

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viridia 6,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει βενζοϊκή αλογλιπτίνη που ισοδυναμεί με 6,25 mg αλογλιπτίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Ελαφρώς ροζ, ωοειδή (με μήκος 9,1 mm και πλάτος 5,1 mm περίπου), αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με τις ενδείξεις «TAK» και «ALG-6.25» τυπωμένες με γκριζα μελάνη στη μία πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Viridia ενδείκνυται σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη γλυκόζη, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης, όταν αυτά, μαζί με δίαιτα και άσκηση, δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1 για τα διαθέσιμα δεδομένα στους διάφορους συνδυασμούς).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Για τα διάφορα δοσολογικά σχήματα, το Viridia διατίθεται σε επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε περιεκτικότητες των 25 mg, 12,5 mg και 6,25 mg.

#### *Ενήλικες (≥ 18 ετών)*

Η συνιστώμενη δόση αλογλιπτίνης είναι ένα δισκίο των 25 mg άπαξ ημερησίως ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη, σε μια θειαζολιδινεδιόνη, σε μια σουλφονουλουρία ή στην ινσουλίνη ή ως τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μια θειαζολιδινεδιόνη ή ινσουλίνη.

Όταν η αλογλιπτίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μετφορμίνη και/ή μια θειαζολιδινεδιόνη, η δόση της μετφορμίνης και/ή της θειαζολιδινεδιόνης πρέπει να διατηρείται και το Viridia να χορηγείται ταυτόχρονα.

Όταν η αλογλιπτίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία ή με ινσουλίνη, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης σουλφονουλουρίας ή ινσουλίνης προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση της αλογλιπτίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη και μια θειαζολιδινεδιόνη, καθώς έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας με αυτήν την τριπλή θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση υπογλυκαιμίας, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης θειαζολιδινεδιόνης ή μετφορμίνης.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αλογλιπτίνης όταν χρησιμοποιείται ως τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μια σουλφονουλουρία δεν έχουν τεκμηριωθεί πλήρως.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης βάσει της ηλικίας. Ωστόσο, η δοσολογία της αλογλιπτίνης πρέπει να είναι συντηρητική σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας, λόγω της πιθανότητας μειωμένης νεφρικής λειτουργίας σε αυτόν τον πληθυσμό.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης > 50 έως ≤ 80 ml/min), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της αλογλιπτίνης (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 έως ≤ 50 ml/min), θα πρέπει να χορηγείται το μισό της συνιστώμενης δόσης αλογλιπτίνης (12,5 mg άπαξ ημερησίως, βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση, πρέπει να χορηγείται το ένα τέταρτο της συνιστώμενης δόσης αλογλιπτίνης (6,25 mg άπαξ ημερησίως). Η αλογλιπτίνη μπορεί να χορηγηθεί ανεξαρτήτως του χρόνου πραγματοποίησης της διύλισης. Η εμπειρία σε ασθενείς για τους οποίους απαιτείται νεφρική διύλιση είναι περιορισμένη. Η αλογλιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς οι οποίοι υφίστανται περιτοναϊκή διύλιση (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Συνιστάται κατάλληλη αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας πριν από την έναρξη της θεραπείας και, στη συνέχεια, περιοδικά (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογίες κατά Child-Pugh της τάξης του 5 έως 9). Η αλογλιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh > 9) και, ως εκ τούτου, η χρήση της δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vripidia σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Vripidia πρέπει να λαμβάνεται άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό.

Αν παραλειφθεί μια δόση, πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις το θυμηθεί ο ασθενής. Δεν πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση μέσα στην ίδια ημέρα.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή ιστορικό σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων της

αναφυλακτικής αντίδρασης, της αναφυλακτικής καταπληξίας και του αγγειοοιδήματος, σε οποιονδήποτε αναστολέα διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Γενικά

Το ViiVidia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή για την αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης. Το ViiVidia δεν αποτελεί υποκατάστατο της ινσουλίνης σε ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς.

##### Χρήση με άλλα αντιυπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα και υπογλυκαιμία

Λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμίας σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία, μια ινσουλίνη ή με θεραπεία συνδυασμού με μια θειαζολιδινεδιόνη και μετφορμίνη, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης αυτών των φαρμάκων προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας όταν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με την αλογλιπτίνη (βλ. παράγραφο 4.2).

##### Μη μελετηθέντες συνδυασμοί

Η αλογλιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αναστολείς του συμμεταφορέα-2 γλυκόζης-νατρίου (SGLT-2) ή με ανάλογα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1) ούτε και επίσημα ως τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονουλουρία.

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς υπάρχει ανάγκη προσαρμογής της δόσης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση, συνιστάται κατάλληλη αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας πριν από την έναρξη της αγωγής με αλογλιπτίνη και, στη συνέχεια, περιοδικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Η εμπειρία σε ασθενείς για τους οποίους απαιτείται νεφρική διύλιση είναι περιορισμένη. Η αλογλιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς οι οποίοι υφίστανται περιτοναϊκή διύλιση (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Η αλογλιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh > 9) και, ως εκ τούτου, η χρήση της δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

##### Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία όσον αφορά τη χρήση της αλογλιπτίνης σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια λειτουργικής κατηγορίας κατά New York Heart Association (Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης - NYHA) τάξης III και IV είναι περιορισμένη και απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

##### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων, του αγγειοοιδήματος και των αποφολιδωτικών δερματικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και του πολύμορφου ερυθήματος, παρατηρήθηκαν για τους αναστολείς της DPP-4 και αναφέρθηκαν αυθόρμητα για την αλογλιπτίνη μετά την κυκλοφορία. Σε κλινικές μελέτες της αλογλιπτίνης, αναφέρθηκαν αναφυλακτικές αντιδράσεις με χαμηλή επίπτωση.

## Οξεία παγκρεατίτιδα

Η χρήση των αναστολέων της DPP-4 έχει συσχετισθεί με κίνδυνο εμφάνισης οξείας παγκρεατίτιδας. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από 13 μελέτες, τα συνολικά ποσοστά αναφορών παγκρεατίτιδας στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης, 12,5 mg αλογλιπτίνης, ενεργό συγκριτικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο ήταν 2, 1, 1 ή 0 συμβάντα ανά 1.000 ανθρωποέτη, αντίστοιχα. Στη μελέτη έκβασης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων τα ποσοστά αναφορών παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αλογλιπτίνη ή εικονικό φάρμακο ήταν 3 ή 2 συμβάντα ανά 1.000 ανθρωποέτη, αντίστοιχως. Έχουν αναφερθεί αυθόρμητα ανεπιθύμητες αντιδράσεις οξείας παγκρεατίτιδας από την χρήση του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με το χαρακτηριστικό σύμπτωμα της οξείας παγκρεατίτιδας: επίμονο, σοβαρό κοιλιακό άλγος, το οποίο ενδέχεται να διαχέεται στην πλάτη. Αν υπάρχει υποψία παγκρεατίτιδας, το Viridia πρέπει να διακοπεί. Εάν επιβεβαιωθεί οξεία παγκρεατίτιδα, δεν πρέπει να γίνει επανέναρξη χορήγησης Viridia. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας.

## Επιδράσεις στο ήπαρ

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, έχουν ληφθεί αναφορές για ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας. Δεν έχει τεκμηριωθεί κάποια αιτιακή σχέση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πιθανές ηπατικές διαταραχές. Απαιτείται η άμεση διενέργεια ηπατικών δοκιμασιών σε ασθενείς με συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη. Εάν παρατηρηθεί κάποια διαταραχή και δεν προσδιοριστεί κάποια άλλη αιτιολογία, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με αλογλιπτίνη.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αλογλιπτίνη

Η αλογλιπτίνη απεκκρίνεται κυρίως αμετάβλητη στα ούρα και ο μεταβολισμός μέσω του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος (CYP) P450 είναι αμελητέος (βλ. παράγραφο 5.2). Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται ούτε έχουν τεκμηριωθεί αλληλεπιδράσεις με αναστολείς του CYP.

Αποτελέσματα από κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων καταδεικνύουν επίσης ότι δεν υπάρχουν κλινικά σχετικές επιδράσεις της γεμφιβροζίλης (αναστολέα του CYP2C8/9), της φλουκοναζόλης (αναστολέα του CYP2C9), της κετοконаζόλης (αναστολέα του CYP3A4), της κυκλοσπορίνης (αναστολέα της p-γλυκοπρωτεΐνης), της βογλιμπόζης (αναστολέα της άλφα γλυκοσιδάσης), της διγοξίνης, της μετορμίνης, της σιμετιδίνης, της πιογλιταζόνης ή της ατορβαστατίνης, στη φαρμακοκινητική της αλογλιπτίνης.

### Επιδράσεις της αλογλιπτίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Μελέτες *in vitro* υποστηρίζουν ότι η αλογλιπτίνη δεν αναστέλλει ούτε επάγει τις ισομορφές του CYP 450 στις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με τη συνιστώμενη δόση των 25 mg αλογλιπτίνης (βλ. παράγραφο 5.2). Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται ούτε έχουν τεκμηριωθεί αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα ισομορφών του CYP 450. Σε μελέτες *in vitro*, η αλογλιπτίνη δεν αποτελεί ούτε υπόστρωμα ούτε αναστολέα βασικών μεταφορέων που σχετίζονται με τη μεταφορά φαρμάκων στους νεφρούς: του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1, του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 3 ή του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2). Επιπλέον, τα κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν αλληλεπίδραση με αναστολείς ή υποστρώματα της p-γλυκοπρωτεΐνης.

Σε κλινικές μελέτες, η αλογλιπτίνη δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική της καφεΐνης, της (R)-βαρφαρίνης, της πιογλιταζόνης, της γλυβουρίδης, της τολβουταμίδης, της (S)-βαρφαρίνης, της δεξτρομεθορφάνης, της ατορβαστατίνης, της μιδαζολάμης, ενός από του στόματος αντισυλληπτικού (νορεθινδρόνη και αιθινυλοιστραδιόλη), της διγοξίνης, της φεξοφεναδίνης, της μετορμίνης ή της σιμετιδίνης, παρέχοντας έτσι *in vivo* απόδειξη μικρής τάσης

για πρόκληση αλληλεπιδράσεων με υποστρώματα των CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, της p-γλυκοπρωτεΐνης και του OCT2.

Σε υγιή υποκείμενα, η αλογλιπτίνη δεν είχε επίδραση στο χρόνο προθρομβίνης ή στη Διεθνή Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με βαρφαρίνη.

#### Συνδυασμός με άλλα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα

Αποτελέσματα από μελέτες με μετφορμίνη, πιογλιταζόνη (θειαζολιδινεδιόνη), βογλιμπόζη (αναστολέα της άλφα γλυκοσιδάσης) και γλυβουρίδη (σουλφονουρία) δεν κατέδειξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αλογλιπτίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς συνέπειες όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέσο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση της αλογλιπτίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αλογλιπτίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση της αλογλιπτίνης στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα θηλάζοντα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Απόφαση για το αν πρέπει να διακοπεί ο θηλασμός ή να διακοπεί η θεραπεία με αλογλιπτίνη πρέπει να λαμβάνεται έχοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με την αλογλιπτίνη για την γυναίκα.

#### Γονιμότητα

Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της αλογλιπτίνης στη γονιμότητα στον άνθρωπο. Σε μελέτες σε ζώα δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Vripidia δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας, ιδιαίτερα όταν λαμβάνουν θεραπεία σε συνδυασμό με σουλφονουρία, ινσουλίνη ή θεραπεία συνδυασμού με θειαζολιδινεδιόνη και μετφορμίνη.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι παρεχόμενες πληροφορίες βασίζονται σε σύνολο 9.405 ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 3.750 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και 2.476 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 12,5 mg αλογλιπτίνης, οι οποίοι συμμετείχαν σε μία κλινική μελέτη φάσης II ή σε 12 κλινικές μελέτες φάσης III οι οποίες ήταν διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο ή ενεργό συγκριτικό φάρμακο. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε επίσης μελέτη έκβασης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με 5.380 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και πρόσφατο συμβάν οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, με 2.701 ασθενείς τυχαιοποιημένους στην ομάδα αλογλιπτίνης και 2.679 τυχαιοποιημένους στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Αυτές οι μελέτες αξιολόγησαν τις επιδράσεις της αλογλιπτίνης στο γλυκαιμικό έλεγχο και την ασφάλειά της ως μονοθεραπείας, ως αρχικής θεραπείας συνδυασμού με μετφορμίνη ή μια θειαζολιδινεδιόνη καθώς και

ως επιπρόσθετης θεραπείας σε μετορμίνη ή σε μια σουλφονουλουρία ή σε μια θειαζολιδινεδιόνη (με ή χωρίς μετορμίνη ή μια σουλφονουλουρία) ή σε ινσουλίνη (με ή χωρίς μετορμίνη).

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από 13 μελέτες, οι συνολικές συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων, σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων και ανεπιθύμητων συμβάντων που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν συγκρίσιμες στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης, 12,5 mg αλογλιπτίνης, ενεργό συγκριτικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο.

Η πλέον συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης ήταν η κεφαλαλγία.

Η ασφάλεια της αλογλιπτίνης στους ηλικιωμένους ( $\geq 65$  ετών) και τους μη ηλικιωμένους ( $< 65$  ετών) ασθενείς ήταν παρόμοια.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών με ταξινόμηση σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν στις συγκεντρωτικές ελεγχόμενες κύριες κλινικές δοκιμές φάσης 3 της αλογλιπτίνης, ως μονοθεραπείας και ως επιπρόσθετης θεραπείας συνδυασμού με τη συμμετοχή 5.659 ασθενών, παρατίθενται παρακάτω (Πίνακας 1).

| <b>Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε συγκεντρωτικές ελεγχόμενες κύριες κλινικές μελέτες φάσης 3</b> |   |
|--|---|
| <b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>  | <b>Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων</b> |
| Ανεπιθύμητη αντίδραση  |   |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις   |   |
| Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος  | Συχνές                                    |
| Ρινοφαρυγγίτιδα  | Συχνές                                    |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος   |   |
| Κεφαλαλγία   | Συχνές                                    |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού  |   |
| Κοιλιακό άλγος   | Συχνές                                    |
| Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση  | Συχνές                                    |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού  |   |
| Κνησμός  | Συχνές                                    |
| Εξάνθημα   | Συχνές                                    |

#### *Εμπειρία μετά την κυκλοφορία*

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τις επιπλέον ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν αυθόρμητα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

| <b>Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν αυθόρμητα μετά την κυκλοφορία της αλογλιπτίνης στην αγορά</b>  |  |
|---|--|
| <b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b><br>Ανεπιθύμητη αντίδραση  | <b>Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων</b>        |
| <i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i><br>Υπερευαισθησία   | Μη γνωστή  |
| <i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i><br>Οξεία παγκρεατίτιδα   | Μη γνωστή  |
| <i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i><br>Ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης ηπατικής ανεπάρκειας   | Μη γνωστή  |
| <i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i><br>Αποφολιδωτικές δερματικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson<br>Πολύμορφο ερύθημα<br>Αγγειοοίδημα<br>Κνίδωση | Μη γνωστή<br>Μη γνωστή<br>Μη γνωστή<br>Μη γνωστή |

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Οι υψηλότερες δόσεις αλογλιπτίνης που χορηγήθηκαν σε κλινικές δοκιμές ήταν εφάπαξ δόσεις των 800 mg σε υγιή άτομα και δόσεις των 400 mg άπαξ ημερησίως για 14 ημέρες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ισοδύναμες με 32 φορές και 16 φορές πάνω από τη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 25 mg αλογλιπτίνης, αντίστοιχα).

#### Διαχείριση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμοστούν τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, όπως επιβάλλεται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Ελάχιστες ποσότητες αλογλιπτίνης απομακρύνονται μέσω της αιμοκάθαρσης (περίπου 7% της ουσίας απομακρύνθηκε κατά τη διάρκεια μιας τριώρης συνεδρίας αιμοκάθαρσης). Ως εκ τούτου, σε περίπτωση υπερδοσολογίας το όφελος της αιμοκάθαρσης είναι μικρό. Δεν είναι γνωστό αν η αλογλιπτίνη απομακρύνεται μέσω περιτοναϊκής διύλισης.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο διαβήτη, αναστολείς διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4).

Κωδικός ATC: A10BH04.

#### Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αλογλιπτίνη αποτελεί ισχυρό και υψηλής εκλεκτικότητας αναστολέα της DPP-4, με >10.000 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα αναφορικά με την DPP-4 απ' ό,τι για άλλα σχετικά ένζυμα,



συμπεριλαμβανομένων της DPP-8 και της DPP-9. Η DPP-4 είναι το κύριο ένζυμο που συμμετέχει στην ταχεία αποικοδόμηση των ινκρετινών, του πεπτιδίου GLP-1 (γλυκαγονόμορφο πεπτιδίο-1) και του GIP (εξαρτώμενο από τη γλυκόζη ινσουλινοτρόπο πολυπεπτιδίο), που απελευθερώνονται από το έντερο και των οποίων τα επίπεδα αυξάνονται κατά την απόκριση σε ένα γεύμα. Τα GLP-1 και GIP αυξάνουν τη βιοσύνθεση ινσουλίνης και την έκκρισή της από τα παγκρεατικά β-κύτταρα, ενώ το GLP-1 αναστέλλει επίσης την έκκριση γλυκαγόνης και την παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ. Συνεπώς, η αλογλιπτίνη βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο μέσω ενός εξαρτώμενου από τη γλυκόζη μηχανισμού, μέσω του οποίου αυξάνεται η απελευθέρωση ινσουλίνης, ενώ καταστέλλονται τα επίπεδα γλυκαγόνης όταν τα επίπεδα γλυκόζης είναι υψηλά.

### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αλογλιπτίνη έχει μελετηθεί ως μονοθεραπεία, ως αρχική θεραπεία συνδυασμού με μετφορμίνη ή μια θειαζολιδινεδιόνη, καθώς και ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη ή σε μια σουλφονουλουρία ή σε μια θειαζολιδινεδιόνη (με ή χωρίς μετφορμίνη ή μια σουλφονουλουρία) ή σε ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη).

Η χορήγηση 25 mg αλογλιπτίνης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οδήγησε στη μέγιστη αναστολή της DPP-4 εντός 1 με 2 ωρών και υπερέβη το 93%, τόσο μετά από εφάπαξ δόση 25 mg όσο και μετά από 14 ημέρες χορήγησης άπαξ ημερησίως. Η αναστολή της DPP-4 παρέμεινε πάνω από το 81% 24 ώρες μετά από 14 ημέρες χορήγησης. Έπειτα από μεσοτίμηση των μεταγευματικών συγκεντρώσεων γλυκόζης 4 ωρών μεταξύ πρωινού, μεσημεριανού και βραδινού γεύματος, η θεραπεία 14 ημερών με 25 mg αλογλιπτίνης οδήγησε σε μέση διορθωμένη μείωση, βάσει εικονικού φαρμάκου, από την έναρξη της θεραπείας κατά 35,2 mg/dl.

Τόσο η μονοθεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης όσο και η θεραπεία με αλογλιπτίνη σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης κατέδειξαν σημαντικές μειώσεις της μεταγευματικής γλυκόζης και της μεταγευματικής γλυκαγόνης, ενώ τα επίπεδα του μεταγευματικού ενεργού GLP-1 αυξήθηκαν σημαντικά κατά την Εβδομάδα 16 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ( $p < 0,05$ ). Επιπρόσθετα, η μονοθεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης πέτυχαν στατιστικά σημαντικές ( $p < 0,001$ ) μειώσεις στα ολικά τριγλυκερίδια κατά την Εβδομάδα 16, όπως μετρήθηκαν από τη μεταγευματική αυξητική μεταβολή της  $AUC_{(0-8)}$  από την έναρξη της θεραπείας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Συνολικά 14.779 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 6.448 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και 2.476 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 12,5 mg αλογλιπτίνης, συμμετείχαν σε μία κλινική μελέτη φάσης II ή σε 13 κλινικές μελέτες φάσης III (συμπεριλαμβανομένης και μελέτης έκβασης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων), οι οποίες ήταν διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο ή ενεργό συγκριτικό φάρμακο, για την αξιολόγηση των επιδράσεων της αλογλιπτίνης επί του γλυκαιμικού ελέγχου και της ασφάλειάς της. Σε αυτές τις μελέτες, 2.257 ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αλογλιπτίνη ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών και 386 ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αλογλιπτίνη ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών. Οι μελέτες περιελάμβαναν 5.744 ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, 1.290 ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 482 ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία/ νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αλογλιπτίνη.

Στο σύνολο, η αγωγή με τη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 25 mg αλογλιπτίνης βελτίωσε το γλυκαιμικό έλεγχο όταν χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία και ως αρχική ή επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού. Αυτό προσδιορίστηκε από τις κλινικά και στατιστικά σημαντικές μειώσεις της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας έναντι του συγκριτικού φαρμάκου από την αρχή της θεραπείας έως το καταληκτικό σημείο της μελέτης. Οι μειώσεις της HbA1c ήταν παρόμοιες στις διαφορετικές υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων αυτών της νεφρικής δυσλειτουργίας, της ηλικίας, του φύλου και του δείκτη μάζας σώματος, ενώ οι διαφορές μεταξύ των φυλών (π.χ. λευκών και μη λευκών) ήταν μικρές. Κλινικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c έναντι του συγκριτικού φαρμάκου παρατηρήθηκαν επίσης με τα 25 mg αλογλιπτίνης ανεξαρτήτως της αγωγής υποβάθρου πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η υψηλότερη τιμή της HbA1c πριν από την έναρξη τη θεραπείας σχετίστηκε με υψηλότερη μείωση της HbA1c. Γενικά, η επίδραση της αλογλιπτίνης στο σωματικό βάρος και τα λιπίδια ήταν ουδέτερη.

#### *Η αλογλιπτίνη ως μονοθεραπεία*

Η αγωγή με 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στις τιμές της HbA1c και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού/ συγκριτικού φαρμάκου την Εβδομάδα 26 (Πίνακας 3).

#### *Η αλογλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη*

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.847 mg) οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στις τιμές της HbA1c και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας κατά την Εβδομάδα 26 συγκριτικά με την προσθήκη εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 3). Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε αγωγή με 25 mg αλογλιπτίνης (44,4%) πέτυχαν τα στοχευόμενα επίπεδα HbA1c του  $\leq 7,0\%$  συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (18,3%) την Εβδομάδα 26 ( $p < 0,001$ ).

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.835 mg) οδήγησε σε βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στην τιμή της HbA1c κατά την Εβδομάδα 52 και Εβδομάδα 104. Την Εβδομάδα 52 η μείωση στην τιμή της HbA1c κατά 25 mg αλογλιπτίνης συν μετφορμίνη (-0,76%, Πίνακας 4) ήταν παρόμοια με εκείνη που προέκυψε με τη θεραπεία με γλιπιζίδη (μέση δόση = 5,2 mg) σε συνδυασμό με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.824 mg, -0,73%). Την Εβδομάδα 104 η μείωση στην τιμή της HbA1c κατά 25 mg αλογλιπτίνης συν μετφορμίνη (-0,72%, Πίνακας 4) ήταν μεγαλύτερη από εκείνη που προέκυψε με τη θεραπεία με γλιπιζίδη συν μετφορμίνη (-0,59%). Η μέση μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας κατά την Εβδομάδα 52 για τη θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και μετφορμίνης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη απ' ό,τι εκείνη της θεραπείας με γλιπιζίδη και μετφορμίνη ( $p < 0,001$ ). Μέχρι την Εβδομάδα 104, η μέση μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας για τη θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και μετφορμίνης ήταν -3,2 mg/dL σε σύγκριση με 5,4 mg/dL για τη γλιπιζίδη και μετφορμίνη. Περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και μετφορμίνη (48,5%) πέτυχαν τα στοχευόμενα επίπεδα HbA1c του  $\leq 7,0\%$  συγκριτικά με εκείνους που υποβάλλονταν σε θεραπεία με γλιπιζίδη και μετφορμίνη (42,8%) ( $p = 0,004$ ).

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.835,3 mg) οδήγησε σε βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στην τιμή της HbA1c κατά την Εβδομάδα 52 (-0,61%), οι οποίες ήταν παρόμοιες με εκείνες που προέκυψαν με τη θεραπεία με γλιπιζίδη (μέση δόση = 5,2 mg) σε συνδυασμό με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.823,5 mg, -0,52%, Πίνακας 4). Η μέση μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας κατά την Εβδομάδα 52 για τη θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και μετφορμίνης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη απ' ό,τι εκείνη της θεραπείας με γλιπιζίδη και μετφορμίνη ( $p < 0,001$ ). Περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και μετφορμίνη (55,3%) πέτυχαν τα στοχευόμενα επίπεδα HbA1c του  $\leq 7,0\%$  συγκριτικά με εκείνους που υποβάλλονταν σε θεραπεία με γλιπιζίδη και μετφορμίνη (47,4%) την Εβδομάδα 52 ( $p < 0,001$ ).

*Η αλογλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε σουλφονουρία*

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με γλυβουρίδη (μέση δόση = 12,2 mg) οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στην τιμή της HbA1c κατά την Εβδομάδα 26 συγκριτικά με την προσθήκη εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 3). Η μέση μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας στην τιμή της γλυκόζης πλάσματος νηστείας κατά την Εβδομάδα 26 για τη θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης έδειξε μείωση κατά 8,4 mg/dl συγκριτικά με αύξηση κατά 2,2 mg/dl για το εικονικό φάρμακο. Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε αγωγή με 25 mg αλογλιπτίνης (34,8%) πέτυχαν τα στοχευμένα επίπεδα HbA1c του  $\leq 7,0\%$  συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (18,2%) την Εβδομάδα 26 ( $p = 0,002$ ).

*Η αλογλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε θειαζολιδινεδιόνη*

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με πιογλιταζόνη (μέση δόση = 35,0 mg, με ή χωρίς μετφορμίνη ή μια σουλφονουρία) οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στις τιμές της HbA1c και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας κατά την Εβδομάδα 26 συγκριτικά με την προσθήκη εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 3). Κλινικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκαν επίσης με την αγωγή 25 mg αλογλιπτίνης, ανεξαρτήτως από το αν οι ασθενείς υποβάλλονταν σε ταυτόχρονη θεραπεία με μετφορμίνη ή σουλφονουρία. Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε αγωγή με 25 mg αλογλιπτίνης (49,2%) πέτυχαν τα στοχευμένα επίπεδα HbA1c του  $\leq 7,0\%$  συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (34,0%) την Εβδομάδα 26 ( $p = 0,004$ ).

*Η αλογλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε θειαζολιδινεδιόνη με μετφορμίνη*

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με 30 mg πιογλιταζόνης σε συνδυασμό με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.867,9 mg) οδήγησε σε βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στην τιμή της HbA1c κατά την Εβδομάδα 52, οι οποίες ήταν τόσο μη κατώτερες όσο και στατιστικά ανώτερες εκείνων που προέκυψαν με τη θεραπεία με 45 mg πιογλιταζόνης σε συνδυασμό με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.847,6 mg, Πίνακας 4). Οι σημαντικές μειώσεις της HbA1c που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη ήταν σταθερές καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας των 52 εβδομάδων συγκριτικά με τη θεραπεία με 45 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη ( $p < 0,001$  σε όλα τα χρονικά σημεία). Επιπλέον, η μέση μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας την Εβδομάδα 52 για τη θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη ήταν σημαντικά μεγαλύτερη απ' ό,τι εκείνη της θεραπείας με 45 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη ( $p < 0,001$ ). Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη (33,2%) πέτυχαν τα στοχευόμενα επίπεδα HbA1c του  $\leq 7,0\%$  συγκριτικά με εκείνους που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 45 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη (21,3%) την Εβδομάδα 52 ( $p < 0,001$ ).

*Η αλογλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη)*

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με ινσουλίνη (μέση δόση = 56,5 IU, με ή χωρίς μετφορμίνη) οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στις τιμές της HbA1c και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας κατά την Εβδομάδα 26 συγκριτικά με την προσθήκη εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 3). Κλινικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκαν επίσης με την αγωγή 25 mg αλογλιπτίνης ανεξαρτήτως από το αν οι ασθενείς υποβάλλονταν σε ταυτόχρονη θεραπεία με μετφορμίνη. Περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε αγωγή με 25 mg αλογλιπτίνης (7,8%) πέτυχαν τα στοχευόμενα επίπεδα HbA1c του  $\leq 7,0\%$  συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (0,8%) την Εβδομάδα 26.

| <b>Πίνακας 3: Μεταβολή στην HbA1c (%) από την έναρξη της θεραπείας με αλογλιπτίνη 25 mg την Εβδομάδα 26 από μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (FAS, LOCF)</b>   |  |   |  |
|---|--|---|--|
| <b>Μελέτη</b>   | <b>Μέση αρχική τιμή HbA1c (%) (TA)</b> | <b>Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή της HbA1c (%)<sup>†</sup> (TΣ)</b> | <b>Διορθωθείσα με το εικονικό φάρμακο μεταβολή από την αρχική τιμή της HbA1c (%)<sup>†</sup> (αμφίπλευρο 95% ΔΕ)</b> |
| <i>Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη μονοθεραπείας</i>  |  |   |  |
| Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως (n=128)  | 7,91<br>(0,788)                        | -0,59<br>(0,066)  | -0,57*<br>(-0,80, -0,35)   |
| <i>Ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες επιπρόσθετης θεραπείας συνδυασμού</i>  |  |   |  |
| Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με μετφορμίνη (n=203)  | 7,93<br>(0,799)                        | -0,59<br>(0,054)  | -0,48*<br>(-0,67, -0,30)   |
| Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με μια σουλφονουρία (n=197)  | 8,09<br>(0,898)                        | -0,52<br>(0,058)  | -0,53*<br>(-0,73, -0,33)   |
| Θεραπεία με αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με μια θειαζολιδινεδιόν ± μετφορμίνη ή μια σουλφονουρία (n=195)  | 8,01<br>(0,837)                        | -0,80<br>(0,056)  | -0,61*<br>(-0,80, -0,41)   |
| Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με ινσουλίνη ± μετφορμίνη (n=126)  | 9,27<br>(1,127)                        | -0,71<br>(0,078)  | -0,59*<br>(-0,80, -0,37)   |
| FAS = Ομάδα πλήρους ανάλυσης<br>LOCF = Μεταφορά της τελευταίας παρατήρησης (last observation carried forward)<br><sup>†</sup> Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την κατάσταση πριν από τη θεραπεία κατά της υπεργλυκαιμίας και με βάση τις αρχικές τιμές<br>* p<0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή το εικονικό φάρμακο+θεραπεία συνδυασμού |  |   |  |

| <b>Πίνακας 4: Μεταβολή στην HbA1c (%) από την έναρξη της θεραπείας με αλογλιπτίνη 25 mg από ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη (PPS, LOCF)</b>   |  |   |  |
|---|--|---|--|
| <b>Μελέτη</b>   | <b>Μέση αρχική τιμή HbA1c (%) (TA)</b> | <b>Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή της HbA1c (%)<sup>†</sup> (ΤΣ)</b> | <b>Διορθωθείσα σύμφωνα με τη θεραπεία μεταβολή από την αρχική τιμή της HbA1c (%)<sup>†</sup> (μονόπλευρο ΔΕ)</b> |
| <i>Μελέτες επιπρόσθετης θεραπείας συνδυασμού</i>  |  |   |  |
| Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με μετφορμίνη έναντι μιας σουλφονυλουρίας + μετφορμίνης (n=537)<br>Μεταβολή την Εβδομάδα 52 (n=382)  | 7,61<br>(0,526)                        | -0,76<br>(0,027)  | -0,03<br>(άπειρο, 0,059)   |
| Μεταβολή την Εβδομάδα 104 (n=382)   | 7,61<br>(0,526)                        | -0,72<br>(0,037)  | -0,13*<br>(-άπειρο, -0,006)  |
| Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με μια θειαζολιδινεδιόνη + μετφορμίνη έναντι μιας τιτλοποιημένης θειαζολιδινεδιόνης + μετφορμίνης<br>Μεταβολή την Εβδομάδα 26 (n=303)  | 8,25<br>(0,820)                        | -0,89<br>(0,042)  | -0,47*<br>(άπειρο, -0,35)  |
| Μεταβολή την Εβδομάδα 52 (n=303)  | 8,25<br>(0,820)                        | -0,70<br>(0,048)  | -0,42*<br>(άπειρο, -0,28)  |
| PPS = ομάδα σύμφωνα με το πρωτόκολλο<br>LOCF = Μεταφορά της τελευταίας παρατήρησης (last observation carried forward)<br>* Στατιστικά αποδεδειγμένη μη κατωτερότητα και ανωτερότητα<br><sup>†</sup> Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την κατάσταση πριν από τη θεραπεία κατά της υπεργλυκαιμίας και με βάση τις αρχικές τιμές |  |   |  |

#### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των συνιστώμενων δόσεων της αλογλιπτίνης ερευνήθηκαν ξεχωριστά σε μια υποομάδα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και βαριά νεφρική δυσλειτουργία/νεφρική νόσο τελικού σταδίου στο πλαίσιο μιας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης (όπου 59 ασθενείς έλαβαν αλογλιπτίνη και 56 ασθενείς εικονικό φάρμακο για 6 μήνες) και βρέθηκαν σε συμφωνία με το προφίλ που προέκυψε στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

#### *Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)*

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση πέντε ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 26 εβδομάδων, η αποτελεσματικότητα της αλογλιπτίνης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ηλικία ≥ 65 ετών ήταν σύμφωνη με εκείνη των ασθενών ηλικίας < 65 ετών.

Επιπλέον, η θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως οδήγησε σε βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στην τιμή της HbA1c την Εβδομάδα 52 οι οποίες ήταν παρόμοιες με εκείνες που προέκυψαν με τη γλιπιζίδη (μέση δόση = 5,4 mg). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι, παρά τις παρόμοιες μεταβολές από την έναρξη της θεραπείας στην τιμή της HbA1c και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας που είχαν η αλογλιπτίνη και η γλιπιζίδη, τα επεισόδια υπογλυκαιμίας ήταν

σημαντικά λιγότερο συχνά στους ασθενείς υπό αγωγή με 25 mg αλογλιπτίνης (5,4%) συγκριτικά με τους ασθενείς υπό αγωγή με γλιπιζίδη (26,0%).

### Κλινική ασφάλεια

#### *Καρδιαγγειακή ασφάλεια*

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από 13 μελέτες, οι συνολικές συχνότητες εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν συγκρίσιμες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης, ενεργό φάρμακο ελέγχου ή εικονικό φάρμακο.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη ασφαλείας έκβασης καρδιαγγειακών συμβαμάτων με 5.380 ασθενείς με υψηλό υποκείμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο προς εξέταση της επίδρασης της αλογλιπτίνης σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (όταν προστίθεται στο πρότυπο φροντίδας) πάνω σε μείζονα καρδιαγγειακά ανεπιθύμητα συμβάντα (MACE) συμπεριλαμβανομένου και του χρόνου έως το πρώτο συμβάν οποιουδήποτε περιστατικού στον συνδυασμό καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με πρόσφατο (15 έως 90 ημέρες) οξύ στεφανιαίο συμβάν. Πριν την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 61 ετών, μέση διάρκεια διαβήτη 9,2 ετών, και μέση HbA1c 8,0%.

Η μελέτη επέδειξε ότι η αλογλιπτίνη δεν αύξησε τον κίνδυνο σημείωσης μείζονων καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων συμβάντων (MACE) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [αναλογία κινδύνου: 0,96, μονόπλευρο 99% διάστημα εμπιστοσύνης: 0-1,16]. Στην ομάδα αλογλιπτίνης, 11,3% των ασθενών σημείωσαν ένα μείζον καρδιαγγειακό ανεπιθύμητο συμβάν σε σύγκριση με 11,8% των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

| <b>Πίνακας 5. Αναφερόμενα συμβάντα MACE στη μελέτη έκβασης καρδιαγγειακών συμβαμάτων</b>  |                            |                         |
|---|----------------------------|-------------------------|
|   | <b>Αριθμός ασθενών (%)</b> |                         |
|   | <b>Αλογλιπτίνη 25 mg</b>   | <b>Εικονικό φάρμακο</b> |
|   | N=2.701                    | N=2.679                 |
| <b>Πρωτεύον συνδυασμένο καταληκτικό σημείο [πρώτο συμβάν ΚΑ θανάτου, μη θανατηφόρου ΕΜ και μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου]</b>         | <b>305 (11,3)</b>          | <b>316 (11,8)</b>       |
| Καρδιαγγειακός θάνατος*   | 89 (3,3)                   | 111 (4,1)               |
| Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου   | 187 (6,9)                  | 173 (6,5)               |
| Μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο  | 29 (1,1)                   | 32 (1,2)                |
| * Συνολικά, απεβίωσαν 153 ασθενείς (5,7%) στην ομάδα αλογλιπτίνης και 173 ασθενείς (6,5%) στην ομάδα εικονικού (θνησιμότητα από όλα τα αίτια) |                            |                         |

703 ασθενείς είχαν συμβάν εντός του δευτερεύοντος συνδυασμένου καταληκτικού σημείου MACE (πρώτο συμβάν καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου και έκτακτης επαναγγείωσης λόγω ασταθούς στηθάγχης). Στην ομάδα αλογλιπτίνης, 12,7% (344 ασθενείς) σημείωσαν συμβάν εντός του δευτερεύοντος συνδυασμένου καταληκτικού σημείου MACE, σε σύγκριση με 13,4% (359 ασθενείς) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου [αναλογία κινδύνου = 0,95, μονόπλευρο 99% διάστημα εμπιστοσύνης: 0-1,14].

### Υπογλυκαιμία

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από 12 μελέτες, η συνολική επίπτωση οποιουδήποτε επεισοδίου υπογλυκαιμίας ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης απ' ό,τι στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 12,5 mg αλογλιπτίνης, ενεργό συγκριτικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο (3,6%, 4,6%, 12,9% και 6,2% αντίστοιχα). Αυτά τα επεισόδια ήταν στην πλειονότητά τους ήπιας έως μέτριας έντασης. Η συνολική επίπτωση επεισοδίων σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν συγκρίσιμη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης ή 12,5 mg αλογλιπτίνης και χαμηλότερη απ' ό,τι η αντίστοιχη επίπτωση στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενεργό συγκριτικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο (0,1%, 0,1%, 0,4% και 0,4% αντίστοιχα). Στην προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη έκβασης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, τα αναφερόμενα από ερευνητές περιστατικά υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έπαιρναν εικονικό φάρμακο (6,5%) και σε ασθενείς που έπαιρναν αλογλιπτίνη (6,7%) επιπλέον του προτύπου φροντίδας.

Σε μια κλινική δοκιμή της αλογλιπτίνης ως μονοθεραπείας, η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια με εκείνη του εικονικού φαρμάκου, ενώ ήταν χαμηλότερη από του εικονικού φαρμάκου σε μια άλλη δοκιμή όπου χρησιμοποιήθηκε ως προσθήκη σε μια σουλφονουλουρία.

Υψηλότερα ποσοστά υπογλυκαιμίας παρατηρήθηκαν με τριπλή θεραπεία με μια θειαζολιδινεδιόνη και μεταφορμίνη καθώς και σε συνδυασμό με ινσουλίνη, όπως παρατηρήθηκε με άλλους αναστολείς της DPP-4.

Οι ασθενείς (ηλικίας  $\geq 65$  ετών) με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 θεωρούνται περισσότερο επιρρεπείς σε επεισόδια υπογλυκαιμίας από ό,τι οι ασθενείς ηλικίας  $< 65$  ετών. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από 12 μελέτες, η συνολική επίπτωση οποιουδήποτε επεισοδίου υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια στους ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης (3,8%) με εκείνη στους ασθενείς ηλικίας  $< 65$  ετών (3,6%).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Viridia σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική της αλογλιπτίνης έχει αποδειχθεί ότι είναι παρόμοια σε υγιή υποκείμενα και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

### Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της αλογλιπτίνης είναι περίπου 100%.

Η χορήγηση με πλούσιο σε λιπαρά γεύμα δεν οδήγησε σε μεταβολή της συνολικής και της μέγιστης έκθεσης στην αλογλιπτίνη. Ως εκ τούτου, το Viridia μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Έπειτα από χορήγηση εφάπαξ, από του στόματος δόσεων έως και 800 mg σε υγιή υποκείμενα, η αλογλιπτίνη απορροφήθηκε ταχέως, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να εμφανίζονται 1 έως 2 ώρες (διάμεσος  $T_{max}$ ) μετά τη χορήγηση.

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική συσσώρευση έπειτα από επανειλημμένη χορήγηση σε υγιή υποκείμενα ή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Η συνολική και η μέγιστη έκθεση στην αλογλιπτίνη αυξήθηκε αναλογικά σε όλες τις εφάπαξ δόσεις από τα 6,25 mg έως τα 100 mg αλογλιπτίνης (καλύπτοντας το εύρος της θεραπευτικής δόσης). Ο συντελεστής μεταβλητότητας μεταξύ ατόμων για την AUC της αλογλιπτίνης ήταν μικρός (17%).

## Κατανομή

Έπειτα από χορήγηση εφάπαξ ενδοφλέβιας δόσης 12,5 mg αλογλιπτίνης σε υγιή υποκείμενα, ο όγκος κατανομής κατά τη διάρκεια της τελικής φάσης ήταν 417 l, υποδεικνύοντας ότι το φάρμακο κατανέμεται καλά στους ιστούς.

Η αλογλιπτίνη δεσμεύεται κατά 20-30% στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

## Βιομετασχηματισμός

Η αλογλιπτίνη δεν υπόκειται σε εκτενή μεταβολισμό, το 60-70% της δόσης απεκκρίνεται ως αμετάβλητο φάρμακο στα ούρα.

Δύο ήσσονος σημασίας μεταβολίτες ανιχνεύθηκαν έπειτα από χορήγηση από του στόματος δόσης [<sup>14</sup>C] αλογλιπτίνης, N-απομεθυλιωμένης αλογλιπτίνης, M-I (< 1% της μητρικής ουσίας) και N-ακετυλιωμένης αλογλιπτίνης, ή M-II (< 6% της μητρικής ουσίας). Ο M-I είναι ένας ενεργός μεταβολίτης και αποτελεί υψηλής εκλεκτικότητας αναστολέα της DPP-4 παρόμοιο με την αλογλιπτίνη. Ο M-II δεν παρουσιάζει καμία ανασταλτική δραστηριότητα έναντι της DPP-4 ή άλλων σχετιζόμενων με την DPP ενζύμων. *In vitro* δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα CYP2D6 και CYP3A4 συντελούν στον περιορισμένο μεταβολισμό της αλογλιπτίνης.

*In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η αλογλιπτίνη δεν επάγει τα CYP1A2, CYP2B6 και CYP2C9 και δεν αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A4 στις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με τη συνιστώμενη δόση των 25 mg αλογλιπτίνης. *In vitro* μελέτες έχουν καταδείξει ότι η αλογλιπτίνη είναι ήπιος επαγωγέας του CYP3A4, ωστόσο δεν έχει αποδειχθεί ότι επάγει το CYP3A4 σε *in vivo* μελέτες.

Σε *in vitro* μελέτες, η αλογλιπτίνη δεν ήταν αναστολέας των παρακάτω νεφρικών μεταφορέων: OAT1, OAT3 και OCT2.

Η αλογλιπτίνη υφίσταται κατά κύριο λόγο ως το (R)-εναντιομερές (> 99%) και υπόκειται σε μικρή ή καμία χειρική μετατροπή *in vivo* προς το (S)-εναντιομερές. Το (S)-εναντιομερές δεν είναι ανιχνεύσιμο στις θεραπευτικές δόσεις.

## Αποβολή

Η αλογλιπτίνη αποβάλλεται με μέσο τελικό χρόνο ημιζωής ( $T_{1/2}$ ) περίπου 21 ωρών.

Έπειτα από τη χορήγηση από του στόματος δόσης [<sup>14</sup>C] αλογλιπτίνης, το 76% της συνολικής ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα ούρα, ενώ το 13% ανακτήθηκε στα κόπρανα.

Η μέση νεφρική κάθαρση της αλογλιπτίνης (170 ml/min) ήταν μεγαλύτερη απ' ό,τι ο μέσος εκτιμώμενος ρυθμός πειραματικής διήθησης (περίπου 120 ml/min), υποδεικνύοντας έναν βαθμό ενεργού νεφρικής απέκκρισης.

## Χρονική εξάρτηση

Η συνολική έκθεση ( $AUC_{(0-inf)}$ ) στην αλογλιπτίνη έπειτα από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης ήταν παρόμοια με την έκθεση κατά τη διάρκεια διαστήματος μίας δόσης ( $AUC_{(0-24)}$ ) έπειτα από 6 ημέρες χορήγησης άπαξ ημερησίως. Αυτό υποδεικνύει ότι δεν υπάρχει καμία χρονική εξάρτηση στην κινητική της αλογλιπτίνης έπειτα από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων.



## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Εφάπαξ δόση 50 mg αλογλιπτίνης χορηγήθηκε σε 4 ομάδες ασθενών με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) με χρήση του μαθηματικού τύπου Cockcroft-Gault): ήπια (CrCl = > 50 έως ≤ 80 ml/min), μέτρια (CrCl = ≥ 30 έως ≤ 50 ml/min), σοβαρή (CrCl = < 30 ml/min) και νεφροπάθεια τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση.

Αύξηση κατά περίπου 1,7 φορές στην AUC παρατηρήθηκε για την αλογλιπτίνη στους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, καθώς η κατανομή των τιμών AUC για την αλογλιπτίνη σε αυτούς τους ασθενείς ενέπιπτε στο ίδιο εύρος με αυτό των ασθενών της ομάδας ελέγχου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Στους ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ή με νεφροπάθεια τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση, παρατηρήθηκε αύξηση της συστηματικής έκθεσης στην αλογλιπτίνη κατά περίπου 2 και 4 φορές, αντίστοιχα. (Οι ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση αμέσως μετά τη χορήγηση της αλογλιπτίνης. Βάσει των μέσων συγκεντρώσεων στο διήθημα, περίπου το 7% του φαρμάκου απομακρύνθηκε κατά τη διάρκεια μιας 3ωρης συνεδρίας αιμοκάθαρσης). Ως εκ τούτου, προκειμένου να διατηρηθούν συστηματικές εκθέσεις στην αλογλιπτίνη παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται χαμηλότερες δόσεις αλογλιπτίνης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ή με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση (βλ. παράγραφο 4.2).

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η συνολική έκθεση στην αλογλιπτίνη ήταν περίπου 10% χαμηλότερη, ενώ η μέγιστη έκθεση ήταν περίπου 8% χαμηλότερη στους ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία συγκριτικά με τα υγιή υποκείμενα στην ομάδα ελέγχου. Το μέγεθος αυτών των μειώσεων δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντικό. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογίες κατά Child-Pugh της τάξης του 5 έως 9). Η αλογλιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh > 9, βλ. παράγραφο 4.2).

### *Ηλικία, φύλο, φυλή, σωματικό βάρος*

Η ηλικία (65-81 ετών), το φύλο, η φυλή (λευκή, μαύρη και ασιατική) και το σωματικό βάρος δεν είχαν καμία κλινικά σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική της αλογλιπτίνης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αλογλιπτίνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 4.2).

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και τοξικότητας.

Από το επίπεδο δόσης όπου δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες επιδράσεις (NOAEL) στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους διάρκειας έως και 26 και 39 εβδομάδων, αντίστοιχα, προέκυψαν περιθώρια έκθεσης περίπου 147 και 227 φορές υψηλότερα, αντίστοιχα, από αυτά της ανθρώπινης έκθεσης στη συνιστώμενη δόση των 25 mg αλογλιπτίνης.

Η αλογλιπτίνη δεν είχε γονιδοτοξική δράση σε τυποποιημένο σύνολο *in vitro* και *in vivo* μελετών γονοτοξικότητας.

Η αλογλιπτίνη δεν είχε καρκινογόνο δράση σε μελέτες καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών που διεξήχθησαν σε αρουραίους και ποντικούς. Ελάχιστη έως ήπια απλή υπερπλασία των μεταβατικών κυττάρων παρατηρήθηκε στην ουροδόχο κύστη αρσενικών αρουραίων κατά τη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης (27 φορές η ανθρώπινη έκθεση) χωρίς τεκμηρίωση ξεκάθαρα επιπέδου με μη παρατηρούμενη επίδραση (NOEL).

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις της αλογλιπτίνης στη γονιμότητα, την αναπαραγωγική ικανότητα ή την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη σε αρουραίους έως μια συστηματική έκθεση που υπερέβαινε κατά πολύ την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση. Αν και η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε, παρατηρήθηκε ελαφρά, στατιστική αύξηση στον αριθμό των παθολογικών σπερματοζωαρίων των αρρένων σε έκθεση που υπερέβαινε κατά πολύ την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση.

Στους αρουραίους, η αλογλιπτίνη διαπερνά τον πλακουντιακό φραγμό.

Η αλογλιπτίνη δεν είχε τερατογενετική δράση σε αρουραίους ή κόνικλους κατά τη συστηματική έκθεση στα NOAEL που υπερέβαιναν κατά πολύ την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση. Υψηλότερες δόσεις της αλογλιπτίνης δεν είχαν τερατογενετική δράση, οδήγησαν ωστόσο σε μητρική τοξικότητα και σχετίστηκαν με καθυστέρηση και/ή απουσία οστεοποίησης καθώς και λιποβαρή έμβρυα.

Σε μια μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης που διεξήχθη σε αρουραίους, οι εκθέσεις, που υπερέβαιναν κατά πολύ την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση, δεν είχαν επιδράσεις στην ανάπτυξη των εμβρύων, ούτε επηρέασαν την ανάπτυξη και εξέλιξη των απογόνων. Υψηλότερες δόσεις αλογλιπτίνης μείωσαν το σωματικό βάρος των απογόνων και οδήγησαν σε ορισμένα αναπτυξιακά προβλήματα, τα οποία θεωρήθηκαν δευτεροπαθή του χαμηλού σωματικού βάρους.

Μελέτες σε θηλάζοντες αρουραίους υποδεικνύουν ότι η αλογλιπτίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις σχετιζόμενες με την αλογλιπτίνη σε νεαρούς αρουραίους έπειτα από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων επί 4 και 8 εβδομάδες.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας του δισκίου

Μαννιτόλη  
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Μαγνήσιο στεατικό

#### Λεπτό υμένιο επικάλυψης

Υπρομελλόζη  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000

## Μελάνη εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας  
Οξείδιο σιδήρου μαύρο (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες από πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο (PCTFE)/πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με πιεζόμενη επικάλυψη από φύλλο αλουμινίου. Μεγέθη συσκευασίας των 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ή 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Δανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/844/001-009, 028

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Σεπτεμβρίου 2013

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viridia 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει βενζοϊκή αλογλιπτίνη που ισοδυναμεί με 12,5 mg αλογλιπτίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Κίτρινα, ωοειδή (με μήκος 9,1 mm και πλάτος 5,1 mm περίπου), αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με τις ενδείξεις «ΓΑΚ» και «ALG-12.5» τυπωμένες με γκριζα μελάνη στη μία πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Viridia ενδείκνυται σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη γλυκόζη, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης, όταν αυτά, μαζί με δίαιτα και άσκηση, δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1 για τα διαθέσιμα δεδομένα στους διάφορους συνδυασμούς).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Για τα διάφορα δοσολογικά σχήματα, το Viridia διατίθεται σε επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε περιεκτικότητες των 25 mg, 12,5 mg και 6,25 mg.

#### *Ενήλικες (≥ 18 ετών)*

Η συνιστώμενη δόση αλογλιπτίνης είναι ένα δισκίο των 25 mg άπαξ ημερησίως ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη, σε μια θειαζολιδινεδιόνη, σε μια σουλφονουρία ή στην ινσουλίνη ή ως τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μια θειαζολιδινεδιόνη ή ινσουλίνη.

Όταν η αλογλιπτίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μετφορμίνη και/ή μια θειαζολιδινεδιόνη, η δόση της μετφορμίνης και/ή της θειαζολιδινεδιόνης πρέπει να διατηρείται και το Viridia να χορηγείται ταυτόχρονα.

Όταν η αλογλιπτίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μια σουλφονουρία ή με ινσουλίνη, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης σουλφονουρίας ή ινσουλίνης προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση της αλογλιπτίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη και μια θειαζολιδινεδιόνη, καθώς έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας με αυτήν την τριπλή θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση υπογλυκαιμίας, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης θειαζολιδινεδιόνης ή μετφορμίνης.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αλογλιπτίνης όταν χρησιμοποιείται ως τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μια σουλφονουλουρία δεν έχουν τεκμηριωθεί πλήρως.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης βάσει της ηλικίας. Ωστόσο, η δοσολογία της αλογλιπτίνης πρέπει να είναι συντηρητική σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας, λόγω της πιθανότητας μειωμένης νεφρικής λειτουργίας σε αυτόν τον πληθυσμό.

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης > 50 έως ≤ 80 ml/min), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της αλογλιπτίνης (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 έως ≤ 50 ml/min), θα πρέπει να χορηγείται το μισό της συνιστώμενης δόσης αλογλιπτίνης (12,5 mg άπαξ ημερησίως, βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση, πρέπει να χορηγείται το ένα τέταρτο της συνιστώμενης δόσης αλογλιπτίνης (6,25 mg άπαξ ημερησίως). Η αλογλιπτίνη μπορεί να χορηγηθεί ανεξαρτήτως του χρόνου πραγματοποίησης της διύλισης. Η εμπειρία σε ασθενείς για τους οποίους απαιτείται νεφρική διύλιση είναι περιορισμένη. Η αλογλιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς οι οποίοι υφίστανται περιτοναϊκή διύλιση (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Συνιστάται κατάλληλη αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας πριν από την έναρξη της θεραπείας και, στη συνέχεια, περιοδικά (βλ. παράγραφο 4.4).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογίες κατά Child-Pugh της τάξης του 5 έως 9). Η αλογλιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh > 9) και, ως εκ τούτου, η χρήση της δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vripidia σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Vripidia πρέπει να λαμβάνεται άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό.

Αν παραλειφθεί μια δόση, πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις το θυμηθεί ο ασθενής. Δεν πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση μέσα στην ίδια ημέρα.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή ιστορικό σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων της

αναφυλακτικής αντίδρασης, της αναφυλακτικής καταπληξίας και του αγγειοοιδήματος, σε οποιονδήποτε αναστολέα διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Γενικά

Το ViiVidia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή για την αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης. Το ViiVidia δεν αποτελεί υποκατάστατο της ινσουλίνης σε ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς.

##### Χρήση με άλλα αντιυπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα και υπογλυκαιμία

Λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμίας σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία, μια ινσουλίνη ή με θεραπεία συνδυασμού με μια θειαζολιδινεδιόνη και μετφορμίνη, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης αυτών των φαρμάκων προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας όταν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με την αλογλιπτίνη (βλ. παράγραφο 4.2).

##### Μη μελετηθέντες συνδυασμοί

Η αλογλιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αναστολείς του συμμεταφορέα-2 γλυκόζης-νατρίου (SGLT-2) ή με ανάλογα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1) ούτε και επίσημα ως τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονουλουρία.

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς υπάρχει ανάγκη προσαρμογής της δόσης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση, συνιστάται κατάλληλη αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας πριν από την έναρξη της αγωγής με αλογλιπτίνη και, στη συνέχεια, περιοδικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Η εμπειρία σε ασθενείς για τους οποίους απαιτείται νεφρική διύλιση είναι περιορισμένη. Η αλογλιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς οι οποίοι υφίστανται περιτοναϊκή διύλιση (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Η αλογλιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh > 9) και, ως εκ τούτου, η χρήση της δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

##### Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία όσον αφορά τη χρήση της αλογλιπτίνης σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια λειτουργικής κατηγορίας κατά New York Heart Association (Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης - NYHA) τάξης III και IV είναι περιορισμένη και απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

##### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων, του αγγειοοιδήματος και των αποφολιδωτικών δερματικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και του πολύμορφου ερυθήματος, παρατηρήθηκαν για τους αναστολείς της DPP-4 και αναφέρθηκαν αυθόρμητα για την αλογλιπτίνη μετά την κυκλοφορία. Σε κλινικές μελέτες της αλογλιπτίνης, αναφέρθηκαν αναφυλακτικές αντιδράσεις με χαμηλή επίπτωση.

## Οξεία παγκρεατίτιδα

Η χρήση των αναστολέων της DPP-4 έχει συσχετισθεί με κίνδυνο εμφάνισης οξείας παγκρεατίτιδας. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από 13 μελέτες, τα συνολικά ποσοστά αναφορών παγκρεατίτιδας στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης, 12,5 mg αλογλιπτίνης, ενεργό συγκριτικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο ήταν 2, 1, 1 ή 0 συμβάντα ανά 1.000 ανθρωποέτη, αντίστοιχα. Στη μελέτη έκβασης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων τα ποσοστά αναφορών παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αλογλιπτίνη ή εικονικό φάρμακο ήταν 3 ή 2 συμβάντα ανά 1.000 ανθρωποέτη, αντίστοιχως. Έχουν αναφερθεί αυθόρμητα ανεπιθύμητες αντιδράσεις οξείας παγκρεατίτιδας από την χρήση του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με το χαρακτηριστικό σύμπτωμα της οξείας παγκρεατίτιδας: επίμονο, σοβαρό κοιλιακό άλγος, το οποίο ενδέχεται να διαχέεται στην πλάτη. Αν υπάρχει υποψία παγκρεατίτιδας, το Viridia πρέπει να διακοπεί. Εάν επιβεβαιωθεί οξεία παγκρεατίτιδα, δεν πρέπει να γίνει επανέναρξη χορήγησης Viridia. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας.

## Επιδράσεις στο ήπαρ

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, έχουν ληφθεί αναφορές για ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας. Δεν έχει τεκμηριωθεί κάποια αιτιακή σχέση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πιθανές ηπατικές διαταραχές. Απαιτείται η άμεση διενέργεια ηπατικών δοκιμασιών σε ασθενείς με συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη. Εάν παρατηρηθεί κάποια διαταραχή και δεν προσδιοριστεί κάποια άλλη αιτιολογία, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με αλογλιπτίνη.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αλογλιπτίνη

Η αλογλιπτίνη απεκκρίνεται κυρίως αμετάβλητη στα ούρα και ο μεταβολισμός μέσω του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος (CYP) P450 είναι αμελητέος (βλ. παράγραφο 5.2). Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται ούτε έχουν τεκμηριωθεί αλληλεπιδράσεις με αναστολείς του CYP.

Αποτελέσματα από κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων καταδεικνύουν επίσης ότι δεν υπάρχουν κλινικά σχετικές επιδράσεις της γεμφιβροζίλης (αναστολέα του CYP2C8/9), της φλουκοναζόλης (αναστολέα του CYP2C9), της κετοконаζόλης (αναστολέα του CYP3A4), της κυκλοσπορίνης (αναστολέα της p-γλυκοπρωτεΐνης), της βογλιμπόζης (αναστολέα της άλφα γλυκοσιδάσης), της διγοξίνης, της μετορμίνης, της σιμετιδίνης, της πιογλιταζόνης ή της ατορβαστατίνης, στη φαρμακοκινητική της αλογλιπτίνης.

### Επιδράσεις της αλογλιπτίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Μελέτες *in vitro* υποστηρίζουν ότι η αλογλιπτίνη δεν αναστέλλει ούτε επάγει τις ισομορφές του CYP 450 στις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με τη συνιστώμενη δόση των 25 mg αλογλιπτίνης (βλ. παράγραφο 5.2). Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται ούτε έχουν τεκμηριωθεί αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα ισομορφών του CYP 450. Σε μελέτες *in vitro*, η αλογλιπτίνη δεν αποτελεί ούτε υπόστρωμα ούτε αναστολέα βασικών μεταφορέων που σχετίζονται με τη μεταφορά φαρμάκων στους νεφρούς: του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1, του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 3 ή του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2). Επιπλέον, τα κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν αλληλεπίδραση με αναστολείς ή υποστρώματα της p-γλυκοπρωτεΐνης.

Σε κλινικές μελέτες, η αλογλιπτίνη δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική της καφεΐνης, της (R)-βαρφαρίνης, της πιογλιταζόνης, της γλυβουρίδης, της τολβουταμίδης, της (S)-βαρφαρίνης, της δεξτρομεθορφάνης, της ατορβαστατίνης, της μιδαζολάμης, ενός από του στόματος αντισυλληπτικού (νορεθινδρόνη και αιθινυλοιστραδιόλη), της διγοξίνης, της φεξοφεναδίνης, της μετορμίνης ή της σιμετιδίνης, παρέχοντας έτσι *in vivo* απόδειξη μικρής τάσης

για πρόκληση αλληλεπιδράσεων με υποστρώματα των CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, της p-γλυκοπρωτεΐνης και του OCT2.

Σε υγιή υποκείμενα, η αλογλιπτίνη δεν είχε επίδραση στο χρόνο προθρομβίνης ή στη Διεθνή Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με βαρφαρίνη.

#### Συνδυασμός με άλλα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα

Αποτελέσματα από μελέτες με μετφορμίνη, πιογλιταζόνη (θειαζολιδινεδιόνη), βογλιμπόζη (αναστολέα της άλφα γλυκοσιδάσης) και γλυβουρίδη (σουλφονουρία) δεν κατέδειξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αλογλιπτίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς συνέπειες όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέσο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση της αλογλιπτίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αλογλιπτίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση της αλογλιπτίνης στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα θηλάζοντα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Απόφαση για το αν πρέπει να διακοπεί ο θηλασμός ή να διακοπεί η θεραπεία με αλογλιπτίνη πρέπει να λαμβάνεται έχοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με την αλογλιπτίνη για την γυναίκα.

#### Γονιμότητα

Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της αλογλιπτίνης στη γονιμότητα στον άνθρωπο. Σε μελέτες σε ζώα δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Vriidia δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας, ιδιαίτερα όταν λαμβάνουν θεραπεία σε συνδυασμό με σουλφονουρία, ινσουλίνη ή θεραπεία συνδυασμού με θειαζολιδινεδιόνη και μετφορμίνη.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι παρεχόμενες πληροφορίες βασίζονται σε σύνολο 9.405 ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 3.750 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και 2.476 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 12,5 mg αλογλιπτίνης, οι οποίοι συμμετείχαν σε μία κλινική μελέτη φάσης II ή σε 12 κλινικές μελέτες φάσης III οι οποίες ήταν διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο ή ενεργό συγκριτικό φάρμακο. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε επίσης μελέτη έκβασης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με 5.380 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και πρόσφατο συμβάν οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, με 2.701 ασθενείς τυχαίοποιημένους στην ομάδα αλογλιπτίνης και 2.679 τυχαίοποιημένους στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Αυτές οι μελέτες αξιολόγησαν τις επιδράσεις της αλογλιπτίνης στο γλυκαιμικό έλεγχο και την ασφάλειά της ως μονοθεραπείας, ως αρχικής θεραπείας συνδυασμού με μετφορμίνη ή μια θειαζολιδινεδιόνη καθώς και



ως επιπρόσθετης θεραπείας σε μετορμίνη ή σε μια σουλφονουλουρία ή σε μια θειαζολιδινεδιόνη (με ή χωρίς μετορμίνη ή μια σουλφονουλουρία) ή σε ινσουλίνη (με ή χωρίς μετορμίνη).

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από 13 μελέτες, οι συνολικές συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων, σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων και ανεπιθύμητων συμβάντων που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν συγκρίσιμες στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης, 12,5 mg αλογλιπτίνης, ενεργό συγκριτικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο.

Η πλέον συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης ήταν η κεφαλαλγία.

Η ασφάλεια της αλογλιπτίνης στους ηλικιωμένους ( $\geq 65$  ετών) και τους μη ηλικιωμένους ( $< 65$  ετών) ασθενείς ήταν παρόμοια.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών με ταξινόμηση σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν στις συγκεντρωτικές ελεγχόμενες κύριες κλινικές δοκιμές φάσης 3 της αλογλιπτίνης, ως μονοθεραπείας και ως επιπρόσθετης θεραπείας συνδυασμού με τη συμμετοχή 5.659 ασθενών, παρατίθενται παρακάτω (Πίνακας 1).

| <b>Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε συγκεντρωτικές ελεγχόμενες κύριες κλινικές μελέτες φάσης 3</b> |   |
|--|---|
| <b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b><br>Ανεπιθύμητη αντίδραση   | <b>Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων</b> |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις<br>Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος<br>Ρινοφαρυγγίτιδα                           | Συχνές<br>Συχνές                          |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος<br>Κεφαλαλγία   | Συχνές                                    |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού<br>Κοιλιακό άλγος<br>Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση   | Συχνές<br>Συχνές                          |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού<br>Κνησμός<br>Εξάνθημα   | Συχνές<br>Συχνές                          |

#### *Εμπειρία μετά την κυκλοφορία*

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τις επιπλέον ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν αυθόρμητα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

| <b>Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν αυθόρμητα μετά την κυκλοφορία της αλογλιπτίνης στην αγορά</b>  |  |
|---|--|
| <b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b><br>Ανεπιθύμητη αντίδραση  | <b>Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων</b>        |
| <i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i><br>Υπερευαισθησία   | Μη γνωστή  |
| <i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i><br>Οξεία παγκρεατίτιδα   | Μη γνωστή  |
| <i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i><br>Ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης ηπατικής ανεπάρκειας   | Μη γνωστή  |
| <i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i><br>Αποφολιδωτικές δερματικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson<br>Πολύμορφο ερύθημα<br>Αγγειοοίδημα<br>Κνίδωση | Μη γνωστή<br>Μη γνωστή<br>Μη γνωστή<br>Μη γνωστή |

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Οι υψηλότερες δόσεις αλογλιπτίνης που χορηγήθηκαν σε κλινικές δοκιμές ήταν εφάπαξ δόσεις των 800 mg σε υγιή άτομα και δόσεις των 400 mg άπαξ ημερησίως για 14 ημέρες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ισοδύναμες με 32 φορές και 16 φορές πάνω από τη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 25 mg αλογλιπτίνης, αντίστοιχα).

#### Διαχείριση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμοστούν τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, όπως επιβάλλεται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Ελάχιστες ποσότητες αλογλιπτίνης απομακρύνονται μέσω της αιμοκάθαρσης (περίπου 7% της ουσίας απομακρύνθηκε κατά τη διάρκεια μιας τριώρης συνεδρίας αιμοκάθαρσης). Ως εκ τούτου, σε περίπτωση υπερδοσολογίας το όφελος της αιμοκάθαρσης είναι μικρό. Δεν είναι γνωστό αν η αλογλιπτίνη απομακρύνεται μέσω περιτοναϊκής διύλισης.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο διαβήτη, αναστολείς διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4).

Κωδικός ATC: A10BH04.

#### Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αλογλιπτίνη αποτελεί ισχυρό και υψηλής εκλεκτικότητας αναστολέα της DPP-4, με >10.000 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα αναφορικά με την DPP-4 απ' ό,τι για άλλα σχετικά ένζυμα,

συμπεριλαμβανομένων της DPP-8 και της DPP-9. Η DPP-4 είναι το κύριο ένζυμο που συμμετέχει στην ταχεία αποικοδόμηση των ινκρετινών, του πεπτιδίου GLP-1 (γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο-1) και του GIP (εξαρτώμενο από τη γλυκόζη ινσουλινοτρόπο πολυπεπτίδιο), που απελευθερώνονται από το έντερο και των οποίων τα επίπεδα αυξάνονται κατά την απόκριση σε ένα γεύμα. Τα GLP-1 και GIP αυξάνουν τη βιοσύνθεση ινσουλίνης και την έκκρισή της από τα παγκρεατικά β-κύτταρα, ενώ το GLP-1 αναστέλλει επίσης την έκκριση γλυκαγόνης και την παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ. Συνεπώς, η αλογλιπτίνη βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο μέσω ενός εξαρτώμενου από τη γλυκόζη μηχανισμού, μέσω του οποίου αυξάνεται η απελευθέρωση ινσουλίνης, ενώ καταστέλλονται τα επίπεδα γλυκαγόνης όταν τα επίπεδα γλυκόζης είναι υψηλά.

### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αλογλιπτίνη έχει μελετηθεί ως μονοθεραπεία, ως αρχική θεραπεία συνδυασμού με μετφορμίνη ή μια θειαζολιδινεδιόνη, καθώς και ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη ή σε μια σουλφονουλουρία ή σε μια θειαζολιδινεδιόνη (με ή χωρίς μετφορμίνη ή μια σουλφονουλουρία) ή σε ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη).

Η χορήγηση 25 mg αλογλιπτίνης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οδήγησε στη μέγιστη αναστολή της DPP-4 εντός 1 με 2 ωρών και υπερέβη το 93%, τόσο μετά από εφάπαξ δόση 25 mg όσο και μετά από 14 ημέρες χορήγησης άπαξ ημερησίως. Η αναστολή της DPP-4 παρέμεινε πάνω από το 81% 24 ώρες μετά από 14 ημέρες χορήγησης. Έπειτα από μεσοτίμηση των μεταγευματικών συγκεντρώσεων γλυκόζης 4 ωρών μεταξύ πρωινού, μεσημεριανού και βραδινού γεύματος, η θεραπεία 14 ημερών με 25 mg αλογλιπτίνης οδήγησε σε μέση διορθωμένη μείωση, βάσει εικονικού φαρμάκου, από την έναρξη της θεραπείας κατά 35,2 mg/dl.

Τόσο η μονοθεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης όσο και η θεραπεία με αλογλιπτίνη σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης κατέδειξαν σημαντικές μειώσεις της μεταγευματικής γλυκόζης και της μεταγευματικής γλυκαγόνης, ενώ τα επίπεδα του μεταγευματικού ενεργού GLP-1 αυξήθηκαν σημαντικά κατά την Εβδομάδα 16 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ( $p < 0,05$ ). Επιπρόσθετα, η μονοθεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης πέτυχαν στατιστικά σημαντικές ( $p < 0,001$ ) μειώσεις στα ολικά τριγλυκερίδια κατά την Εβδομάδα 16, όπως μετρήθηκαν από τη μεταγευματική αυξητική μεταβολή της  $AUC_{(0-8)}$  από την έναρξη της θεραπείας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Συνολικά 14.779 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 3.749 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και 6.448 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 12,5 mg αλογλιπτίνης, συμμετείχαν σε μία κλινική μελέτη φάσης II ή σε 13 κλινικές μελέτες φάσης III (συμπεριλαμβανομένης μελέτης έκβασης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων), οι οποίες ήταν διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο ή ενεργό συγκριτικό φάρμακο, για την αξιολόγηση των επιδράσεων της αλογλιπτίνης επί του γλυκαιμικού ελέγχου και της ασφάλειάς της. Σε αυτές τις μελέτες, 2.257 ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αλογλιπτίνη ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών και 386 ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αλογλιπτίνη ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών. Οι μελέτες περιελάμβαναν 5.744 ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, 1.290 ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 82 ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία/ νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αλογλιπτίνη.

Στο σύνολο, η αγωγή με τη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 25 mg αλογλιπτίνης βελτίωσε το γλυκαιμικό έλεγχο όταν χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία και ως αρχική ή επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού. Αυτό προσδιορίστηκε από τις κλινικά και στατιστικά σημαντικές μειώσεις της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας έναντι του συγκριτικού φαρμάκου από την αρχή της θεραπείας έως το καταληκτικό σημείο της μελέτης. Οι μειώσεις της HbA1c ήταν παρόμοιες στις διαφορετικές υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων αυτών της νεφρικής δυσλειτουργίας, της ηλικίας, του φύλου και του δείκτη μάζας σώματος, ενώ οι διαφορές μεταξύ των φυλών (π.χ. λευκών και μη λευκών) ήταν μικρές. Κλινικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c έναντι του συγκριτικού φαρμάκου παρατηρήθηκαν επίσης με τα 25 mg αλογλιπτίνης ανεξαρτήτως της αγωγής υποβάθρου πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η υψηλότερη τιμή της HbA1c πριν από την έναρξη τη θεραπείας σχετίστηκε με υψηλότερη μείωση της HbA1c. Γενικά, η επίδραση της αλογλιπτίνης στο σωματικό βάρος και τα λιπίδια ήταν ουδέτερη.

#### *Η αλογλιπτίνη ως μονοθεραπεία*

Η αγωγή με 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στις τιμές της HbA1c και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού/ συγκριτικού φαρμάκου την Εβδομάδα 26 (Πίνακας 3).

#### *Η αλογλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη*

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.847 mg) οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στις τιμές της HbA1c και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας κατά την Εβδομάδα 26 συγκριτικά με την προσθήκη εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 3). Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε αγωγή με 25 mg αλογλιπτίνης (44,4%) πέτυχαν τα στοχευόμενα επίπεδα HbA1c του  $\leq 7,0\%$  συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (18,3%) την Εβδομάδα 26 ( $p < 0,001$ ).

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.835 mg) οδήγησε σε βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στην τιμή της HbA1c κατά την Εβδομάδα 52 και Εβδομάδα 104. Την Εβδομάδα 52 η μείωση στην τιμή της HbA1c κατά 25 mg αλογλιπτίνης συν μετφορμίνη (-0,76%, Πίνακας 4) ήταν παρόμοια με εκείνη που προέκυψε με τη θεραπεία με γλιπιζίδη (μέση δόση = 5,2 mg) σε συνδυασμό με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.824 mg, -0,73%). Την Εβδομάδα 104 η μείωση στην τιμή της HbA1c κατά 25 mg αλογλιπτίνης συν μετφορμίνη (-0,72%, Πίνακας 4) ήταν μεγαλύτερη από εκείνη που προέκυψε με τη θεραπεία με γλιπιζίδη συν μετφορμίνη (-0,59%). Η μέση μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας κατά την Εβδομάδα 52 για τη θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και μετφορμίνης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη απ' ό,τι εκείνη της θεραπείας με γλιπιζίδη και μετφορμίνη ( $p < 0,001$ ). Μέχρι την Εβδομάδα 104, η μέση μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας για τη θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και μετφορμίνης ήταν -3,2 mg/dL σε σύγκριση με 5,4 mg/dL για τη γλιπιζίδη και μετφορμίνη. Περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και μετφορμίνη (48,5%) πέτυχαν τα στοχευόμενα επίπεδα HbA1c του  $\leq 7,0\%$  συγκριτικά με εκείνους που υποβάλλονταν σε θεραπεία με γλιπιζίδη και μετφορμίνη (42,8%) ( $p = 0,004$ ).

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.835,3 mg) οδήγησε σε βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στην τιμή της HbA1c κατά την Εβδομάδα 52 (-0,61%), οι οποίες ήταν παρόμοιες με εκείνες που προέκυψαν με τη θεραπεία με γλιπιζίδη (μέση δόση = 5,2 mg) σε συνδυασμό με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.823,5 mg, -0,52%, Πίνακας 4). Η μέση μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας κατά την Εβδομάδα 52 για τη θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και μετφορμίνης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη απ' ό,τι εκείνη της θεραπείας με γλιπιζίδη και μετφορμίνη ( $p < 0,001$ ). Περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και μετφορμίνη (55,3%) πέτυχαν τα στοχευόμενα επίπεδα HbA1c του  $\leq 7,0\%$  συγκριτικά με εκείνους που υποβάλλονταν σε θεραπεία με γλιπιζίδη και μετφορμίνη (47,4%) την Εβδομάδα 52 ( $p < 0,001$ ).

*Η αλογλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε σουλφονουρία*

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με γλυβουρίδη (μέση δόση = 12,2 mg) οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στην τιμή της HbA1c κατά την Εβδομάδα 26 συγκριτικά με την προσθήκη εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 3). Η μέση μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας στην τιμή της γλυκόζης πλάσματος νηστείας κατά την Εβδομάδα 26 για τη θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης έδειξε μείωση κατά 8,4 mg/dl συγκριτικά με αύξηση κατά 2,2 mg/dl για το εικονικό φάρμακο. Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε αγωγή με 25 mg αλογλιπτίνης (34,8%) πέτυχαν τα στοχευμένα επίπεδα HbA1c του  $\leq 7,0\%$  συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (18,2%) την Εβδομάδα 26 ( $p = 0,002$ ).

*Η αλογλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε θειαζολιδινεδιόνη*

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με πιογλιταζόνη (μέση δόση = 35,0 mg, με ή χωρίς μετφορμίνη ή μια σουλφονουρία) οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στις τιμές της HbA1c και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας κατά την Εβδομάδα 26 συγκριτικά με την προσθήκη εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 3). Κλινικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκαν επίσης με την αγωγή 25 mg αλογλιπτίνης, ανεξαρτήτως από το αν οι ασθενείς υποβάλλονταν σε ταυτόχρονη θεραπεία με μετφορμίνη ή σουλφονουρία. Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε αγωγή με 25 mg αλογλιπτίνης (49,2%) πέτυχαν τα στοχευμένα επίπεδα HbA1c του  $\leq 7,0\%$  συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (34,0%) την Εβδομάδα 26 ( $p = 0,004$ ).

*Η αλογλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε θειαζολιδινεδιόνη με μετφορμίνη*

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με 30 mg πιογλιταζόνης σε συνδυασμό με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.867,9 mg) οδήγησε σε βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στην τιμή της HbA1c κατά την Εβδομάδα 52, οι οποίες ήταν τόσο μη κατώτερες όσο και στατιστικά ανώτερες εκείνων που προέκυψαν με τη θεραπεία με 45 mg πιογλιταζόνης σε συνδυασμό με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.847,6 mg, Πίνακας 4). Οι σημαντικές μειώσεις της HbA1c που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη ήταν σταθερές καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας των 52 εβδομάδων συγκριτικά με τη θεραπεία με 45 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη ( $p < 0,001$  σε όλα τα χρονικά σημεία). Επιπλέον, η μέση μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας την Εβδομάδα 52 για τη θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη ήταν σημαντικά μεγαλύτερη απ' ό,τι εκείνη της θεραπείας με 45 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη ( $p < 0,001$ ). Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη (33,2%) πέτυχαν τα στοχευόμενα επίπεδα HbA1c του  $\leq 7,0\%$  συγκριτικά με εκείνους που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 45 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη (21,3%) την Εβδομάδα 52 ( $p < 0,001$ ).

*Η αλογλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη)*

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με ινσουλίνη (μέση δόση = 56,5 IU, με ή χωρίς μετφορμίνη) οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στις τιμές της HbA1c και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας κατά την Εβδομάδα 26 συγκριτικά με την προσθήκη εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 3). Κλινικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκαν επίσης με την αγωγή 25 mg αλογλιπτίνης ανεξαρτήτως από το αν οι ασθενείς υποβάλλονταν σε ταυτόχρονη θεραπεία με μετφορμίνη. Περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε αγωγή με 25 mg αλογλιπτίνης (7,8%) πέτυχαν τα στοχευόμενα επίπεδα HbA1c του  $\leq 7,0\%$  συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (0,8%) την Εβδομάδα 26.

| <b>Πίνακας 3: Μεταβολή στην HbA1c (%) από την έναρξη της θεραπείας με αλογλιπτίνη 25 mg την Εβδομάδα 26 από μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (FAS, LOCF)</b>   |  |   |  |
|---|--|---|--|
| <b>Μελέτη</b>   | <b>Μέση αρχική τιμή HbA1c (%) (TA)</b> | <b>Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή της HbA1c (%)<sup>†</sup> (TΣ)</b> | <b>Διορθωθείσα με το εικονικό φάρμακο μεταβολή από την αρχική τιμή της HbA1c (%)<sup>†</sup> (αμφίπλευρο 95% ΔΕ)</b> |
| <i>Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη μονοθεραπείας</i>  |  |   |  |
| Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως (n=128)  | 7,91<br>(0,788)                        | -0,59<br>(0,066)  | -0,57*<br>(-0,80, -0,35)   |
| <i>Ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες επιπρόσθετης θεραπείας συνδυασμού</i>  |  |   |  |
| Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με μετφορμίνη (n=203)  | 7,93<br>(0,799)                        | -0,59<br>(0,054)  | -0,48*<br>(-0,67, -0,30)   |
| Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με μια σουλφονουρία (n=197)  | 8,09<br>(0,898)                        | -0,52<br>(0,058)  | -0,53*<br>(-0,73, -0,33)   |
| Θεραπεία με αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με μια θειαζολιδινεδιόν ± μετφορμίνη ή μια σουλφονουρία (n=195)  | 8,01<br>(0,837)                        | -0,80<br>(0,056)  | -0,61*<br>(-0,80, -0,41)   |
| Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με ινσουλίνη ± μετφορμίνη (n=126)  | 9,27<br>(1,127)                        | -0,71<br>(0,078)  | -0,59*<br>(-0,80, -0,37)   |
| FAS = Ομάδα πλήρους ανάλυσης<br>LOCF = Μεταφορά της τελευταίας παρατήρησης (last observation carried forward)<br><sup>†</sup> Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την κατάσταση πριν από τη θεραπεία κατά της υπεργλυκαιμίας και με βάση τις αρχικές τιμές<br>* p<0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή το εικονικό φάρμακο+θεραπεία συνδυασμού |  |   |  |

| <b>Πίνακας 4: Μεταβολή στην HbA1c (%) από την έναρξη της θεραπείας με αλογλιπτίνη 25 mg από ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη (PPS, LOCF)</b>   |  |   |  |
|---|--|---|--|
| <b>Μελέτη</b>   | <b>Μέση αρχική τιμή HbA1c (%) (TA)</b> | <b>Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή της HbA1c (%)<sup>†</sup> (TΣ)</b> | <b>Διορθωθείσα σύμφωνα με τη θεραπεία μεταβολή από την αρχική τιμή της HbA1c (%)<sup>†</sup> (μονόπλευρο ΔΕ)</b> |
| <i>Μελέτες επιπρόσθετης θεραπείας συνδυασμού</i>  |  |   |  |
| Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με μετφορμίνη έναντι μιας σουλφονυλουρίας + μετφορμίνης (n=537)<br>Μεταβολή την Εβδομάδα 52 (n=382)  | 7,61<br>(0,526)                        | -0,76<br>(0,027)  | -0,03<br>(άπειρο, 0,059)   |
| Μεταβολή την Εβδομάδα 104 (n=382)   | 7,61<br>(0,526)                        | -0,72<br>(0,037)  | -0,13*<br>(-άπειρο, -0,006)  |
| Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με μια θειαζολιδινεδιόνη + μετφορμίνη έναντι μιας τιτλοποιημένης θειαζολιδινεδιόνης + μετφορμίνης<br>Μεταβολή την Εβδομάδα 26 (n=303)  | 8,25<br>(0,820)                        | -0,89<br>(0,042)  | -0,47*<br>(άπειρο, -0,35)  |
| Μεταβολή την Εβδομάδα 52 (n=303)  | 8,25<br>(0,820)                        | -0,70<br>(0,048)  | -0,42*<br>(άπειρο, -0,28)  |
| PPS = ομάδα σύμφωνα με το πρωτόκολλο<br>LOCF = Μεταφορά της τελευταίας παρατήρησης (last observation carried forward)<br>* Στατιστικά αποδεδειγμένη μη κατωτερότητα και ανωτερότητα<br><sup>†</sup> Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την κατάσταση πριν από τη θεραπεία κατά της υπεργλυκαιμίας και με βάση τις αρχικές τιμές |  |   |  |

#### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των συνιστώμενων δόσεων της αλογλιπτίνης ερευνήθηκαν ξεχωριστά σε μια υποομάδα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και βαριά νεφρική δυσλειτουργία/νεφρική νόσο τελικού σταδίου στο πλαίσιο μιας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης (όπου 59 ασθενείς έλαβαν αλογλιπτίνη και 56 ασθενείς εικονικό φάρμακο για 6 μήνες) και βρέθηκαν σε συμφωνία με το προφίλ που προέκυψε στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

#### *Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)*

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση πέντε ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 26 εβδομάδων, η αποτελεσματικότητα της αλογλιπτίνης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ηλικία ≥ 65 ετών ήταν σύμφωνη με εκείνη των ασθενών ηλικίας < 65 ετών.

Επιπλέον, η θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως οδήγησε σε βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στην τιμή της HbA1c την Εβδομάδα 52 οι οποίες ήταν παρόμοιες με εκείνες που προέκυψαν με τη γλιπιζίδη (μέση δόση = 5,4 mg). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι, παρά τις παρόμοιες μεταβολές από την έναρξη της θεραπείας στην τιμή της HbA1c και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας που είχαν η αλογλιπτίνη και η γλιπιζίδη, τα επεισόδια υπογλυκαιμίας ήταν

σημαντικά λιγότερο συχνά στους ασθενείς υπό αγωγή με 25 mg αλογλιπτίνης (5,4%) συγκριτικά με τους ασθενείς υπό αγωγή με γλιπιζίδη (26,0%).

### Κλινική ασφάλεια

#### *Καρδιαγγειακή ασφάλεια*

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από 13 μελέτες, οι συνολικές συχνότητες εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν συγκρίσιμες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης, ενεργό φάρμακο ελέγχου ή εικονικό φάρμακο.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη ασφαλείας έκβασης καρδιαγγειακών συμβαμάτων με 5.380 ασθενείς με υψηλό υποκείμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο προς εξέταση της επίδρασης της αλογλιπτίνης σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (όταν προστίθεται στο πρότυπο φροντίδας) πάνω σε μείζονα καρδιαγγειακά ανεπιθύμητα συμβάντα (MACE) συμπεριλαμβανομένου και του χρόνου έως το πρώτο συμβάν οποιουδήποτε περιστατικού στον συνδυασμό καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με πρόσφατο (15 έως 90 ημέρες) οξύ στεφανιαίο συμβάν. Πριν την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 61 ετών, μέση διάρκεια διαβήτη 9,2 ετών, και μέση HbA1c 8,0%.

Η μελέτη επέδειξε ότι η αλογλιπτίνη δεν αύξησε τον κίνδυνο σημείωσης μείζονων καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων συμβάντων (MACE) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [αναλογία κινδύνου: 0,96, μονόπλευρο 99% διάστημα εμπιστοσύνης: 0-1,16]. Στην ομάδα αλογλιπτίνης, 11,3% των ασθενών σημείωσαν ένα μείζον καρδιαγγειακό ανεπιθύμητο συμβάν σε σύγκριση με 11,8% των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

| <b>Πίνακας 5. Αναφερόμενα συμβάντα MACE στη μελέτη έκβασης καρδιαγγειακών συμβαμάτων</b>  |                              |                             |
|---|------------------------------|-----------------------------|
|   | <b>Αριθμός ασθενών (%)</b>   |                             |
|   | <b>Αλογλιπτίνη<br/>25 mg</b> | <b>Εικονικό<br/>φάρμακο</b> |
|   | N=2.701                      | N=2.679                     |
| <b>Πρωτεύον συνδυασμένο καταληκτικό σημείο [πρώτο συμβάν ΚΑ θανάτου, μη θανατηφόρου ΕΜ και μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου]</b>         | <b>305 (11,3)</b>            | <b>316 (11,8)</b>           |
| Καρδιαγγειακός θάνατος*   | 89 (3,3)                     | 111 (4,1)                   |
| Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου   | 187 (6,9)                    | 173 (6,5)                   |
| Μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο  | 29 (1,1)                     | 32 (1,2)                    |
| * Συνολικά, απεβίωσαν 153 ασθενείς (5,7%) στην ομάδα αλογλιπτίνης και 173 ασθενείς (6,5%) στην ομάδα εικονικού (θνησιμότητα από όλα τα αίτια) |                              |                             |

703 ασθενείς είχαν συμβάν εντός του δευτερεύοντος συνδυασμένου καταληκτικού σημείου MACE (πρώτο συμβάν καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου και έκτακτης επαναγγείωσης λόγω ασταθούς στηθάγχης). Στην ομάδα αλογλιπτίνης, 12,7% (344 ασθενείς) σημείωσαν συμβάν εντός του δευτερεύοντος συνδυασμένου καταληκτικού σημείου MACE, σε σύγκριση με 13,4% (359 ασθενείς) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου [αναλογία κινδύνου = 0,95, μονόπλευρο 99% διάστημα εμπιστοσύνης: 0-1,14].



### Υπογλυκαιμία

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από 12 μελέτες, η συνολική επίπτωση οποιουδήποτε επεισοδίου υπογλυκαιμίας ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης απ' ό,τι στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 12,5 mg αλογλιπτίνης, ενεργό συγκριτικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο (3,6%, 4,6%, 12,9% και 6,2% αντίστοιχα). Αυτά τα επεισόδια ήταν στην πλειονότητά τους ήπιας έως μέτριας έντασης. Η συνολική επίπτωση επεισοδίων σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν συγκρίσιμη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης ή 12,5 mg αλογλιπτίνης και χαμηλότερη απ' ό,τι η αντίστοιχη επίπτωση στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενεργό συγκριτικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο (0,1%, 0,1%, 0,4% και 0,4% αντίστοιχα). Στην προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη έκβασης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, τα αναφερόμενα από ερευνητές περιστατικά υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έπαιρναν εικονικό φάρμακο (6,5%) και σε ασθενείς που έπαιρναν αλογλιπτίνη (6,7%) επιπλέον του προτύπου φροντίδας.

Σε μια κλινική δοκιμή της αλογλιπτίνης ως μονοθεραπείας, η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια με εκείνη του εικονικού φαρμάκου, ενώ ήταν χαμηλότερη από του εικονικού φαρμάκου σε μια άλλη δοκιμή όπου χρησιμοποιήθηκε ως προσθήκη σε μια σουλφονουλουρία.

Υψηλότερα ποσοστά υπογλυκαιμίας παρατηρήθηκαν με τριπλή θεραπεία με μια θειαζολιδινεδιόνη και μετφορμίνη καθώς και σε συνδυασμό με ινσουλίνη, όπως παρατηρήθηκε με άλλους αναστολείς της DPP-4.

Οι ασθενείς (ηλικίας  $\geq 65$  ετών) με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 θεωρούνται περισσότερο επιρρεπείς σε επεισόδια υπογλυκαιμίας από ό,τι οι ασθενείς ηλικίας  $< 65$  ετών. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από 12 μελέτες, η συνολική επίπτωση οποιουδήποτε επεισοδίου υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια στους ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης (3,8%) με εκείνη στους ασθενείς ηλικίας  $< 65$  ετών (3,6%).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Viridia σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική της αλογλιπτίνης έχει αποδειχθεί ότι είναι παρόμοια σε υγιή υποκείμενα και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

### Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της αλογλιπτίνης είναι περίπου 100%.

Η χορήγηση με πλούσιο σε λιπαρά γεύμα δεν οδήγησε σε μεταβολή της συνολικής και της μέγιστης έκθεσης στην αλογλιπτίνη. Ως εκ τούτου, το Viridia μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Έπειτα από χορήγηση εφάπαξ, από του στόματος δόσεων έως και 800 mg σε υγιή υποκείμενα, η αλογλιπτίνη απορροφήθηκε ταχέως, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να εμφανίζονται 1 έως 2 ώρες (διάμεσος  $T_{max}$ ) μετά τη χορήγηση.

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική συσσώρευση έπειτα από επανειλημμένη χορήγηση σε υγιή υποκείμενα ή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Η συνολική και η μέγιστη έκθεση στην αλογλιπτίνη αυξήθηκε αναλογικά σε όλες τις εφάπαξ δόσεις από τα 6,25 mg έως τα 100 mg αλογλιπτίνης (καλύπτοντας το εύρος της θεραπευτικής δόσης). Ο συντελεστής μεταβλητότητας μεταξύ ατόμων για την AUC της αλογλιπτίνης ήταν μικρός (17%).

### Κατανομή

Έπειτα από χορήγηση εφάπαξ ενδοφλέβιας δόσης 12,5 mg αλογλιπτίνης σε υγιή υποκείμενα, ο όγκος κατανομής κατά τη διάρκεια της τελικής φάσης ήταν 417 l, υποδεικνύοντας ότι το φάρμακο κατανέμεται καλά στους ιστούς.

Η αλογλιπτίνη δεσμεύεται κατά 20-30% στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

### Βιομετασχηματισμός

Η αλογλιπτίνη δεν υπόκειται σε εκτενή μεταβολισμό, το 60-70% της δόσης απεκκρίνεται ως αμετάβλητο φάρμακο στα ούρα.

Δύο ήσσονος σημασίας μεταβολίτες ανιχνεύθηκαν έπειτα από χορήγηση από του στόματος δόσης [<sup>14</sup>C] αλογλιπτίνης, N-απομεθυλιωμένης αλογλιπτίνης, M-I (< 1% της μητρικής ουσίας) και N-ακετυλιωμένης αλογλιπτίνης, ή M-II (< 6% της μητρικής ουσίας). Ο M-I είναι ένας ενεργός μεταβολίτης και αποτελεί υψηλής εκλεκτικότητας αναστολέα της DPP-4 παρόμοιο με την αλογλιπτίνη. Ο M-II δεν παρουσιάζει καμία ανασταλτική δραστηριότητα έναντι της DPP-4 ή άλλων σχετιζόμενων με την DPP ενζύμων. *In vitro* δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα CYP2D6 και CYP3A4 συντελούν στον περιορισμένο μεταβολισμό της αλογλιπτίνης.

*In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η αλογλιπτίνη δεν επάγει τα CYP1A2, CYP2B6 και CYP2C9 και δεν αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A4 στις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με τη συνιστώμενη δόση των 25 mg αλογλιπτίνης. *In vitro* μελέτες έχουν καταδείξει ότι η αλογλιπτίνη είναι ήπιος επαγωγέας του CYP3A4, ωστόσο δεν έχει αποδειχθεί ότι επάγει το CYP3A4 σε *in vivo* μελέτες.

Σε *in vitro* μελέτες, η αλογλιπτίνη δεν ήταν αναστολέας των παρακάτω νεφρικών μεταφορέων: OAT1, OAT3 και OCT2.

Η αλογλιπτίνη υφίσταται κατά κύριο λόγο ως το (R)-εναντιομερές (> 99%) και υπόκειται σε μικρή ή καμία χειρική μετατροπή *in vivo* προς το (S)-εναντιομερές. Το (S)-εναντιομερές δεν είναι ανιχνεύσιμο στις θεραπευτικές δόσεις.

### Αποβολή

Η αλογλιπτίνη αποβάλλεται με μέσο τελικό χρόνο ημιζωής ( $T_{1/2}$ ) περίπου 21 ωρών.

Έπειτα από τη χορήγηση από του στόματος δόσης [<sup>14</sup>C] αλογλιπτίνης, το 76% της συνολικής ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα ούρα, ενώ το 13% ανακτήθηκε στα κόπρανα.

Η μέση νεφρική κάθαρση της αλογλιπτίνης (170 ml/min) ήταν μεγαλύτερη απ' ό,τι ο μέσος εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (περίπου 120 ml/min), υποδεικνύοντας έναν βαθμό ενεργού νεφρικής απέκκρισης.

### Χρονική εξάρτηση

Η συνολική έκθεση ( $AUC_{(0-inf)}$ ) στην αλογλιπτίνη έπειτα από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης ήταν παρόμοια με την έκθεση κατά τη διάρκεια διαστήματος μίας δόσης ( $AUC_{(0-24)}$ ) έπειτα από 6 ημέρες χορήγησης άπαξ ημερησίως. Αυτό υποδεικνύει ότι δεν υπάρχει καμία χρονική εξάρτηση στην κινητική της αλογλιπτίνης έπειτα από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Εφάπαξ δόση 50 mg αλογλιπτίνης χορηγήθηκε σε 4 ομάδες ασθενών με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) με χρήση του μαθηματικού τύπου Cockcroft-Gault): ήπια (CrCl = > 50 έως ≤ 80 ml/min), μέτρια (CrCl = ≥ 30 έως ≤ 50 ml/min), σοβαρή (CrCl = < 30 ml/min) και νεφροπάθεια τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση.

Αύξηση κατά περίπου 1,7 φορές στην AUC παρατηρήθηκε για την αλογλιπτίνη στους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, καθώς η κατανομή των τιμών AUC για την αλογλιπτίνη σε αυτούς τους ασθενείς ενέπιπτε στο ίδιο εύρος με αυτό των ασθενών της ομάδας ελέγχου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Στους ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ή με νεφροπάθεια τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση, παρατηρήθηκε αύξηση της συστηματικής έκθεσης στην αλογλιπτίνη κατά περίπου 2 και 4 φορές, αντίστοιχα. (Οι ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση αμέσως μετά τη χορήγηση της αλογλιπτίνης. Βάσει των μέσων συγκεντρώσεων στο διήθημα, περίπου το 7% του φαρμάκου απομακρύνθηκε κατά τη διάρκεια μιας 3ωρης συνεδρίας αιμοκάθαρσης). Ως εκ τούτου, προκειμένου να διατηρηθούν συστηματικές εκθέσεις στην αλογλιπτίνη παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται χαμηλότερες δόσεις αλογλιπτίνης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ή με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση (βλ. παράγραφο 4.2).

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η συνολική έκθεση στην αλογλιπτίνη ήταν περίπου 10% χαμηλότερη, ενώ η μέγιστη έκθεση ήταν περίπου 8% χαμηλότερη στους ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία συγκριτικά με τα υγιή υποκείμενα στην ομάδα ελέγχου. Το μέγεθος αυτών των μειώσεων δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντικό. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογίες κατά Child-Pugh της τάξης του 5 έως 9). Η αλογλιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh > 9, βλ. παράγραφο 4.2).

### *Ηλικία, φύλο, φυλή, σωματικό βάρος*

Η ηλικία (65-81 ετών), το φύλο, η φυλή (λευκή, μαύρη και ασιατική) και το σωματικό βάρος δεν είχαν καμία κλινικά σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική της αλογλιπτίνης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αλογλιπτίνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 4.2).

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και τοξικότητας.

Από το επίπεδο δόσης όπου δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες επιδράσεις (NOAEL) στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους διάρκειας έως και 26 και 39 εβδομάδων, αντίστοιχα, προέκυψαν περιθώρια έκθεσης περίπου 147 και 227 φορές υψηλότερα, αντίστοιχα, από αυτά της ανθρώπινης έκθεσης στη συνιστώμενη δόση των 25 mg αλογλιπτίνης.

Η αλογλιπτίνη δεν είχε γονιδοτοξική δράση σε τυποποιημένο σύνολο *in vitro* και *in vivo* μελετών γονοτοξικότητας.

Η αλογλιπτίνη δεν είχε καρκινογόνο δράση σε μελέτες καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών που διεξήχθησαν σε αρουραίους και ποντικούς. Ελάχιστη έως ήπια απλή υπερπλασία των μεταβατικών κυττάρων παρατηρήθηκε στην ουροδόχο κύστη αρσενικών αρουραίων κατά τη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης (27 φορές η ανθρώπινη έκθεση) χωρίς τεκμηρίωση ξεκάθαραυ επιπέδου με μη παρατηρούμενη επίδραση (NOEL).

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις της αλογλιπτίνης στη γονιμότητα, την αναπαραγωγική ικανότητα ή την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη σε αρουραίους έως μια συστηματική έκθεση που υπερέβαινε κατά πολύ την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση. Αν και η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε, παρατηρήθηκε ελαφρά, στατιστική αύξηση στον αριθμό των παθολογικών σπερματοζωαρίων των αρρένων σε έκθεση που υπερέβαινε κατά πολύ την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση.

Στους αρουραίους, η αλογλιπτίνη διαπερνά τον πλακουντιακό φραγμό.

Η αλογλιπτίνη δεν είχε τερατογενετική δράση σε αρουραίους ή κονίκλους κατά τη συστηματική έκθεση στα NOAEL που υπερέβαιναν κατά πολύ την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση. Υψηλότερες δόσεις της αλογλιπτίνης δεν είχαν τερατογενετική δράση, οδήγησαν ωστόσο σε μητρική τοξικότητα και σχετίστηκαν με καθυστέρηση και/ή απουσία οστεοποίησης καθώς και λιποβαρή έμβρυα.

Σε μια μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης που διεξήχθη σε αρουραίους, οι εκθέσεις, που υπερέβαιναν κατά πολύ την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση, δεν είχαν επιδράσεις στην ανάπτυξη των εμβρύων, ούτε επηρέασαν την ανάπτυξη και εξέλιξη των απογόνων. Υψηλότερες δόσεις αλογλιπτίνης μείωσαν το σωματικό βάρος των απογόνων και οδήγησαν σε ορισμένα αναπτυξιακά προβλήματα, τα οποία θεωρήθηκαν δευτεροπαθή του χαμηλού σωματικού βάρους.

Μελέτες σε θηλάζοντες αρουραίους υποδεικνύουν ότι η αλογλιπτίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις σχετιζόμενες με την αλογλιπτίνη σε νεαρούς αρουραίους έπειτα από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων επί 4 και 8 εβδομάδες.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας του δισκίου

Μαννιτόλη  
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Μαγνήσιο στεατικό

#### Λεπτό υμένιο επικάλυψης

Υπρομελλόζη  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000

## Μελάνη εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας  
Οξείδιο σιδήρου μαύρο (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες από πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο (PCTFE)/πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με πιεζόμενη επικάλυψη από φύλλο αλουμινίου. Μεγέθη συσκευασίας των 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ή 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Δανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/844/010-018, 029

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Σεπτεμβρίου 2013

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viridia 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει βενζοϊκή αλογλιπτίνη που ισοδυναμεί με 25 mg αλογλιπτίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Ελαφρώς ερυθρά, ωοειδή (με μήκος 9,1 mm και πλάτος 5,1 mm περίπου), αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με τις ενδείξεις «ΓΑΚ» και «ALG-25» τυπωμένες με γκρίζα μελάνη στη μία πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Viridia ενδείκνυται σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τη γλυκόζη, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης, όταν αυτά, μαζί με δίαιτα και άσκηση, δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1 για τα διαθέσιμα δεδομένα στους διάφορους συνδυασμούς).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Για τα διάφορα δοσολογικά σχήματα, το Viridia διατίθεται σε επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε περιεκτικότητες των 25 mg, 12,5 mg και 6,25 mg.

#### *Ενήλικες (≥ 18 ετών)*

Η συνιστώμενη δόση αλογλιπτίνης είναι ένα δισκίο των 25 mg άπαξ ημερησίως ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη, σε μια θειαζολιδινεδιόνη, σε μια σουλφονουλουρία ή στην ινσουλίνη ή ως τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μια θειαζολιδινεδιόνη ή ινσουλίνη.

Όταν η αλογλιπτίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μετφορμίνη και/ή μια θειαζολιδινεδιόνη, η δόση της μετφορμίνης και/ή της θειαζολιδινεδιόνης πρέπει να διατηρείται και το Viridia να χορηγείται ταυτόχρονα.

Όταν η αλογλιπτίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία ή με ινσουλίνη, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης σουλφονουλουρίας ή ινσουλίνης προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση της αλογλιπτίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη και μια θειαζολιδινεδιόνη, καθώς έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας με αυτήν την τριπλή θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση υπογλυκαιμίας, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης θειαζολιδινεδιόνης ή μετφορμίνης.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αλογλιπτίνης όταν χρησιμοποιείται ως τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και μια σουλφονουλουρία δεν έχουν τεκμηριωθεί.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης βάσει της ηλικίας. Ωστόσο, η δοσολογία της αλογλιπτίνης πρέπει να είναι συντηρητική σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας, λόγω της πιθανότητας μειωμένης νεφρικής λειτουργίας σε αυτόν τον πληθυσμό.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης > 50 έως ≤ 80 ml/min), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της αλογλιπτίνης (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 έως ≤ 50 ml/min), θα πρέπει να χορηγείται το μισό της συνιστώμενης δόσης αλογλιπτίνης (12,5 mg άπαξ ημερησίως, βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση, πρέπει να χορηγείται το ένα τέταρτο της συνιστώμενης δόσης αλογλιπτίνης (6,25 mg άπαξ ημερησίως). Η αλογλιπτίνη μπορεί να χορηγηθεί ανεξαρτήτως του χρόνου πραγματοποίησης της διύλισης. Η εμπειρία σε ασθενείς για τους οποίους απαιτείται νεφρική διύλιση είναι περιορισμένη. Η αλογλιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς οι οποίοι υφίστανται περιτοναϊκή διύλιση (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Συνιστάται κατάλληλη αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας πριν από την έναρξη της θεραπείας και, στη συνέχεια, περιοδικά (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογίες κατά Child-Pugh της τάξης του 5 έως 9). Η αλογλιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh > 9) και, ως εκ τούτου, η χρήση της δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vripidia σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Vripidia πρέπει να λαμβάνεται άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό.

Αν παραλειφθεί μια δόση, πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις το θυμηθεί ο ασθενής. Δεν πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση μέσα στην ίδια ημέρα.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή ιστορικό σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων της

αναφυλακτικής αντίδρασης, της αναφυλακτικής καταπληξίας και του αγγειοοιδήματος, σε οποιονδήποτε αναστολέα διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Γενικά

Το ViiVidia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή για την αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης. Το ViiVidia δεν αποτελεί υποκατάστατο της ινσουλίνης σε ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς.

##### Χρήση με άλλα αντιυπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα και υπογλυκαιμία

Λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμίας σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία, μια ινσουλίνη ή με θεραπεία συνδυασμού με μια θειαζολιδινεδιόνη και μετφορμίνη, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης αυτών των φαρμάκων προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας όταν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με την αλογλιπτίνη (βλ. παράγραφο 4.2).

##### Μη μελετηθέντες συνδυασμοί

Η αλογλιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αναστολείς του συμμεταφορέα-2 γλυκόζης-νατρίου (SGLT-2) ή με ανάλογα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1) ούτε και επίσημα ως τριπλή θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονουλουρία.

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς υπάρχει ανάγκη προσαρμογής της δόσης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση, συνιστάται κατάλληλη αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας πριν από την έναρξη της αγωγής με αλογλιπτίνη και, στη συνέχεια, περιοδικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Η εμπειρία σε ασθενείς για τους οποίους απαιτείται νεφρική διύλιση είναι περιορισμένη. Η αλογλιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς οι οποίοι υφίστανται περιτοναϊκή διύλιση (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Η αλογλιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh > 9) και, ως εκ τούτου, η χρήση της δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

##### Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία όσον αφορά τη χρήση της αλογλιπτίνης σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια λειτουργικής κατηγορίας κατά New York Heart Association (Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης - NYHA) τάξης III και IV είναι περιορισμένη και απαιτείται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

##### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων, του αγγειοοιδήματος και των αποφολιδωτικών δερματικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και του πολύμορφου ερυθήματος, παρατηρήθηκαν για τους αναστολείς της DPP-4 και αναφέρθηκαν αυθόρμητα για την αλογλιπτίνη μετά την κυκλοφορία. Σε κλινικές μελέτες της αλογλιπτίνης, αναφέρθηκαν αναφυλακτικές αντιδράσεις με χαμηλή επίπτωση.



## Οξεία παγκρεατίτιδα

Η χρήση των αναστολέων της DPP-4 έχει συσχετισθεί με κίνδυνο εμφάνισης οξείας παγκρεατίτιδας. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από 13 μελέτες, τα συνολικά ποσοστά αναφορών παγκρεατίτιδας στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης, 12,5 mg αλογλιπτίνης, ενεργό συγκριτικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο ήταν 2, 1, 1 ή 0 συμβάντα ανά 1.000 ανθρωποέτη, αντίστοιχα. Στη μελέτη έκβασης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων τα ποσοστά αναφορών παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αλογλιπτίνη ή εικονικό φάρμακο ήταν 3 ή 2 συμβάντα ανά 1.000 ανθρωποέτη, αντίστοιχως. Έχουν αναφερθεί αυθόρμητα ανεπιθύμητες αντιδράσεις οξείας παγκρεατίτιδας από την χρήση του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με το χαρακτηριστικό σύμπτωμα της οξείας παγκρεατίτιδας: επίμονο, σοβαρό κοιλιακό άλγος, το οποίο ενδέχεται να διαχέεται στην πλάτη. Αν υπάρχει υποψία παγκρεατίτιδας, το Viridia πρέπει να διακοπεί. Εάν επιβεβαιωθεί οξεία παγκρεατίτιδα, δεν πρέπει να γίνει επανέναρξη χορήγησης Viridia. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας.

## Επιδράσεις στο ήπαρ

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, έχουν ληφθεί αναφορές για ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας. Δεν έχει τεκμηριωθεί κάποια αιτιακή σχέση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πιθανές ηπατικές διαταραχές. Απαιτείται η άμεση διενέργεια ηπατικών δοκιμασιών σε ασθενείς με συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη. Εάν παρατηρηθεί κάποια διαταραχή και δεν προσδιοριστεί κάποια άλλη αιτιολογία, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με αλογλιπτίνη.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αλογλιπτίνη

Η αλογλιπτίνη απεκκρίνεται κυρίως αμετάβλητη στα ούρα και ο μεταβολισμός μέσω του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος (CYP) P450 είναι αμελητέος (βλ. παράγραφο 5.2). Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται ούτε έχουν τεκμηριωθεί αλληλεπιδράσεις με αναστολείς του CYP.

Αποτελέσματα από κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων καταδεικνύουν επίσης ότι δεν υπάρχουν κλινικά σχετικές επιδράσεις της γεμφιβροζιλής (αναστολέα του CYP2C8/9), της φλουκοναζόλης (αναστολέα του CYP2C9), της κετοконаζόλης (αναστολέα του CYP3A4), της κυκλοσπορίνης (αναστολέα της p-γλυκοπρωτεΐνης), της βογλιμπόζης (αναστολέα της άλφα γλυκοσιδάσης), της διγοξίνης, της μετορμίνης, της σιμετιδίνης, της πιογλιταζόνης ή της ατορβαστατίνης, στη φαρμακοκινητική της αλογλιπτίνης.

### Επιδράσεις της αλογλιπτίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Μελέτες *in vitro* υποστηρίζουν ότι η αλογλιπτίνη δεν αναστέλλει ούτε επάγει τις ισομορφές του CYP 450 στις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με τη συνιστώμενη δόση των 25 mg αλογλιπτίνης (βλ. παράγραφο 5.2). Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται ούτε έχουν τεκμηριωθεί αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα ισομορφών του CYP 450. Σε μελέτες *in vitro*, η αλογλιπτίνη δεν αποτελεί ούτε υπόστρωμα ούτε αναστολέα βασικών μεταφορέων που σχετίζονται με τη μεταφορά φαρμάκων στους νεφρούς: του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1, του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 3 ή του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2). Επιπλέον, τα κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν αλληλεπίδραση με αναστολείς ή υποστρώματα της p-γλυκοπρωτεΐνης.

Σε κλινικές μελέτες, η αλογλιπτίνη δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική της καφεΐνης, της (R)-βαρφαρίνης, της πιογλιταζόνης, της γλυβουρίδης, της τολβουταμίδης, της (S)-βαρφαρίνης, της δεξτρομεθορφάνης, της ατορβαστατίνης, της μιδαζολάμης, ενός από του στόματος αντισυλληπτικού (νορεθινδρόνη και αιθινυλοιστραδιόλη), της διγοξίνης, της φεξοφεναδίνης, της μετορμίνης ή της σιμετιδίνης, παρέχοντας έτσι *in vivo* απόδειξη μικρής τάσης

για πρόκληση αλληλεπιδράσεων με υποστρώματα των CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, της p-γλυκοπρωτεΐνης και του OCT2.

Σε υγιή υποκείμενα, η αλογλιπτίνη δεν είχε επίδραση στο χρόνο προθρομβίνης ή στη Διεθνή Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με βαρφαρίνη.

#### Συνδυασμός με άλλα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα

Αποτελέσματα από μελέτες με μετφορμίνη, πιογλιταζόνη (θειαζολιδινεδιόνη), βογλιμπόζη (αναστολέα της άλφα γλυκοσιδάσης) και γλυβουρίδη (σουλφονουρία) δεν κατέδειξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αλογλιπτίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς συνέπειες όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέσο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση της αλογλιπτίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αλογλιπτίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση της αλογλιπτίνης στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα θηλάζοντα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Απόφαση για το αν πρέπει να διακοπεί ο θηλασμός ή να διακοπεί η θεραπεία με αλογλιπτίνη πρέπει να λαμβάνεται έχοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με την αλογλιπτίνη για την γυναίκα.

#### Γονιμότητα

Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της αλογλιπτίνης στη γονιμότητα στον άνθρωπο. Σε μελέτες σε ζώα δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Vriidia δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας, ιδιαίτερα όταν λαμβάνουν θεραπεία σε συνδυασμό με σουλφονουρία, ινσουλίνη ή θεραπεία συνδυασμού με θειαζολιδινεδιόνη και μετφορμίνη.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι παρεχόμενες πληροφορίες βασίζονται σε σύνολο 9.405 ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 3.750 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και 2.476 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 12,5 mg αλογλιπτίνης, οι οποίοι συμμετείχαν σε μία κλινική μελέτη φάσης II ή σε 12 κλινικές μελέτες φάσης III οι οποίες ήταν διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο ή ενεργό συγκριτικό φάρμακο. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε επίσης μελέτη έκβασης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με 5.380 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και πρόσφατο συμβάν οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, με 2.701 ασθενείς τυχαιοποιημένους στην ομάδα αλογλιπτίνης και 2.679 τυχαιοποιημένους στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Αυτές οι μελέτες αξιολόγησαν τις επιδράσεις της αλογλιπτίνης στο γλυκαιμικό έλεγχο και την ασφάλειά της ως μονοθεραπείας, ως αρχικής θεραπείας συνδυασμού με μετφορμίνη ή μια θειαζολιδινεδιόνη καθώς και

ως επιπρόσθετης θεραπείας σε μετορμίνη ή σε μια σουλφονουλουρία ή σε μια θειαζολιδινεδιόνη (με ή χωρίς μετορμίνη ή μια σουλφονουλουρία) ή σε ινσουλίνη (με ή χωρίς μετορμίνη).

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από 13 μελέτες, οι συνολικές συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων, σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων και ανεπιθύμητων συμβάντων που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν συγκρίσιμες στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης, 12,5 mg αλογλιπτίνης, ενεργό συγκριτικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο. Η πλέον συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης ήταν η κεφαλαλγία.

Η ασφάλεια της αλογλιπτίνης στους ηλικιωμένους ( $\geq 65$  ετών) και τους μη ηλικιωμένους ( $< 65$  ετών) ασθενείς ήταν παρόμοια.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών με ταξινόμηση σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν στις συγκεντρωτικές ελεγχόμενες κύριες κλινικές δοκιμές φάσης 3 της αλογλιπτίνης, ως μονοθεραπείας και ως επιπρόσθετης θεραπείας συνδυασμού με τη συμμετοχή 5.659 ασθενών, παρατίθενται παρακάτω (Πίνακας 1).

| <b>Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε συγκεντρωτικές ελεγχόμενες κύριες κλινικές μελέτες φάσης 3</b> |   |
|--|---|
| <b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b><br>Ανεπιθύμητη αντίδραση   | <b>Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων</b> |
| <i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i><br>Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος<br>Ρινοφαρυγγίτιδα                    | Συχνές<br>Συχνές                          |
| <i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i><br>Κεφαλαλγία  | Συχνές                                    |
| <i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i><br>Κοιλιακό άλγος<br>Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση                                    | Συχνές<br>Συχνές                          |
| <i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i><br>Κνησμός<br>Εξάνθημα  | Συχνές<br>Συχνές                          |

#### *Εμπειρία μετά την κυκλοφορία*

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τις επιπλέον ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν αυθόρμητα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

| <b>Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν αυθόρμητα μετά την κυκλοφορία της αλογλιπτίνης στην αγορά</b>  |  |
|---|--|
| <b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b><br>Ανεπιθύμητη αντίδραση  | <b>Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων</b>        |
| <i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i><br>Υπερευαισθησία   | Μη γνωστή  |
| <i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i><br>Οξεία παγκρεατίτιδα   | Μη γνωστή  |
| <i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i><br>Ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης ηπατικής ανεπάρκειας   | Μη γνωστή  |
| <i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i><br>Αποφολιδωτικές δερματικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson<br>Πολύμορφο ερύθημα<br>Αγγειοοίδημα<br>Κνίδωση | Μη γνωστή<br>Μη γνωστή<br>Μη γνωστή<br>Μη γνωστή |

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Οι υψηλότερες δόσεις αλογλιπτίνης που χορηγήθηκαν σε κλινικές δοκιμές ήταν εφάπαξ δόσεις των 800 mg σε υγιή άτομα και δόσεις των 400 mg άπαξ ημερησίως για 14 ημέρες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ισοδύναμες με 32 φορές και 16 φορές πάνω από τη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 25 mg αλογλιπτίνης, αντίστοιχα).

#### Διαχείριση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμοστούν τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, όπως επιβάλλεται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Ελάχιστες ποσότητες αλογλιπτίνης απομακρύνονται μέσω της αιμοκάθαρσης (περίπου 7% της ουσίας απομακρύνθηκε κατά τη διάρκεια μιας τριώρης συνεδρίας αιμοκάθαρσης). Ως εκ τούτου, σε περίπτωση υπερδοσολογίας το όφελος της αιμοκάθαρσης είναι μικρό. Δεν είναι γνωστό αν η αλογλιπτίνη απομακρύνεται μέσω περιτοναϊκής διύλισης.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο διαβήτη, αναστολείς διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4).

Κωδικός ATC: A10BH04.

#### Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αλογλιπτίνη αποτελεί ισχυρό και υψηλής εκλεκτικότητας αναστολέα της DPP-4, με >10.000 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα αναφορικά με την DPP-4 απ' ό,τι για άλλα σχετικά ένζυμα,

συμπεριλαμβανομένων της DPP-8 και της DPP-9. Η DPP-4 είναι το κύριο ένζυμο που συμμετέχει στην ταχεία αποικοδόμηση των ινκρετινών, του πεπτιδίου GLP-1 (γλυκαγονόμορφο πεπτιδίο-1) και του GIP (εξαρτώμενο από τη γλυκόζη ινσουλινοτρόπο πολυπεπτιδίο), που απελευθερώνονται από το έντερο και των οποίων τα επίπεδα αυξάνονται κατά την απόκριση σε ένα γεύμα. Τα GLP-1 και GIP αυξάνουν τη βιοσύνθεση ινσουλίνης και την έκκρισή της από τα παγκρεατικά β-κύτταρα, ενώ το GLP-1 αναστέλλει επίσης την έκκριση γλυκαγόνης και την παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ. Συνεπώς, η αλογλιπτίνη βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο μέσω ενός εξαρτώμενου από τη γλυκόζη μηχανισμού, μέσω του οποίου αυξάνεται η απελευθέρωση ινσουλίνης, ενώ καταστέλλονται τα επίπεδα γλυκαγόνης όταν τα επίπεδα γλυκόζης είναι υψηλά.

### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αλογλιπτίνη έχει μελετηθεί ως μονοθεραπεία, ως αρχική θεραπεία συνδυασμού με μετφορμίνη ή μια θειαζολιδινεδιόνη, καθώς και ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη ή σε μια σουλφονουλουρία ή σε μια θειαζολιδινεδιόνη (με ή χωρίς μετφορμίνη ή μια σουλφονουλουρία) ή σε ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη).

Η χορήγηση 25 mg αλογλιπτίνης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οδήγησε στη μέγιστη αναστολή της DPP-4 εντός 1 με 2 ωρών και υπερέβη το 93%, τόσο μετά από εφάπαξ δόση 25 mg όσο και μετά από 14 ημέρες χορήγησης άπαξ ημερησίως. Η αναστολή της DPP-4 παρέμεινε πάνω από το 81% 24 ώρες μετά από 14 ημέρες χορήγησης. Έπειτα από μεσοτίμηση των μεταγευματικών συγκεντρώσεων γλυκόζης 4 ωρών μεταξύ πρωινού, μεσημεριανού και βραδινού γεύματος, η θεραπεία 14 ημερών με 25 mg αλογλιπτίνης οδήγησε σε μέση διορθωμένη μείωση, βάσει εικονικού φαρμάκου, από την έναρξη της θεραπείας κατά 35,2 mg/dl.

Τόσο η μονοθεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης όσο και η θεραπεία με αλογλιπτίνη σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης κατέδειξαν σημαντικές μειώσεις της μεταγευματικής γλυκόζης και της μεταγευματικής γλυκαγόνης, ενώ τα επίπεδα του μεταγευματικού ενεργού GLP-1 αυξήθηκαν σημαντικά κατά την Εβδομάδα 16 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ( $p < 0,05$ ). Επιπρόσθετα, η μονοθεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης πέτυχαν στατιστικά σημαντικές ( $p < 0,001$ ) μειώσεις στα ολικά τριγλυκερίδια κατά την Εβδομάδα 16, όπως μετρήθηκαν από τη μεταγευματική αυξητική μεταβολή της  $AUC_{(0-8)}$  από την έναρξη της θεραπείας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Συνολικά 14.779 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 6.448 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και 2.476 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 12,5 mg αλογλιπτίνης, συμμετείχαν σε μία κλινική μελέτη φάσης II ή σε 13 κλινικές μελέτες φάσης III (συμπεριλαμβανομένης και μελέτης έκβασης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων), οι οποίες ήταν διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο ή ενεργό συγκριτικό φάρμακο, για την αξιολόγηση των επιδράσεων της αλογλιπτίνης επί του γλυκαιμικού ελέγχου και της ασφάλειάς της. Σε αυτές τις μελέτες, 2.257 ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αλογλιπτίνη ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών και 386 ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αλογλιπτίνη ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών. Οι μελέτες περιελάμβαναν 5.744 ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, 1290 ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 82 ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία/ νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αλογλιπτίνη.

Στο σύνολο, η αγωγή με τη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 25 mg αλογλιπτίνης βελτίωσε το γλυκαιμικό έλεγχο όταν χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία και ως αρχική ή επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού. Αυτό προσδιορίστηκε από τις κλινικά και στατιστικά σημαντικές μειώσεις της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας έναντι του συγκριτικού φαρμάκου από την αρχή της θεραπείας έως το καταληκτικό σημείο της μελέτης. Οι μειώσεις της HbA1c ήταν παρόμοιες στις διαφορετικές υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων αυτών της νεφρικής δυσλειτουργίας, της ηλικίας, του φύλου και του δείκτη μάζας σώματος, ενώ οι διαφορές μεταξύ των φυλών (π.χ. λευκών και μη λευκών) ήταν μικρές. Κλινικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c έναντι του συγκριτικού φαρμάκου παρατηρήθηκαν επίσης με τα 25 mg αλογλιπτίνης ανεξαρτήτως της αγωγής υποβάθρου πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η υψηλότερη τιμή της HbA1c πριν από την έναρξη τη θεραπείας σχετίστηκε με υψηλότερη μείωση της HbA1c. Γενικά, η επίδραση της αλογλιπτίνης στο σωματικό βάρος και τα λιπίδια ήταν ουδέτερη.

#### *Η αλογλιπτίνη ως μονοθεραπεία*

Η αγωγή με 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στις τιμές της HbA1c και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού/ συγκριτικού φαρμάκου την Εβδομάδα 26 (Πίνακας 3).

#### *Η αλογλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη*

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.847 mg) οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στις τιμές της HbA1c και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας κατά την Εβδομάδα 26 συγκριτικά με την προσθήκη εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 3). Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε αγωγή με 25 mg αλογλιπτίνης (44,4%) πέτυχαν τα στοχευόμενα επίπεδα HbA1c του  $\leq 7,0\%$  συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (18,3%) την Εβδομάδα 26 ( $p < 0,001$ ).

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.835 mg) οδήγησε σε βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στην τιμή της HbA1c κατά την Εβδομάδα 52 και Εβδομάδα 104. Την Εβδομάδα 52 η μείωση στην τιμή της HbA1c κατά 25 mg αλογλιπτίνης συν μετφορμίνη (-0,76%, Πίνακας 4) ήταν παρόμοια με εκείνη που προέκυψε με τη θεραπεία με γλιπιζίδη (μέση δόση = 5,2 mg) σε συνδυασμό με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.824 mg, -0,73%). Την Εβδομάδα 104 η μείωση στην τιμή της HbA1c κατά 25 mg αλογλιπτίνης συν μετφορμίνη (-0,72%, Πίνακας 4) ήταν μεγαλύτερη από εκείνη που προέκυψε με τη θεραπεία με γλιπιζίδη συν μετφορμίνη (-0,59%). Η μέση μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας κατά την Εβδομάδα 52 για τη θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και μετφορμίνης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη απ' ό,τι εκείνη της θεραπείας με γλιπιζίδη και μετφορμίνη ( $p < 0,001$ ). Μέχρι την Εβδομάδα 104, η μέση μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας για τη θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και μετφορμίνης ήταν -3,2 mg/dL σε σύγκριση με 5,4 mg/dL για τη γλιπιζίδη και μετφορμίνη. Περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και μετφορμίνη (48,5%) πέτυχαν τα στοχευόμενα επίπεδα HbA1c του  $\leq 7,0\%$  συγκριτικά με εκείνους που υποβάλλονταν σε θεραπεία με γλιπιζίδη και μετφορμίνη (42,8%) ( $p = 0,004$ ).

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.835,3 mg) οδήγησε σε βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στην τιμή της HbA1c κατά την Εβδομάδα 52 (-0,61%), οι οποίες ήταν παρόμοιες με εκείνες που προέκυψαν με τη θεραπεία με γλιπιζίδη (μέση δόση = 5,2 mg) σε συνδυασμό με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.823,5 mg, -0,52%, Πίνακας 4). Η μέση μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας κατά την Εβδομάδα 52 για τη θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και μετφορμίνης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη απ' ό,τι εκείνη της θεραπείας με γλιπιζίδη και μετφορμίνη ( $p < 0,001$ ). Περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και μετφορμίνη (55,3%) πέτυχαν τα στοχευόμενα επίπεδα HbA1c του  $\leq 7,0\%$  συγκριτικά με εκείνους που υποβάλλονταν σε θεραπεία με γλιπιζίδη και μετφορμίνη (47,4%) την Εβδομάδα 52 ( $p < 0,001$ ).

#### *Η αλογλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε σουλφονουρία*

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με γλυβουρίδη (μέση δόση = 12,2 mg) οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στην τιμή της HbA1c κατά την Εβδομάδα 26 συγκριτικά με την προσθήκη εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 3). Η μέση μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας στην τιμή της γλυκόζης πλάσματος νηστείας κατά την Εβδομάδα 26 για τη θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης έδειξε μείωση κατά 8,4 mg/dl συγκριτικά με αύξηση κατά 2,2 mg/dl για το εικονικό φάρμακο. Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε αγωγή με 25 mg αλογλιπτίνης (34,8%) πέτυχαν τα στοχευμένα επίπεδα HbA1c του  $\leq 7,0\%$  συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (18,2%) την Εβδομάδα 26 ( $p = 0,002$ ).

#### *Η αλογλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε θειαζολιδινεδιόνη*

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με πιογλιταζόνη (μέση δόση = 35,0 mg, με ή χωρίς μετφορμίνη ή μια σουλφονουρία) οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στις τιμές της HbA1c και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας κατά την Εβδομάδα 26 συγκριτικά με την προσθήκη εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 3). Κλινικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκαν επίσης με την αγωγή 25 mg αλογλιπτίνης, ανεξαρτήτως από το αν οι ασθενείς υποβάλλονταν σε ταυτόχρονη θεραπεία με μετφορμίνη ή σουλφονουρία. Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε αγωγή με 25 mg αλογλιπτίνης (49,2%) πέτυχαν τα στοχευμένα επίπεδα HbA1c του  $\leq 7,0\%$  συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (34,0%) την Εβδομάδα 26 ( $p = 0,004$ ).

#### *Η αλογλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε θειαζολιδινεδιόνη με μετφορμίνη*

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με 30 mg πιογλιταζόνης σε συνδυασμό με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.867,9 mg) οδήγησε σε βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στην τιμή της HbA1c κατά την Εβδομάδα 52, οι οποίες ήταν τόσο μη κατώτερες όσο και στατιστικά ανώτερες εκείνων που προέκυψαν με τη θεραπεία με 45 mg πιογλιταζόνης σε συνδυασμό με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.847,6 mg, Πίνακας 4). Οι σημαντικές μειώσεις της HbA1c που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη ήταν σταθερές καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας των 52 εβδομάδων συγκριτικά με τη θεραπεία με 45 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη ( $p < 0,001$  σε όλα τα χρονικά σημεία). Επιπλέον, η μέση μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας την Εβδομάδα 52 για τη θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη ήταν σημαντικά μεγαλύτερη απ' ό,τι εκείνη της θεραπείας με 45 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη ( $p < 0,001$ ). Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη (33,2%) πέτυχαν τα στοχευόμενα επίπεδα HbA1c του  $\leq 7,0\%$  συγκριτικά με εκείνους που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 45 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη (21,3%) την Εβδομάδα 52 ( $p < 0,001$ ).

#### *Η αλογλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη)*

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με ινσουλίνη (μέση δόση = 56,5 IU, με ή χωρίς μετφορμίνη) οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στις τιμές της HbA1c και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας κατά την Εβδομάδα 26 συγκριτικά με την προσθήκη εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 3). Κλινικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκαν επίσης με την αγωγή 25 mg αλογλιπτίνης ανεξαρτήτως από το αν οι ασθενείς υποβάλλονταν σε ταυτόχρονη θεραπεία με μετφορμίνη. Περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε αγωγή με 25 mg αλογλιπτίνης (7,8%) πέτυχαν τα στοχευόμενα επίπεδα HbA1c του  $\leq 7,0\%$  συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (0,8%) την Εβδομάδα 26.

| <b>Πίνακας 3: Μεταβολή στην HbA1c (%) από την έναρξη της θεραπείας με αλογλιπτίνη 25 mg την Εβδομάδα 26 από μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (FAS, LOCF)</b>   |  |   |  |
|---|--|---|--|
| <b>Μελέτη</b>   | <b>Μέση αρχική τιμή HbA1c (%) (TA)</b> | <b>Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή της HbA1c (%)<sup>†</sup> (TΣ)</b> | <b>Διορθωθείσα με το εικονικό φάρμακο μεταβολή από την αρχική τιμή της HbA1c (%)<sup>†</sup> (αμφίπλευρο 95% ΔΕ)</b> |
| <i>Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη μονοθεραπείας</i>  |  |   |  |
| Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως (n=128)  | 7,91<br>(0,788)                        | -0,59<br>(0,066)  | -0,57*<br>(-0,80, -0,35)   |
| <i>Ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες επιπρόσθετης θεραπείας συνδυασμού</i>  |  |   |  |
| Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με μετφορμίνη (n=203)  | 7,93<br>(0,799)                        | -0,59<br>(0,054)  | -0,48*<br>(-0,67, -0,30)   |
| Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με μια σουλφονουρία (n=197)  | 8,09<br>(0,898)                        | -0,52<br>(0,058)  | -0,53*<br>(-0,73, -0,33)   |
| Θεραπεία με αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με μια θειαζολιδινεδιόν ± μετφορμίνη ή μια σουλφονουρία (n=195)  | 8,01<br>(0,837)                        | -0,80<br>(0,056)  | -0,61*<br>(-0,80, -0,41)   |
| Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με ινσουλίνη ± μετφορμίνη (n=126)  | 9,27<br>(1,127)                        | -0,71<br>(0,078)  | -0,59*<br>(-0,80, -0,37)   |
| FAS = Ομάδα πλήρους ανάλυσης<br>LOCF = Μεταφορά της τελευταίας παρατήρησης (last observation carried forward)<br><sup>†</sup> Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την κατάσταση πριν από τη θεραπεία κατά της υπεργλυκαιμίας και με βάση τις αρχικές τιμές<br>* p<0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή το εικονικό φάρμακο+θεραπεία συνδυασμού |  |   |  |



| <b>Πίνακας 4: Μεταβολή στην HbA1c (%) από την έναρξη της θεραπείας με αλογλιπτίνη 25 mg από ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη (PPS, LOCF)</b>   |  |   |  |
|---|--|---|--|
| <b>Μελέτη</b>   | <b>Μέση αρχική τιμή HbA1c (%) (TA)</b> | <b>Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή της HbA1c (%)<sup>†</sup> (ΤΣ)</b> | <b>Διορθωθείσα σύμφωνα με τη θεραπεία μεταβολή από την αρχική τιμή της HbA1c (%)<sup>†</sup> (μονόπλευρο ΔΕ)</b> |
| <i>Μελέτες επιπρόσθετης θεραπείας συνδυασμού</i>  |  |   |  |
| Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με μετφορμίνη έναντι μιας σουλφονυλουρίας + μετφορμίνης (n=537)<br>Μεταβολή την Εβδομάδα 52 (n=382)  | 7,61<br>(0,526)                        | -0,76<br>(0,027)  | -0,03<br>(άπειρο, 0,059)   |
| Μεταβολή την Εβδομάδα 104 (n=382)   | 7,61<br>(0,526)                        | -0,72<br>(0,037)  | -0,13*<br>(-άπειρο, -0,006)  |
| Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με μια θειαζολιδινεδιόνη + μετφορμίνη έναντι μιας τιτλοποιημένης θειαζολιδινεδιόνης + μετφορμίνης<br>Μεταβολή την Εβδομάδα 26 (n=303)  | 8,25<br>(0,820)                        | -0,89<br>(0,042)  | -0,47*<br>(άπειρο, -0,35)  |
| Μεταβολή την Εβδομάδα 52 (n=303)  | 8,25<br>(0,820)                        | -0,70<br>(0,048)  | -0,42*<br>(άπειρο, -0,28)  |
| PPS = ομάδα σύμφωνα με το πρωτόκολλο<br>LOCF = Μεταφορά της τελευταίας παρατήρησης (last observation carried forward)<br>* Στατιστικά αποδεδειγμένη μη κατωτερότητα και ανωτερότητα<br><sup>†</sup> Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την κατάσταση πριν από τη θεραπεία κατά της υπεργλυκαιμίας και με βάση τις αρχικές τιμές |  |   |  |

#### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των συνιστώμενων δόσεων της αλογλιπτίνης ερευνήθηκαν ξεχωριστά σε μια υποομάδα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και βαριά νεφρική δυσλειτουργία/νεφρική νόσο τελικού σταδίου στο πλαίσιο μιας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης (όπου 59 ασθενείς έλαβαν αλογλιπτίνη και 56 ασθενείς εικονικό φάρμακο για 6 μήνες) και βρέθηκαν σε συμφωνία με το προφίλ που προέκυψε στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

#### *Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)*

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση πέντε ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 26 εβδομάδων, η αποτελεσματικότητα της αλογλιπτίνης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ηλικία ≥ 65 ετών ήταν σύμφωνη με εκείνη των ασθενών ηλικίας < 65 ετών.

Επιπλέον, η θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως οδήγησε σε βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στην τιμή της HbA1c την Εβδομάδα 52 οι οποίες ήταν παρόμοιες με εκείνες που προέκυψαν με τη γλιπιζίδη (μέση δόση = 5,4 mg). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι, παρά τις παρόμοιες μεταβολές από την έναρξη της θεραπείας στην τιμή της HbA1c και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας που είχαν η αλογλιπτίνη και η γλιπιζίδη, τα επεισόδια υπογλυκαιμίας ήταν

σημαντικά λιγότερο συχνά στους ασθενείς υπό αγωγή με 25 mg αλογλιπτίνης (5,4%) συγκριτικά με τους ασθενείς υπό αγωγή με γλιπιζίδη (26,0%).

### Κλινική ασφάλεια

#### *Καρδιαγγειακή ασφάλεια*

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από 13 μελέτες, οι συνολικές συχνότητες εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν συγκρίσιμες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης, ενεργό φάρμακο ελέγχου ή εικονικό φάρμακο.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη ασφαλείας έκβασης καρδιαγγειακών συμβαμάτων με 5.380 ασθενείς με υψηλό υποκείμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο προς εξέταση της επίδρασης της αλογλιπτίνης σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (όταν προστίθεται στο πρότυπο φροντίδας) πάνω σε μείζονα καρδιαγγειακά ανεπιθύμητα συμβάντα (MACE) συμπεριλαμβανομένου και του χρόνου έως το πρώτο συμβάν οποιουδήποτε περιστατικού στον συνδυασμό καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με πρόσφατο (15 έως 90 ημέρες) οξύ στεφανιαίο συμβάν. Πριν την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 61 ετών, μέση διάρκεια διαβήτη 9,2 ετών, και μέση HbA1c 8,0%.

Η μελέτη επέδειξε ότι η αλογλιπτίνη δεν αύξησε τον κίνδυνο σημείωσης μείζονων καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων συμβάντων (MACE) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [αναλογία κινδύνου: 0,96, μονόπλευρο 99% διάστημα εμπιστοσύνης: 0-1,16]. Στην ομάδα αλογλιπτίνης, 11,3% των ασθενών σημείωσαν ένα μείζον καρδιαγγειακό ανεπιθύμητο συμβάν σε σύγκριση με 11,8% των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

| <b>Πίνακας 5. Αναφερόμενα συμβάντα MACE στη μελέτη έκβασης καρδιαγγειακών συμβαμάτων</b>  |                            |                         |
|---|----------------------------|-------------------------|
|   | <b>Αριθμός ασθενών (%)</b> |                         |
|   | <b>Αλογλιπτίνη 25 mg</b>   | <b>Εικονικό φάρμακο</b> |
|   | N=2.701                    | N=2.679                 |
| <b>Πρωτεύον συνδυασμένο καταληκτικό σημείο [πρώτο συμβάν ΚΑ θανάτου, μη θανατηφόρου ΕΜ και μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου]</b>         | <b>305 (11,3)</b>          | <b>316 (11,8)</b>       |
| Καρδιαγγειακός θάνατος*   | 89 (3,3)                   | 111 (4,1)               |
| Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου   | 187 (6,9)                  | 173 (6,5)               |
| Μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο  | 29 (1,1)                   | 32 (1,2)                |
| * Συνολικά, απεβίωσαν 153 ασθενείς (5,7%) στην ομάδα αλογλιπτίνης και 173 ασθενείς (6,5%) στην ομάδα εικονικού (θνησιμότητα από όλα τα αίτια) |                            |                         |

703 ασθενείς είχαν συμβάν εντός του δευτερεύοντος συνδυασμένου καταληκτικού σημείου MACE (πρώτο συμβάν καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου και έκτακτης επαναγγείωσης λόγω ασταθούς στηθάγχης). Στην ομάδα αλογλιπτίνης, 12,7% (344 ασθενείς) σημείωσαν συμβάν εντός του δευτερεύοντος συνδυασμένου καταληκτικού σημείου MACE, σε σύγκριση με 13,4% (359 ασθενείς) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου [αναλογία κινδύνου = 0,95, μονόπλευρο 99% διάστημα εμπιστοσύνης: 0-1,14].

### Υπογλυκαιμία

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από 12 μελέτες, η συνολική επίπτωση οποιουδήποτε επεισοδίου υπογλυκαιμίας ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης απ' ό,τι στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 12,5 mg αλογλιπτίνης, ενεργό συγκριτικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο (3,6%, 4,6%, 12,9% και 6,2% αντίστοιχα). Αυτά τα επεισόδια ήταν στην πλειονότητά τους ήπιας έως μέτριας έντασης. Η συνολική επίπτωση επεισοδίων σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν συγκρίσιμη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης ή 12,5 mg αλογλιπτίνης και χαμηλότερη απ' ό,τι η αντίστοιχη επίπτωση στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενεργό συγκριτικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο (0,1%, 0,1%, 0,4% και 0,4% αντίστοιχα). Στην προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη έκβασης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, τα αναφερόμενα από ερευνητές περιστατικά υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έπαιρναν εικονικό φάρμακο (6,5%) και σε ασθενείς που έπαιρναν αλογλιπτίνη (6,7%) επιπλέον του προτύπου φροντίδας.

Σε μια κλινική δοκιμή της αλογλιπτίνης ως μονοθεραπείας, η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια με εκείνη του εικονικού φαρμάκου, ενώ ήταν χαμηλότερη από του εικονικού φαρμάκου σε μια άλλη δοκιμή όπου χρησιμοποιήθηκε ως προσθήκη σε μια σουλφονυλουρία.

Υψηλότερα ποσοστά υπογλυκαιμίας παρατηρήθηκαν με τριπλή θεραπεία με μια θειαζολιδινεδιόνη και μεταφορμίνη καθώς και σε συνδυασμό με ινσουλίνη, όπως παρατηρήθηκε με άλλους αναστολείς της DPP-4.

Οι ασθενείς (ηλικίας  $\geq 65$  ετών) με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 θεωρούνται περισσότερο επιρρεπείς σε επεισόδια υπογλυκαιμίας από ό,τι οι ασθενείς ηλικίας  $< 65$  ετών. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από 12 μελέτες, η συνολική επίπτωση οποιουδήποτε επεισοδίου υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια στους ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης (3,8%) με εκείνη στους ασθενείς ηλικίας  $< 65$  ετών (3,6%).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Viridia σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική της αλογλιπτίνης έχει αποδειχθεί ότι είναι παρόμοια σε υγιή υποκείμενα και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

### Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της αλογλιπτίνης είναι περίπου 100%.

Η χορήγηση με πλούσιο σε λιπαρά γεύμα δεν οδήγησε σε μεταβολή της συνολικής και της μέγιστης έκθεσης στην αλογλιπτίνη. Ως εκ τούτου, το Viridia μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Έπειτα από χορήγηση εφάπαξ, από του στόματος δόσεων έως και 800 mg σε υγιή υποκείμενα, η αλογλιπτίνη απορροφήθηκε ταχέως, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να εμφανίζονται 1 έως 2 ώρες (διάμεσος  $T_{max}$ ) μετά τη χορήγηση.

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική συσσώρευση έπειτα από επανειλημμένη χορήγηση σε υγιή υποκείμενα ή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Η συνολική και η μέγιστη έκθεση στην αλογλιπτίνη αυξήθηκε αναλογικά σε όλες τις εφάπαξ δόσεις από τα 6,25 mg έως τα 100 mg αλογλιπτίνης (καλύπτοντας το εύρος της θεραπευτικής δόσης). Ο συντελεστής μεταβλητότητας μεταξύ ατόμων για την AUC της αλογλιπτίνης ήταν μικρός (17%).

## Κατανομή

Έπειτα από χορήγηση εφάπαξ ενδοφλέβιας δόσης 12,5 mg αλογλιπτίνης σε υγιή υποκείμενα, ο όγκος κατανομής κατά τη διάρκεια της τελικής φάσης ήταν 417 l, υποδεικνύοντας ότι το φάρμακο κατανέμεται καλά στους ιστούς.

Η αλογλιπτίνη δεσμεύεται κατά 20-30% στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

## Βιομετασχηματισμός

Η αλογλιπτίνη δεν υπόκειται σε εκτενή μεταβολισμό, το 60-70% της δόσης απεκκρίνεται ως αμετάβλητο φάρμακο στα ούρα.

Δύο ήσσονος σημασίας μεταβολίτες ανιχνεύθηκαν έπειτα από χορήγηση από του στόματος δόσης [<sup>14</sup>C] αλογλιπτίνης, N-απομεθυλιωμένης αλογλιπτίνης, M-I (< 1% της μητρικής ουσίας) και N-ακετυλιωμένης αλογλιπτίνης, ή M-II (< 6% της μητρικής ουσίας). Ο M-I είναι ένας ενεργός μεταβολίτης και αποτελεί υψηλής εκλεκτικότητας αναστολέα της DPP-4 παρόμοιο με την αλογλιπτίνη. Ο M-II δεν παρουσιάζει καμία ανασταλτική δραστηριότητα έναντι της DPP-4 ή άλλων σχετιζόμενων με την DPP ενζύμων. *In vitro* δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα CYP2D6 και CYP3A4 συντελούν στον περιορισμένο μεταβολισμό της αλογλιπτίνης.

*In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η αλογλιπτίνη δεν επάγει τα CYP1A2, CYP2B6 και CYP2C9 και δεν αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A4 στις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με τη συνιστώμενη δόση των 25 mg αλογλιπτίνης. *In vitro* μελέτες έχουν καταδείξει ότι η αλογλιπτίνη είναι ήπιος επαγωγέας του CYP3A4, ωστόσο δεν έχει αποδειχθεί ότι επάγει το CYP3A4 σε *in vivo* μελέτες.

Σε *in vitro* μελέτες, η αλογλιπτίνη δεν ήταν αναστολέας των παρακάτω νεφρικών μεταφορέων: OAT1, OAT3 και OCT2.

Η αλογλιπτίνη υφίσταται κατά κύριο λόγο ως το (R)-εναντιομερές (> 99%) και υπόκειται σε μικρή ή καμία χειρική μετατροπή *in vivo* προς το (S)-εναντιομερές. Το (S)-εναντιομερές δεν είναι ανιχνεύσιμο στις θεραπευτικές δόσεις.

## Αποβολή

Η αλογλιπτίνη αποβάλλεται με μέσο τελικό χρόνο ημιζωής ( $T_{1/2}$ ) περίπου 21 ωρών.

Έπειτα από τη χορήγηση από του στόματος δόσης [<sup>14</sup>C] αλογλιπτίνης, το 76% της συνολικής ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα ούρα, ενώ το 13% ανακτήθηκε στα κόπρανα.

Η μέση νεφρική κάθαρση της αλογλιπτίνης (170 ml/min) ήταν μεγαλύτερη απ' ό,τι ο μέσος εκτιμώμενος ρυθμός πειραματικής διήθησης (περίπου 120 ml/min), υποδεικνύοντας έναν βαθμό ενεργού νεφρικής απέκκρισης.

## Χρονική εξάρτηση

Η συνολική έκθεση ( $AUC_{(0-inf)}$ ) στην αλογλιπτίνη έπειτα από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης ήταν παρόμοια με την έκθεση κατά τη διάρκεια διαστήματος μίας δόσης ( $AUC_{(0-24)}$ ) έπειτα από 6 ημέρες χορήγησης άπαξ ημερησίως. Αυτό υποδεικνύει ότι δεν υπάρχει καμία χρονική εξάρτηση στην κινητική της αλογλιπτίνης έπειτα από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Εφάπαξ δόση 50 mg αλογλιπτίνης χορηγήθηκε σε 4 ομάδες ασθενών με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) με χρήση του μαθηματικού τύπου Cockcroft-Gault): ήπια (CrCl = > 50 έως ≤ 80 ml/min), μέτρια (CrCl = ≥ 30 έως ≤ 50 ml/min), σοβαρή (CrCl = < 30 ml/min) και νεφροπάθεια τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση.

Αύξηση κατά περίπου 1,7 φορές στην AUC παρατηρήθηκε για την αλογλιπτίνη στους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, καθώς η κατανομή των τιμών AUC για την αλογλιπτίνη σε αυτούς τους ασθενείς ενέπιπτε στο ίδιο εύρος με αυτό των ασθενών της ομάδας ελέγχου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Στους ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ή με νεφροπάθεια τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση, παρατηρήθηκε αύξηση της συστηματικής έκθεσης στην αλογλιπτίνη κατά περίπου 2 και 4 φορές, αντίστοιχα. (Οι ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση αμέσως μετά τη χορήγηση της αλογλιπτίνης. Βάσει των μέσων συγκεντρώσεων στο διήθημα, περίπου το 7% του φαρμάκου απομακρύνθηκε κατά τη διάρκεια μιας 3ωρης συνεδρίας αιμοκάθαρσης). Ως εκ τούτου, προκειμένου να διατηρηθούν συστηματικές εκθέσεις στην αλογλιπτίνη παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται χαμηλότερες δόσεις αλογλιπτίνης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ή με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση (βλ. παράγραφο 4.2).

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η συνολική έκθεση στην αλογλιπτίνη ήταν περίπου 10% χαμηλότερη, ενώ η μέγιστη έκθεση ήταν περίπου 8% χαμηλότερη στους ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία συγκριτικά με τα υγιή υποκείμενα στην ομάδα ελέγχου. Το μέγεθος αυτών των μειώσεων δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντικό. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογίες κατά Child-Pugh της τάξης του 5 έως 9). Η αλογλιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh > 9, βλ. παράγραφο 4.2).

### *Ηλικία, φύλο, φυλή, σωματικό βάρος*

Η ηλικία (65-81 ετών), το φύλο, η φυλή (λευκή, μαύρη και ασιατική) και το σωματικό βάρος δεν είχαν καμία κλινικά σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική της αλογλιπτίνης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αλογλιπτίνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 4.2).

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και τοξικότητας.

Από το επίπεδο δόσης όπου δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες επιδράσεις (NOAEL) στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους διάρκειας έως και 26 και 39 εβδομάδων, αντίστοιχα, προέκυψαν περιθώρια έκθεσης περίπου 147 και 227 φορές υψηλότερα, αντίστοιχα, από αυτά της ανθρώπινης έκθεσης στη συνιστώμενη δόση των 25 mg αλογλιπτίνης.

Η αλογλιπτίνη δεν είχε γονιδοτοξική δράση σε τυποποιημένο σύνολο *in vitro* και *in vivo* μελετών γονοτοξικότητας.

Η αλογλιπτίνη δεν είχε καρκινογόνο δράση σε μελέτες καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών που διεξήχθησαν σε αρουραίους και ποντικούς. Ελάχιστη έως ήπια απλή υπερπλασία των μεταβατικών κυττάρων παρατηρήθηκε στην ουροδόχο κύστη αρσενικών αρουραίων κατά τη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης (27 φορές η ανθρώπινη έκθεση) χωρίς τεκμηρίωση ξεκάθαρα επιπέδου με μη παρατηρούμενη επίδραση (NOEL).

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις της αλογλιπτίνης στη γονιμότητα, την αναπαραγωγική ικανότητα ή την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη σε αρουραίους έως μια συστηματική έκθεση που υπερέβαινε κατά πολύ την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση. Αν και η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε, παρατηρήθηκε ελαφρά, στατιστική αύξηση στον αριθμό των παθολογικών σπερματοζωαρίων των αρρένων σε έκθεση που υπερέβαινε κατά πολύ την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση.

Στους αρουραίους, η αλογλιπτίνη διαπερνά τον πλακουντιακό φραγμό.

Η αλογλιπτίνη δεν είχε τερατογενετική δράση σε αρουραίους ή κόνικλους κατά τη συστηματική έκθεση στα NOAEL που υπερέβαιναν κατά πολύ την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση. Υψηλότερες δόσεις της αλογλιπτίνης δεν είχαν τερατογενετική δράση, οδήγησαν ωστόσο σε μητρική τοξικότητα και σχετίστηκαν με καθυστέρηση και/ή απουσία οστεοποίησης καθώς και λιποβαρή έμβρυα.

Σε μια μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης που διεξήχθη σε αρουραίους, οι εκθέσεις, που υπερέβαιναν κατά πολύ την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση, δεν είχαν επιδράσεις στην ανάπτυξη των εμβρύων, ούτε επηρέασαν την ανάπτυξη και εξέλιξη των απογόνων. Υψηλότερες δόσεις αλογλιπτίνης μείωσαν το σωματικό βάρος των απογόνων και οδήγησαν σε ορισμένα αναπτυξιακά προβλήματα, τα οποία θεωρήθηκαν δευτεροπαθή του χαμηλού σωματικού βάρους.

Μελέτες σε θηλάζοντες αρουραίους υποδεικνύουν ότι η αλογλιπτίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις σχετιζόμενες με την αλογλιπτίνη σε νεαρούς αρουραίους έπειτα από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων επί 4 και 8 εβδομάδες.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας του δισκίου

Μαννιτόλη  
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Μαγνήσιο στεατικό

#### Λεπτό υμένιο επικάλυψης

Υπρομελλόζη  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000

## Μελάνη εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας  
Οξείδιο σιδήρου μαύρο (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες από πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο (PCTFE)/πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με πιεζόμενη επικάλυψη από φύλλο αλουμινίου. Μεγέθη συσκευασίας των 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ή 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Δανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/844/019-027, 030

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Σεπτεμβρίου 2013

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ  
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ  
ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ  
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ  
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ  
ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**



## **A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Takeda Ireland Ltd.  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co Wicklow  
Ιρλανδία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν εντός 6 μηνών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στη συνέχεια, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή διαδικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνησης ή ελαχιστοποίησης κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Viridia 6,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
αλογλιπτίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 6,25 mg αλογλιπτίνη (ως βενζοϊκή)

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση  
Από του στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Δανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/844/001 10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/002 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/003 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/004 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/005 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/006 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/007 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/008 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/009 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/028 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Vipidia 6,25 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Viridia 6,25 mg δισκία

Αλογλιπτίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Takeda

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Viridia 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
αλογλιπτίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 12,5 mg αλογλιπτίνη (ως βενζοϊκή)

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση  
Από του στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Δανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/844/010 10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/011 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/012 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/013 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/014 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/015 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/016 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/017 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/018 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/029 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Vipidia 12,5 mg



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Viridia 12,5 mg δισκία

αλογλιπτίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Takeda

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Viridia 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
αλογλιπτίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg αλογλιπτίνη (ως βενζοϊκή)

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση  
Από του στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Δανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/844/019 10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/020 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/021 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/022 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/023 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/024 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/025 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/026 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/027 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/13/844/030 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Vipidia 25 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Viridia 25 mg δισκία

αλογλιπτίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Takeda

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΟ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Vipidia 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Vipidia 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Vipidia 6,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
Αλογλιπτίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Vipidia και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Vipidia
3. Πώς να πάρετε το Vipidia
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Vipidia
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Vipidia και ποια είναι η χρήση του

Το Vipidia περιέχει τη δραστική ουσία αλογλιπτίνη η οποία ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «από του στόματος αντιδιαβητικά». Χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα σε ενήλικες με διαβήτη τύπου 2. Ο διαβήτης τύπου 2 ονομάζεται επίσης μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης ή ΜΙΕΣΔ.

Το Vipidia ενεργεί αυξάνοντας τα επίπεδα ινσουλίνης στον οργανισμό έπειτα από ένα γεύμα και μειώνοντας την ποσότητα του σακχάρου στον οργανισμό. Πρέπει να λαμβάνεται μαζί με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα, τα οποία θα σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας, όπως σουλφονουλουρίες (π.χ. γλιπιζίδη, τολβουταμίδα, γλιβενκλαμίδα), μετφορμίνη και/ή θειαζολιδινεδιόνες (π.χ. πιογλιταζόνη) και μετφορμίνη και/ή ινσουλίνη.

Το Vipidia λαμβάνεται όταν το σάκχαρο του αίματός σας δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς με τη διαίτα, την άσκηση και με ένα ή περισσότερα από αυτά τα άλλα από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να λαμβάνετε το άλλο αντιδιαβητικό σας φάρμακο καθώς και να συνεχίσετε να ακολουθείτε τις συμβουλές του γιατρού ή του νοσοκόμου σας αναφορικά με τη διαίτα και την άσκηση.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Viridia

### ΜΗΝ πάρετε το Viridia:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην αλογλιπτίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- αν είχατε κάποια σοβαρή αλλεργική αντίδραση σε οποιοδήποτε παρόμοιο φάρμακο το οποίο λάβατε για τον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα. Συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης μπορεί να περιλαμβάνουν: εξάνθημα, ερυθρές περιοχές στο δέρμα σας (κνίδωση), οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και του λαιμού, που ενδεχομένως να προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Viridia εάν:

- έχετε διαβήτη τύπου 1 (ο οργανισμός σας δεν παράγει ινσουλίνη).
- έχετε διαβητική κετοξέωση (μια επιπλοκή του διαβήτη που εμφανίζεται όταν ο οργανισμός δεν μπορεί να διασπάσει τη γλυκόζη επειδή δεν υπάρχει αρκετή ινσουλίνη). Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν υπερβολική δίψα, συχνουρία, απώλεια της όρεξης, ναυτία ή έμετο και ταχεία απώλεια βάρους.
- παίρνετε ένα αντιδιαβητικό φάρμακο γνωστό ως σουλφονουρία (π.χ. γλιπιζίδη, τολβουταμίδη, γλιβενκλαμίδη) ή ινσουλίνη. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να μειώσει τη δόση της σουλφονουρίας ή της ινσουλίνης όταν παίρνετε οποιαδήποτε εκ των δύο ουσιών σε συνδυασμό με το Viridia, προκειμένου να αποφευχθεί η υπερβολική μείωση του σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία).
- έχετε νεφροπάθεια, μπορείτε και πάλι να λάβετε αυτό το φάρμακο, αλλά ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση.
- έχετε ηπατοπάθεια.
- πάσχετε από καρδιακή ανεπάρκεια
- είχατε αλλεργικές αντιδράσεις σε οποιεσδήποτε άλλες φαρμακευτικές αγωγές που λαμβάνετε για τον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα σας. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν γενικευμένη φαγούρα και αίσθηση θερμότητας, που επηρεάζουν ιδιαίτερα το τριχωτό της κεφαλής, το στόμα, το λαιμό, τις παλάμες, τα χέρια και τις πατούσες (σύνδρομο Stevens-Johnson)
- λαμβάνετε ινσουλίνη ή κάποιο αντιδιαβητικό φάρμακο, ο γιατρός σας ενδέχεται να πρέπει να μειώσει τη δόσολογία του άλλου αντιδιαβητικού φαρμάκου ή της ινσουλίνης, εάν τα λαμβάνετε σε συνδυασμό με το Viridia για την αποφυγή του χαμηλού σακχάρου στο αίμα
- αν έχετε ή είχατε κάποια νόσο του παγκρέατος

### Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Viridia δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων σε αυτούς τους ασθενείς.

### Άλλα φάρμακα και Viridia

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

### Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Viridia σε έγκυες γυναίκες ή κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Το Viridia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του θηλασμού, εκτός εάν ο γιατρός σας πιστεύει ότι είναι σαφώς αναγκαίο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Το Vipidia δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανών. Η λήψη του Vipidia σε συνδυασμό με φάρμακα που ανήκουν στις σουλφονουλορίες, ινσουλίνη ή θεραπεία συνδυασμού με θειαζολιδινεδιόνη και μετφορμίνη ενδέχεται να προκαλέσει πολύ χαμηλά επίπεδα σακχάρου αίματος (υπογλυκαιμία), που ενδεχομένως να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγήσετε και να χειριστείτε μηχανές.

### **3. Πώς να πάρετε το Vipidia**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει το Vipidia σε συνδυασμό με ένα ή περισσότερα άλλα φάρμακα για να ελέγξει τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα σας πει αν χρειάζεται να αλλάξετε την ποσότητα των άλλων φαρμάκων που λαμβάνετε.

Η συνιστώμενη δόση του Vipidia είναι 25 mg μία φορά την ημέρα.

#### Ασθενείς με νεφροπάθεια

Αν έχετε νεφροπάθεια, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μειωμένη δόση. Αυτή μπορεί να είναι 12,5 mg ή 6,25 mg μία φορά την ημέρα, ανάλογα με τη σοβαρότητα της νεφροπάθειας.

#### Ασθενείς με ηπατοπάθεια

Αν έχετε ήπια ή μέτρια μειωμένη ηπατική λειτουργία, η συνιστώμενη δόση του Vipidia είναι 25 mg μία φορά την ημέρα. Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία λόγω έλλειψης στοιχείων σε αυτούς τους ασθενείς.

Καταπίνετε το(τα) δισκίο(α) σας ολόκληρο(α) με νερό. Μπορείτε να πάρετε αυτό το φάρμακο με ή χωρίς τροφή.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Vipidia από την κανονική**

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία απ' ό,τι πρέπει ή εάν κάποιος άλλος ή κάποιο παιδί πάρει το φάρμακό σας, επικοινωνήστε με το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών ή πηγαίστε απευθείας εκεί. Πάρτε μαζί σας αυτό το φυλλάδιο ή μερικά δισκία ώστε ο γιατρός σας να γνωρίζει ακριβώς τι έχετε πάρει.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Vipidia**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Vipidia**

Μη διακόψετε τη λήψη του Vipidia χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας. Τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας μπορεί να αυξηθούν εάν διακόψετε τη λήψη του Vipidia.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.



**ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ να παίρνετε το Vipidia και επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- **Αλλεργική αντίδραση.** Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: εξάνθημα, κνίδωση, προβλήματα στην κατάποση ή την αναπνοή, πρήξιμο των χειλιών, του προσώπου, του λαιμού ή της γλώσσας και αίσθημα λιποθυμίας.
- **Σοβαρή αλλεργική αντίδραση:** δερματικές βλάβες ή κηλίδες στο δέρμα σας που μπορεί να εξελιχθούν σε πληγή περιβαλλόμενη από ωχρούς ή κόκκινους δακτυλίους, φουσκάλες και/ή ξεφλούδισμα του δέρματος, πιθανώς με συμπτώματα όπως φαγούρα, πυρετό, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας, αρθρώσεις που πονάνε, προβλήματα όρασης, κάψιμο, πόνο ή φαγούρα στα μάτια και πληγές στο στόμα (σύνδρομο Stevens-Johnson και πολύμορφο ερύθημα).
- **Σοβαρός και επίμονος πόνος** στην κοιλιά (στην περιοχή του στομάχου), ο οποίος μπορεί να φτάνει μέχρι πίσω στην πλάτη σας, όπως επίσης ναυτία και έμετος, που θα μπορούσε να αποτελεί σημείο φλεγμονής στο πάγκρεας (παγκρεατίτιδα).

Πρέπει επίσης να **συζητήσετε με τον γιατρό σας** εάν εμφανίσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- **Συμπτώματα χαμηλού σακχάρου στο αίμα** (υπογλυκαιμία) μπορεί να εμφανιστούν όταν το Vipidia λαμβάνεται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σουλφονουλιδίες (π.χ. γλιπιζίδη, τολβουταμίδη, γλιβενκλαμίδη). **Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:** τρόμο, εφίδρωση, άγχος, θολή όραση, μούδιασμα των χειλιών, ωχρότητα του δέρματος, μεταβολές της διάθεσης ή αίσθημα σύγχυσης. Το σάκχαρο στο αίμα σας μπορεί να πέσει κάτω από το κανονικό επίπεδο, αλλά μπορεί να αυξηθεί ξανά με τη λήψη ζάχαρης. Συνιστάται να έχετε μαζί σας μικρή ποσότητα ζάχαρης, γλυκά, μπισκότα ή φρουτοχυμό με ζάχαρη.
- Συμπτώματα τύπου κρυολογήματος, όπως πονόλαιμος, ρινική συμφόρηση
- Εξάνθημα
- Φαγούρα στο δέρμα
- Πονοκέφαλος
- Στομαχόπονος
- Διάρροια
- Δυσπεία, καούρα

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Ηπατικά προβλήματα, όπως ναυτία ή έμετος, στομαχόπονος, ασυνήθιστη ή ανεξήγητη κόπωση, απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα ή κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού τμήματος των οφθαλμών.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσεται το Vipidia**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη συσκευασία τύπου blister μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Vipidia

- Η **δραστική ουσία** είναι η αλογλιπτίνη.

Κάθε δισκίο των 25 mg περιέχει βενζοϊκή αλογλιπτίνη που ισοδυναμεί με 25 mg αλογλιπτίνης.

- Τα **άλλα συστατικά** είναι: μαννιτόλη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, στεατικό μαγνήσιο, υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), πολυαιθυλενογλυκόλη 8000, κόμμεα λάκκας και μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172).

Κάθε δισκίο των 12,5 mg περιέχει βενζοϊκή αλογλιπτίνη που ισοδυναμεί με 12,5 mg αλογλιπτίνης.

- Τα **άλλα συστατικά** είναι: μαννιτόλη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, στεατικό μαγνήσιο, υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), πολυαιθυλενογλυκόλη 8000, κόμμεα λάκκας και μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172).

Κάθε δισκίο των 6,25 mg περιέχει βενζοϊκή αλογλιπτίνη που ισοδυναμεί με 6,25 mg αλογλιπτίνης.

- Τα **άλλα συστατικά** είναι: μαννιτόλη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, στεατικό μαγνήσιο, υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), πολυαιθυλενογλυκόλη 8000, κόμμεα λάκκας και μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172).

### Εμφάνιση του Vipidia και περιεχόμενο της συσκευασίας

- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Vipidia 25 mg (δισκία) είναι ελαφρώς κόκκινου χρώματος, ωοειδή (με μήκος 9,1 mm και πλάτος 5,1 mm περίπου), αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με τις ενδείξεις «TAK» και «ALG-25» τυπωμένες με γκρίζα μελάνη στη μία πλευρά.
- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Vipidia 12,5 mg (δισκία) είναι κίτρινα, ωοειδή (με μήκος 9,1 mm και πλάτος 5,1 mm περίπου), αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με τις ενδείξεις «TAK» και «ALG-12.5» τυπωμένες με γκρίζα μελάνη στη μία πλευρά.
- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Vipidia 6,25 mg (δισκία) είναι ελαφρώς ροζ, ωοειδή (με μήκος 9,1 mm και πλάτος 5,1 mm περίπου), αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με τις ενδείξεις «TAK» και «ALG-6.25» τυπωμένες με γκρίζα μελάνη στη μία πλευρά.

Το Vipidia διατίθεται σε συσκευασίες κυψέλης (blister) που περιέχουν 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ή 100 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

#### Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Δανία

**Παραγωγός**  
Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co. Wicklow  
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien/  
Luxembourg/Luxemburg**  
Takeda Belgium  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
takeda-belgium@takeda.com

**Lietuva**  
Takeda UAB  
Tel: +370 521 09 070  
lt-info@takeda.com

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

**Magyarország**  
Takeda Pharma Kft.  
Tel: +361 2707030

**Česká republika**  
Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722

**Malta**  
Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601

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

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

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

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

**Eesti**  
Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669

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

**Ελλάδα**  
TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε  
Tel: +30 210 6729570  
gr.info@takeda.com

**Polska**  
Takeda Polska Sp. z o.o  
tel. +48 22 608 13 00

**España**  
Takeda Farmacéutica España S.A.  
Tel: +34 917 14 99 00  
spain@takeda.com

**Portugal**  
Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 120 1457

**France**  
Takeda France S.A.S  
Tél: +33 1 46 25 16 16

**România**  
Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

**Hrvatska**  
Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o  
Tel: +385 1 377 88 96

**Slovenija**  
Takeda GmbH, Podružnica Slovenija  
Tel: +386 (0) 59 082 480

**Ireland**

Takeda Products Ireland Limited  
Tel: +353 (0) 1 6420021

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
vistor@vistor.is

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Oy Leiras Takeda Pharmaceuticals Ab  
Tel. +358 20 746 5000

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: +46 8 731 28 00  
infosweden@takeda.com

**United Kingdom**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

#### **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV**

### **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την ΕΠΠΑ για το Viridia, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Ανάλυση 22 περιστατικών πολύμορφου ερυθήματος που αναφέρθηκαν ως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλογλιπτίνη έδειξε ότι η συσχέτιση μεταξύ της ανεπιθύμητης ενέργειας και της αλογλιπτίνης φαίνεται πιθανή επειδή υπήρξαν 7 σοβαρά περιστατικά χωρίς συνεπιδρώντες παράγοντες και 16 από τα 22 σοβαρά περιστατικά ανέφεραν εξάλειψη της ανεπιθύμητης ενέργειας με τη διακοπή του φαρμάκου. Επιπλέον, οι αποφολιδωτικές δερματικές αντιδράσεις είναι γνωστές για τους αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (DPP4).

Οι αποφολιδωτικές δερματικές διαταραχές γενικά, συμπεριλαμβανομένου του Συνδρόμου Stevens-Johnson (ΣSJ), αναφέρονται ήδη στην παράγραφο 4.8 των ΠΧΠ των Incresync, Viridomet και Viridia. Ωστόσο, επειδή το πολύμορφο ερύθημα διαφέρει σε κλινική εικόνα και αιτιολογία από το ΣSJ, ο ΚΑΚ παρακαλείται να προσθέσει το «πολύμορφο ερύθημα» στον πίνακα ΑΕ στην παράγραφο 4.8 των ΠΧΠ. Επιπλέον, το κείμενο για την υπερευαισθησία στην παράγραφο 4.4 πρέπει να προσαρμοσθεί.

Επομένως, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με το πολύμορφο ερύθημα, η PRAC θεώρησε ότι οι μεταβολές στις πληροφορίες του προϊόντος ήταν αναγκαίες. Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC και συνέστησε ανάλογες μεταβολές της ΠΧΠ και του φύλλου οδηγιών χρήσης.

### **Λόγοι για τους οποίους συνιστάται η τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το Viridia, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει τη δραστική ουσία αλογλιπτίνη παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας.