdaget etter administrering av en oral dose [<sup>14</sup>C]-alogliptin, N-demetylerert alogliptin, M-I (< 1 % av hovedforbindelsen), og N-acetylerert alogliptin, M-II (< 6 % av hovedforbindelsen). M-I er en aktiv metabolitt og en svært selektiv hemmer av DPP-4, og den ligner alogliptin. M-II viser ikke inhibitorisk aktivitet mot DPP-4 eller andre DPP-beslektede enzymer. *In vitro*-data indikerer at CYP2D6 og CYP3A4 bidrar til alogliptins begrensede metabolisme.

*In vitro*-studier indikerer at alogliptin ikke inducerer CYP1A2, CYP2B6 og CYP2C9 og hemmer ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 ved konsentrasjoner som oppnås med den anbefalte dosen på 25 mg alogliptin. *In vitro*-studier har vist at alogliptin inducerer svakt CYP3A4, men alogliptin har ikke vist å inducere CYP3A4 i studier *in vivo*.

I *in vitro*-studier var alogliptin ikke en hemmer av følgende renale transportører: OAT1, OAT3 og OCT2.

Alogliptin forefinnes hovedsakelig som R-enantiomeren (> 99 %) og gjennomgår liten eller ingen kiral omdannelse *in vivo* til S-enantiomeren. S-enantiomeren er ikke detekterbar ved terapeutiske doser.

### Eliminasjon

Alogliptin ble eliminert med en gjennomsnittlig terminal halveringstid ( $T_{1/2}$ ) på ca. 21 timer.

Etter administrering av en oral dose av [<sup>14</sup>C]-alogliptin ble 76 % av total radioaktivitet skilt ut i urinen og 13 % ble gjenfunnet i avføring.

Gjennomsnittlig nyreclearance av alogliptin (170 ml/min) var større enn gjennomsnittlig beregnet glomerulær filtrasjonshastighet (ca. 120 ml/min), noe som kan tyde på noe aktiv nyreutskillelse.

### Tidsavhengighet

Total eksponering ( $AUC_{(0-inf)}$ ) for alogliptin etter administrering av en enkelt dose var lik eksponering under ett doseintervall ( $AUC_{(0-24)}$ ) etter 6 dagers dosering én gang daglig. Dette indikerer at det ikke foreligger tidsavhengighet i alogliptins kinetikk etter gjentatt dosering.

## Spesielle populasjoner

### Nedsatt nyrefunksjon

En enkeltdose med 50 mg alogliptin ble gitt til 4 grupper av pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon (CrCl ved bruk av Cockcroft-Gault-formelen): svak (CrCl = > 50 til ≤ 80 ml/min), moderat (CrCl = ≥ 30 til ≤ 50 ml/min), alvorlig (CrCl = < 30 ml/min) og terminal nyresykdom på hemodialyse.

Det ble observert en tilnærmet 1,7 gangers økning i AUC for alogliptin hos pasienter med svakt nedsatt nyrefunksjon. Men ettersom fordelingen av AUC-verdier for alogliptin hos disse pasientene var innenfor samme område som for kontrollpersonene, er ikke dosejustering nødvendig for pasienter med svakt nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom på hemodialyse, ble det observert en økning i systemisk eksponering for alogliptin på henholdsvis ca. 2 og 4 ganger. (Pasienter med terminal nyresykdom gjennomgikk hemodialyse umiddelbart etter alogliptindosering. Basert på gjennomsnittlig dialysatkonsentrasjoner ble ca. 7 % av virkestoffet fjernet i løpet av en 3-timers hemodialyse). For å opprettholde systemisk eksponering for alogliptin som er lik det som ble observert hos pasienter med normal nyrefunksjon, bør det derfor benyttes lavere doser av alogliptin hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom som krever dialyse (se pkt. 4.2).

### Nedsatt leverfunksjon

Total eksponering for alogliptin var ca. 10 % lavere, og toppeksponeering var ca. 8 % lavere hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske kontrollpersoner. Omfanget av disse reduksjonene ble ikke ansett for å være klinisk relevant. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med svakt til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score mellom 5 og 9). Alogliptin er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score > 9, se pkt. 4.2).

### Alder, kjønn, rase, kroppsvekt

Alder (65–81 år), kjønn, rase (hvit, svart og asiatick) og kroppsvekt har ikke noen klinisk relevant effekt på alogliptins farmakokinetikk. Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.2).

### Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til alogliptin etter orale doser av alogliptinbenzoat ble evaluert hos barn med diabetes mellitus type 2 i alderen 10 til 17 år. Basert på den farmakokinetiske populasjonsanalysen var gjennomsnittlig pediatrik eksponering noe lavere, dvs. mindre enn 25 % forskjell fra AUC<sub>τ</sub> og C<sub>max</sub> ved eksponering hos voksne etter flere daglige doser med 25 mg (se pkt. 4.2). Kroppsvektområdet gikk fra 54,5 kg til 195 kg hos barn og fra 71,7 kg til 130 kg hos voksne.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksikologi.

NOAEL ("no-observed-adverse-effect level") i toksisitetstester ved gjentatt dosering på rotter og hunder med opptil henholdsvis 26 og 39 ukers varighet, frembrakte eksponeringsmarginer som var henholdsvis ca. 147 og 227 ganger høyere enn ved eksponering hos mennesker ved anbefalt dose på 25 mg alogliptin.

Alogliptin var ikke gentoksisk i et standard spekter av *in vitro*- og *in vivo*-gentoksisitetsstudier.

Alogliptin var ikke karsinogent i 2-årige karsinogenitetsstudier utført på rotter og mus. Minimal til mild ukomplisert overgangsepitelhyperplasi ble sett i urinblæren hos hannrotter, ved laveste brukte dose (27 ganger høyere enn human eksponering) uten etablering av en klar NOEL (no observed effect level).



Det ble ikke observert bivirkninger av alogliptin på fertilitet, reproduksjonsevne eller tidlig embryonal utvikling hos rotter opptil en systemisk eksponering langt over human eksponering ved anbefalt dose. Selv om fertiliteten ikke ble påvirket, ble det observert en svak statistisk økning i antall unormale sædceller hos hanner ved en eksponering langt over human eksponering ved anbefalt dose.

Alogliptin krysser placentabarrieren hos rotter.

Alogliptin var ikke teratogent hos rotter eller kaniner ved en systemisk eksponering ved NOAEL langt over human eksponering ved anbefalt dose. Høyere doser av alogliptin var ikke teratogent, men ga maternal toksisitet og ble forbundet med forsinket og/eller manglende ossifikasjon og redusert føtal kroppsvekt.

I en pre- og postnatal utviklingsstudie på rotter skadet ikke eksponeringer langt over human eksponering ved anbefalt dose, utviklingen av embryoet og påvirket heller ikke avkommets vekst og utvikling. Høyere doser av alogliptin reduserte avkommets kroppsvekt og fremkalte noen utviklingseffekter som anses som sekundære til lav kroppsvekt.

Studier på diegivende rotter indikerer at alogliptin utskilles i morsmelk.

Det ble ikke observert alogliptinrelaterte effekter hos unge rotter etter administrering med gjentatt dosering i 4 og 8 uker.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### Tablettkjerne

Mannitol  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Hydroksypropylcellulose  
Krysskarmellosenatrium  
Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

Hypromellose  
Titandioksid (E171)  
Rødt jernoksid (E172)  
Gult jernoksid (E172)  
Makrogol 8000

#### Trykksverte

Skjellakk  
Svart jernoksid (E172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blistere av polyklortrifluoretylen (PCTFE) / polyvinylklorid (PVC) med gjennomtrykkbart deksel av aluminiumsfolie. Pakningsstørrelser på 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

EU/1/13/844/001-030

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. september 2013

Dato for siste fornyelse: 24. mai 2018

### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Takeda Ireland Ltd.  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co Wicklow  
Irland

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vipidia 6,25 mg filmdrasjerte tablett

alogliptin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 6,25 mg alogliptin (som benzoat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmdrasjerte tablett  
14 filmdrasjerte tablett  
28 filmdrasjerte tablett  
30 filmdrasjerte tablett  
56 filmdrasjerte tablett  
60 filmdrasjerte tablett  
84 filmdrasjerte tablett  
90 filmdrasjerte tablett  
98 filmdrasjerte tablett  
100 filmdrasjerte tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vipidia 6,25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet



**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vipidia 6,25 mg tablettar

alogliptin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vipidia 12,5 mg filmdrasjerte tablett

alogliptin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 12,5 mg alogliptin (som benzoat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmdrasjerte tablett  
14 filmdrasjerte tablett  
28 filmdrasjerte tablett  
30 filmdrasjerte tablett  
56 filmdrasjerte tablett  
60 filmdrasjerte tablett  
84 filmdrasjerte tablett  
90 filmdrasjerte tablett  
98 filmdrasjerte tablett  
100 filmdrasjerte tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vipidia 12,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vipidia 12,5 mg tablettar

alogliptin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vipidia 25 mg filmdrasjerte tabletter

alogliptin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 25 mg alogliptin (som benzoat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmdrasjerte tabletter  
14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
60 filmdrasjerte tabletter  
84 filmdrasjerte tabletter  
90 filmdrasjerte tabletter  
98 filmdrasjerte tabletter  
100 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Vipidia 25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet



**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vipidia 25 mg tabletter

alogliptin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

**Vipidia 25 mg filmdrasjerte tabletter**  
**Vipidia 12,5 mg filmdrasjerte tabletter**  
**Vipidia 6,25 mg filmdrasjerte tabletter**  
alogliptin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Vipidia er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Vipidia
3. Hvordan du bruker Vipidia
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vipidia
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

### **1. Hva Vipidia er, og hva det brukes mot**

Vipidia inneholder virkestoffet alogliptin som tilhører en gruppe legemidler som kalles DPP-4-hemmere (dipeptidylpeptidase-4-hemmere) som er orale antidiabetika. Det brukes til å senke blodsukkernivåer hos voksne med diabetes type 2. Diabetes type 2 kalles også ikke-insulinavhengig diabetes mellitus eller NIDDM.

Vipidia virker ved å øke nivået av insulin i kroppen etter et måltid samt redusere mengden av sukker i kroppen. Det må tas sammen med andre antidiabetiske legemidler som legen din foreskriver, for eksempel sulfonylurea (f.eks. glipizid, tolbutamid, glibenklamid), metformin og/eller tiazolidindionpreparater (f.eks. pioglitazon) og metformin og/eller insulin.

Vipidia tas når blodsukkeret ikke kan kontrolleres tilstrekkelig med diett, trening og ett eller flere av disse andre orale antidiabetiske legemidlene. Det er viktig at du fortsetter å ta de antidiabetika som er foreskrevet, og følger råd om kosthold og trening som sykepleier eller lege har gitt deg.

### **2. Hva du må vite før du bruker Vipidia**

#### **Bruk ikke Vipidia**

- dersom du er allergisk overfor alogliptin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har hatt en alvorlig allergisk reaksjon med noen andre lignende legemidler som du tar for å kontrollere blodsukkeret ditt. Symptomer på alvorlig allergisk reaksjon kan inkludere utslett, røde blemmer på huden din (elveblest), hevelse i ansiktet, lepper, tunge og svelg som kan gjøre det vanskelig å puste eller svelge. Ytterligere symptomer kan inkludere generell kløe og varmekfølelse som særlig påvirker hodebunnen, munn, svelg, håndflaten eller fotsålen (Stevens-Johnson syndrom).

## **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker Vipidia:

- dersom du har diabetes type 1 (kroppen din produserer ikke insulin).
- dersom du har diabetisk ketoacidose (en komplikasjon av diabetes som oppstår når kroppen ikke er i stand til å bryte ned glukose fordi det ikke er nok insulin). Symptomene inkluderer unormal tørste, hyppig vannlating, manglende matlyst, kvalme eller oppkast og hurtig vekttap.
- dersom du tar et antidiabetisk legemiddel som kalles sulfonylurea (f.eks. glipizid, tolbutamid, glibenklamid) eller insulin. Legen din ønsker muligens å redusere dosen av sulfonylurea eller insulin når du tar noen av disse sammen med Vipidia, for å unngå for lavt blodsukker (hypoglykemi).
- dersom du har nyresykdom. Du kan likevel ta dette legemidlet, men legen din kan redusere dosen.
- dersom du har en leversykdom.
- dersom du lider av hjertesvikt.
- dersom du tar insulin eller en anti-diabetisk medisin, vil legen din muligens redusere dosen av det andre anti-diabetiske legemidlet eller insulin når du tar ett av dem sammen med Vipidia, for å unngå lavt blodsukker.
- dersom du har eller har hatt sykdom i bukspyttkjertelen.

Kontakt legen din hvis du opplever å få blemmer på huden, da det kan være et tegn på en lidelse som heter bulløs pemfigoid. Det kan hende legen ber deg om å slutte å ta alogliptin.

## **Barn og ungdom**

Vipidia anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende effekt for disse pasientene.

## **Andre legemidler og Vipidia**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

## **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ingen erfaring med bruk av Vipidia hos gravide kvinner eller kvinner som ammer. Vipidia bør ikke brukes under graviditet eller amming. Legen vil hjelpe deg å avgjøre om du bør fortsette med amming eller fortsette med Vipidia.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er ikke kjent at Vipidia påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Å ta Vipidia i kombinasjon med andre antidiabetiske legemidler som kalles sulfonylureapreparater, insulin eller kombinasjonsbehandling med tiazolidindion og metformin kan forårsake for lavt blodsukkernivå (hypoglykemi), som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## **Vipidia inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Vipidia**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen din vil forskrive Vipidia sammen med en eller flere andre medisiner for å kontrollere blodsukkernivået ditt. Legen din vil fortelle deg om du trenger å endre mengden av andre legemidler du tar.

Den anbefalte dosen er 25 mg én gang om dagen.

#### Pasienter med nyresykdom

Hvis du har en nyresykdom, kan legen forskrive en lavere dose. Dette kan være 12,5 eller 6,25 mg én gang om dagen, avhengig av alvorlighetsgraden av nyresykdommen.

#### Pasienter med leversykdom

Hvis du har svakt eller moderat redusert leverfunksjon, er anbefalt dose Vipidia 25 mg én gang om dagen. Dette legemidlet anbefales ikke for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon på grunn av manglende data for disse pasientene.

Svelg tablettene hele med vann. Du kan ta denne medisinen med eller uten mat.

#### **Dersom du tar for mye av Vipidia**

Dersom du har tatt flere tabletter enn du skulle, eller dersom noen andre eller et barn har tatt medisinen din, må du kontakte eller oppsøke legevakt umiddelbart. Ta med deg dette pakningsvedlegget eller noen tabletter, slik at legen vet nøyaktig hvilken medisin det er tale om.

#### **Dersom du har glemt å ta Vipidia**

Hvis du glemmer å ta en dose, tar du den så snart du husker det. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

#### **Dersom du avbryter behandling med Vipidia**

Ikke slutt å ta Vipidia uten å rådføre deg med legen din først. Blodsukkernivået kan øke når du slutter å ta Vipidia.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Slutt å ta Vipidia og kontakt lege umiddelbart** dersom du merker noen av de følgende **alvorlige bivirkningene**:

**Ikke kjent** (hyppighet kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data):

- **En allergisk reaksjon.** Symptomene kan omfatte: utslett, elveblest, problemer med å puste eller svelge, hevelse i lepper, ansikt, svelg eller tunge og følelse av å besvime.
- **En alvorlig allergisk reaksjon:** sår eller flekker i huden, som kan utvikle seg til et sår med bleke eller røde ringer rundt, blemmedannelse og/eller hudavskalling, muligens med symptomer som kløe, feber, sykdomsfølelse, vonde ledd, synsproblemer, brennende følelse, smertefulle eller kløende øyne eller munnsår (Stevens-Johnson syndrom og erythema multiforme).
- **Alvorlige og vedvarende smerter** rundt mageområdet, og som kan stråle ut i ryggen, samt kvalme og oppkast ettersom dette kan være tegn på betent bukspyttkjertel (pankreatitt).

Du bør også **ta det opp med legen** dersom du opplever følgende bivirkninger:

**Vanlige** (kan berøre opptil 1 av 10 personer):

- **Symptomer på lavt blodsukker** (hypoglykemi) kan oppstå når Vipidia tas i kombinasjon med insulin eller sulfonylurea (f.eks. glipizid, tolbutamid, glibenklamid). **Symptomer kan inkludere** skjelving, svetting, angst, tåkesyn, prikking på leppene, blekhet, endret stemningsleie eller forvirring. Blodsukkeret ditt kan falle under normalt nivå, men kan økes igjen ved å ta sukker. Det anbefales at du har med deg sukkerbiter, søtsaker, kjeks eller sukkerholdig fruktsaft.
- Forkjølelseslignende symptomer som sår hals og tett nese
- Utslett

- Kløe i huden
- Hodepine
- Magesmerter
- Diaré
- Fordøyelsesvansker, halsbrann

#### **Ikke kjent:**

- Leverproblemer som kvalme eller oppkast, magesmerter, uvanlig og uventet tretthet, tap av appetitt, mørk urin eller gulning av hud eller øyne.
- Betennelse i bindevevet i nyrene (interstitiell nefritt).
- Blemmedannelse på huden (bulløs pemfigoid).

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

### **5. Hvordan du oppbevarer Vipidia**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisteren. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

### **6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon**

#### **Sammensetning av Vipidia**

- **Virkestoffet** er alogliptin.

Hver tablett á 25 mg inneholder alogliptinbenzoat tilsvarende 25 mg alogliptin

- **Andre innholdsstoffer** er: mannitol, mikrokrystallinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, hypromellose, titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172), makrogol 8000, skjellakk og svart jernoksid (E172).

Hver tablett á 12,5 mg inneholder alogliptinbenzoat tilsvarende 12,5 mg alogliptin

- **Andre innholdsstoffer** er: mannitol, mikrokrystallinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, hypromellose, titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), makrogol 8000, skjellakk og svart jernoksid (E172).

Hver tablett á 6,25 mg inneholder alogliptinbenzoat tilsvarende 6,25 mg alogliptin

- **Andre innholdsstoffer** er: mannitol, mikrokrystallinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, hypromellose, titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172), makrogol 8000, skjellakk og svart jernoksid (E172).

#### **Hvordan Vipidia ser ut og innholdet i pakningen**

- Vipidia 25 mg filmdrasjerte tablett (tablett) er lys røde, ovale (ca. 9,1 mm lange og 5,1 mm brede), bikonvekse, filmdrasjerte tablett, med "TAK" og "ALG-25" trykt i grå trykkfarge på den ene siden.
- Vipidia 12,5 mg filmdrasjerte tablett (tablett) er gule, ovale (ca. 9,1 mm lange og 5,1 mm brede), bikonvekse, filmdrasjerte tablett, med "TAK" og "ALG-12.5" trykt i grå trykkfarge på den ene siden.

- Vipidia 6,25 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er lys rosa, ovale (ca. 9,1 mm lange og 5,1 mm brede), bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, med "TAK" og "ALG-6.25" trykt i grå trykkfarge på den ene siden.

Vipidia fås i blisterpakninger med 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

#### **Tilvirker**

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co. Wicklow  
Irland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### **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

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).