

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VİPİDİA 25 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir tablet 25 mg alogliptine eşdeğer alogliptin benzoat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Mannitol 79.7 mg  
Kroskarmelloz sodyum 7.5 mg (1.4 mg sodyuma tekabül eder)

Bu yardımcı maddelerle ilgili uyarılar Bölüm 4.4'ün sonunda yer almaktadır.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1.'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Açık kırmızı, oval (yaklaşık 9.1 mm uzunluğunda ve 5.1 mm genişliğinde), bir yüzünde gri "TAK" ve "ALG-25" baskılı, bikonveks film kaplı tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

VİPİDİA, tip II diabetes mellitus hastası olan 18 yaş ve üzeri yetişkinlerde, diyet ve egzersiz ile beraber uygulanan, insülin dahil olmak üzere diğer glukoz düşürücü ilaçlar ile yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı durumlarda, glisemik kontrolü iyileştirmek için bu ilaçlar ile kombine olarak kullanılır (farklı kombinasyonlara ilişkin mevcut veriler için bkz. bölüm 4.4., 4.5. ve 5.1.).

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Farklı doz rejimleri için, VİPİDİA'nın 25 mg, 12.5 mg ve 6.25 mg film kaplı tablet dozları mevcuttur.

##### Yetişkinler (≥ 18 yaş)

Tavsiye edilen alogliptin dozu; metformin, tiazolidindion, sülfonilüre veya insüline ek tedavi olarak veya metformin ve tiazolidindion veya insülin ile üçlü tedavi olarak günde bir defa uygulanan 25 mg'lık tablettir.

Alogliptin, metformin ve/veya tiazolidindion ile kombine olarak kullanıldığında, metformin ve/veya tiazolidindion dozu idame ettirilmelidir ve VİPİDİA eş zamanlı olarak uygulanmalıdır.

Alogliptin, sülfonilüre veya insülin ile kombine olarak kullanıldığında; hipoglisemi riskini azaltmak için sülfonilüre veya insülinin daha düşük dozları değerlendirilebilir (bkz. bölüm 4.4.).

Alogliptin, metformin ve tiazolidindion ile kombine olarak kullanıldığında; bu üçlü tedavi ile hipoglisemi riskinde artış gözleendiği için, dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4.). Hipoglisemi durumunda, tiazolidindion veya metforminin daha düşük dozları değerlendirilebilir.

Alogliptinin, metformin ve sülfonilüre ile üçlü tedavi ile kullanımında etkililiği ve güvenliliği tam olarak belirlenmemiştir.

**Uygulama şekli:**

Oral kullanım içindir.

VİPİDİA öğünlerle birlikte veya öğün aralarında günde bir defa alınmalıdır. Tabletler bütün olarak, yeterli miktarda su ile birlikte yutulmalıdır.

Eğer doz alımı unutulursa, hatırlar hatırlamaz alınmalıdır. Aynı gün içerisinde çift doz alınmamalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

Hafif derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için (kreatinin klerensi  $>50$  ila  $\leq 80$  mL/dk), alogliptin dozunun ayarlanması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2.).

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için (kreatinin klerensi  $\geq 30$  ila  $\leq 50$  mL/dk), tavsiye edilen alogliptin dozunun yarısı kullanılmalıdır (12.5 mg/gün; bkz. bölüm 5.2.).

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi  $<30$  mL/dk) veya böbrek hastalığının diyaliz gerektiren son evresinde olan hastalar için, tavsiye edilen alogliptin dozunun  $\frac{1}{4}$ 'ü kullanılmalıdır (6.25 mg/gün). Alogliptin, diyaliz zamanından bağımsız olarak uygulanabilir. Böbrek diyalizi gerektiren hastalardaki deneyim sınırlıdır. Alogliptin, peritonal diyaliz uygulanan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. bölüm 4.4. ve 5.2.).

Tedavi öncesinde ve sonrasında periyodik olarak böbrek fonksiyonlarının uygun bir şekilde değerlendirilmesi tavsiye edilir (bkz. bölüm 4.4.).

**Karaciğer yetmezliği:**

Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru 5 ila 9) olan hastalar için doz ayarlanması gerekli değildir. Alogliptin şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru  $>9$ ) olan hastalarda çalışılmamıştır ve bu nedenle bu hastalarda kullanımı tavsiye edilmemektedir (bkz. bölüm 4.4. ve 5.2.).

**Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adölesanlarda VİPİDİA'nın etkililiği ve güvenliliği tespit edilmemiştir. Veri mevcut değildir.

**Geriatrik popülasyon (≥ 65 yaş):**

Yaşa bağlı olarak doz ayarlaması gerekli değildir. Ancak, bu hasta popülasyonunda böbrek fonksiyonlarındaki potansiyel azalma nedeniyle, alogliptin dozu yaşı ilerlemiş hastalarda konservatif olmalıdır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

VİPİDİA aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddeye veya üründeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda
- Herhangi bir dipeptidil-peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörüne karşı anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok ve anjiyoödem gibi ciddi hipersensitivite reaksiyonu hikayesi olan hastalarda (bkz. bölüm 4.4 .ve 4.8.).

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Genel

VİPİDİA, tip I diabetes mellitus hastalarında veya diabetik ketoasidoz tedavisinde kullanılmamalıdır. VİPİDİA insülin ihtiyacı olan hastalarda insüline alternatif değildir.

Diğer antihiperglisemik tıbbi ürünler ile kullanımı ve hipoglisemi

Alogliptin sülfonilüre, insülin veya tiazolidindion + metformin ile kombine olarak kullanıldığında, hipoglisemi riskindeki artış nedeniyle, hipoglisemi riskini azaltmak için bu tıbbi ürünlerin daha düşük dozları değerlendirilebilir (bkz. bölüm 4.2.).

Çalışılmamış kombinasyonlar

Alogliptin; ne sodyum glukoz kotransporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri veya glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) analogları ile kombinasyon olarak ne de metformin ve sülfonilüre ile üçlü tedavi olarak çalışılmamıştır.

Böbrek yetmezliği

Orta derecede veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda veya böbrek yetmezliğinin diyaliz gerektiren son evresinde olan hastalarda doz ayarlaması gerekli olduğu için; alogliptin tedavisi öncesinde ve sonrasında periyodik olarak böbrek fonksiyonlarının uygun bir şekilde değerlendirilmesi tavsiye edilir (bkz. bölüm 4.2.).

Böbrek diyalizine ihtiyaç duyan hastalardaki deneyim sınırlıdır. Alogliptin peritoneal diyaliz uygulanan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. bölüm 4.2. ve 5.2.).

Karaciğer yetmezliği

Alogliptin şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru >9) olan hastalarda çalışılmamıştır ve bu nedenle bu hastalarda kullanımı tavsiye edilmemektedir (bkz. bölüm 4.2. ve 5.2.).

### Kalp yetmezliği

New York Kalp Birliği (NYHA) fonksiyonel sınıf III ve IV konjestif kalp yetmezliği olan hastaların yer aldığı klinik çalışmalarda alogliptin kullanım deneyimi sınırlı olduğu için, bu hastalarda dikkatli olunması gerekir.

### Hipersensitivite reaksiyonları

DPP-4 inhibitörleri için anafilaktik reaksiyonlar, anjiyoödem ve Stenvens-Johnson sendromu ve eritema multiforme gibi ekzfoliyatif deri reaksiyonları dahil hipersensitivite reaksiyonları gözlenmiştir ve pazarlama sonrası deneyimlerde alogliptin için de spontan olarak raporlanmıştır. Alogliptin ile yapılan klinik çalışmalarda, anafilaktik reaksiyonlar düşük insidanda rapor edilmiştir.

### Akut pankreatit

DPP-4 inhibitörlerinin kullanımı, akut pankreatit gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. 13 çalışmadan elde edilen havuzlanmış veri analizinde, 25 mg alogliptin, 12.5 mg alogliptin, aktif kontrol veya plasebo ile tedavi edilen hastalardaki pankreatit raporlarının genel oranı sırasıyla 1000 hasta yılı başına 2, 1, 1 veya 0 olaydır. Kardiyovasküler sonuç çalışmasında, alogliptin veya plasebo ile tedavi edilen hastalardaki pankreatit raporlarının oranı sırasıyla 1000 hasta yılı başına 3 veya 2 olaydır. Pazarlama sonrası deneyimlerde spontan olarak rapor edilen pankreatit advers reaksiyonları mevcuttur. Hastalar akut pankreatitin karakteristik semptomları (kalıcı, sırta doğru yayılan şiddetli karın ağrısı) bakımından bilgilendirilmelidir. Eğer pankreatitten şüphelenilirse, VİPİDİA tedavisi durdurulmalıdır; akut pankreatit olduğu doğrulanırsa, VİPİDİA tedavisine yeniden başlanmamalıdır. Pankreatit hikayesi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

### Karaciğer etkileri

Karaciğer yetmezliği dahil karaciğer fonksiyon bozukluğuna ilişkin pazarlama sonrası raporlar alınmıştır. Nedensellik ilişkisi kurulamamıştır. Olası karaciğer anormallikleri için hastalar yakından takip edilmelidir. Hastaların alkolizm öyküsü ve safra taşı olup olmadığı araştırılmalıdır. Karaciğer hasarını düşündüren semptomları olan hastalarda derhal karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Anormallik tespit edilirse ve alternatif bir etiyoloji belirlenmemişse, alogliptin tedavisinin durdurulması düşünülür.

### Artralji

DPP-4 inhibitörleri alan hastalarda, şiddetli ve sakatlığa yol açabilen artraljiye dair pazarlama sonrası vakalar raporlanmıştır. Tedavi başlangıcından itibaren, semptomların başlama zamanı bir gün ile yıllar arasında değişmiştir. İlaç bırakıldığında semptomların da ortadan kalktığı ve hastalara aynı ilaç veya farklı bir DPP-4 inhibitörü yeniden verildiğinde semptomların tekrar meydana geldiği görülmüştür. DPP-4 inhibitörleri, şiddetli eklem ağrısının olası nedeni olarak düşünölmeli ve uygunsuz ilaç bırakılmalıdır.

### Büllöz Pemfigoid

DPP-4 inhibitörleri alan hastalarda, hastaneye başvuru gerektiren büllöz pemfigoid vakaları pazarlama sonrasında raporlanmıştır. Birçok vakada, ilaç bırakıldığında ve sistemik/topikal immünosupresif tedavi uygulandığında hastaların düzeldiği görülmüştür. VİPİDİA kullanırken ciltte oluşabilecek kabarcık ve erozyonların bildirilmesi hastalara anlatılmalıdır. Eğer büllöz pemfigoid riskinden şüphe edilirse VİPİDİA derhal bırakılmalı ve uygun tanı ve tedavi için hasta bir dermatoloğa yönlendirilmelidir.

#### Mannitol:

Her tablet 79.7 mg mannitol içerir. Laksatif etki göstermesi beklenmez.

#### Sodyum:

Bu tıbbi ürün her bir tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

#### Diğer tıbbi ürünlerin alogliptin üzerindeki etkileri

Alogliptin primer olarak idrarla değişmeden atılır ve sitokrom (CYP) P450 enzimi ile metabolize edilmesi göz ardı edilebilir (bkz. bölüm 5.2.). Bu nedenle, CYP inhibitörleri ile etkileşim gösterilmemiştir ve beklenmemektedir.

Klinik etkileşim çalışmalarından elde edilen sonuçlar ayrıca; gemfibrozil (CYP2C8/9 inhibitörü), flukonazol (CYP2C9 inhibitörü), ketakonazol (CYP3A4 inhibitörü), siklosporin (p-glikoprotein inhibitörü), vogliboz (alfa-glukozidaz inhibitörü), digoksin, metformin, simetidin, pioglitazon veya atorvastatinin alogliptinin farmakokinetikleri üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir.

#### Alogliptinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

*In vitro* çalışmalar; tavsiye edilen 25 mg alogliptin ile elde edilen konsantrasyonlarda alogliptinin CYP 450 izoformlarını inhibe etmediğini veya indüklediğini öne sürmektedir (bkz. bölüm 5.2.). Bu nedenle, CYP 450 izoformlarının substratları ile etkileşim gösterilmemiştir ve beklenmemektedir. *In vitro* çalışmalarda, alogliptinin, böbrekteki ilaç dağılımı ile ilişkili anahtar taşıyıcıların (organik anyon taşıyıcı-1, organik anyon taşıyıcı-3 veya organik katyonik taşıyıcı-2 (OCT2)) substratı veya inhibitörü olmadığı bulunmuştur. Ayrıca, klinik veriler p-glikoprotein inhibitörleri veya substratları ile etkileşim olduğunu öne sürmemektedir.

Klinik çalışmalarda alogliptin; kafein, (R)-varfarin, pioglitazon, gliburid, tolbutamid, (S)-varfarin, dekstrometorfan, atorvastatin, midazolam, oral kontraseptif noretindron ve etinil östradiol, digoksin, feksofenadin, metformin veya simetidin'in farmakokinetikleri üzerinde klinik olarak anlamlı etkilere sahip değildir; bu durum CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glikoprotein ve OCT2'nin substratları ile etkileşime neden olabilecek eğilimin düşük olduğuna ilişkin *in vivo* bulgu sağlamaktadır.

Sağlıklı deneklerde, varfarin ile eşzamanlı olarak uygulandığında, alogliptinin protrombin zamanı veya Uluslararası Normal Oran (INR) üzerinde etkisi yoktur.

#### Diğer anti-diyabetik tıbbi ürünler ile kombinasyon

Metformin, pioglitazon (tiazolidindion), vogliboz (alfa-glukozidaz inhibitörü) ve gliburid (sülfonilüre) ile yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşimler olmadığını göstermiştir.

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyon için alogliptin ile herhangi bir etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir. Etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmadığı için, bu tıbbi ürün 18 yaşın altındaki adölesanlarda kullanılmamalıdır.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B'dir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

VİPİDİA etkili bir kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda kullanılmamalıdır.

### **Gebelik dönemi**

Alogliptinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri yoktur. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesine ilişkin doğrudan ya da dolaylı zararlı etkileri işaret etmez (bkz. bölüm 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Bir önlem olarak, alogliptinin gebelik dönemi boyunca kullanımından kaçınmak gerekir.

### **Laktasyon dönemi**

Alogliptinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları alogliptinin anne sütü ile atıldığını göstermiştir (bkz. bölüm 5.3.). Emzirilen çocuk üzerindeki risk göz ardı edilemez.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına veya alogliptin tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına karar verilirken, emzirmenin çocuk üzerindeki faydası ve alogliptin tedavisinin anne üzerindeki faydası hesaba katılmalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Alogliptinin insan fertilitesi üzerindeki etkisi çalışılmamıştır. Hayvan çalışmalarında fertilitte üzerinde hiçbir advers etki gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.3.).

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

VİPİDİA araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hiçbir etkiye sahip değildir veya ihmal edilebilir bir etkiye sahiptir. Ancak, hastalar özellikle sülfonilüre, insülin ile kombinasyon tedavisinde veya tiazolidindion + metformin ile kombinasyon tedavisinde hipoglisemi riski bakımından uyarılmalıdır.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

### **Güvenlilik profili özeti**

Bilgiler, bir faz 2 veya 12 faz 3 çift-kör, plasebo veya aktif kontrollü klinik çalışmalara katılan, 25 mg alogliptin ile tedavi edilen 3750 hastanın ve 12.5 mg alogliptin ile tedavi edilen 2476 hastanın dahil olduğu toplam 9405 tip II diabetes mellitus hastasından elde edilmiştir. İlave olarak, randomize olarak 2701 tanesi alogliptin grubuna ve 2679 tanesi plasebo grubuna dahil edilen tip II diabetes mellitusu ve akut koroner sendrom olayı olan 5380 hasta ile kardiyovasküler sonuç çalışması yürütülmüştür. Bu çalışmalar alogliptinin monoterapi olarak;

metformin veya tiazolidindion ile başlangıç kombinasyon tedavisi olarak ve metformin veya sülfonilüre veya tiazolidindion (metforminli veya sülfonilürelili veya metforminsiz veya sülfonilüresiz) veya insülin (metforminli veya metforminsiz) tedavisine ek tedavi olarak glisemik kontrol üzerindeki etkilerini ve güvenliliğini değerlendirmiştir.

13 çalışmadan elde edilen havuzlanmış veri analizinde, advers olayların, ciddi advers olayların ve tedavinin kesilmesi ile sonuçlanan advers olayların genel insidansı; 25 mg alogliptin, 12.5 mg alogliptin, aktif kontrol veya plasebo ile tedavi edilen hastalarda benzerdir. 25 mg alogliptin ile tedavi edilen hastalarda en yaygın görülen advers reaksiyon baş ağrısıdır.

Alogliptininin yaşlı hastalar ( $\geq 65$  yaş) ve yaşlı olmayan hastalar ( $< 65$  yaş) arasındaki güvenliliği benzerdir.

#### Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıflandırması ve sıklığa göre listelenmektedir. Sıklıklar çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmaktadır.

5659 hastanın katıldığı, alogliptinin monoterapi ve ek kombinasyon tedavisi olarak uygulandığı havuzlanmış pivotal faz 3 kontrollü klinik çalışmalarda gözlemlenen advers reaksiyonlar aşağıda liste halinde verilmektedir (Tablo 1).

#### *Pazarlama sonrası deneyim*

Tablo 2, pazarlama sonrası spontan olarak rapor edilen ilave advers reaksiyonları göstermektedir.

<b>Tablo 1: Havuzlanmış pivotal faz 3 kontrollü klinik çalışmasında gözlenen advers reaksiyonlar</b>	
<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Advers reaksiyonların sıklığı</b>
Advers reaksiyon	
<i>Enfeksiyon ve enfestasyonlar</i>	
Üst solunum yolu enfeksiyonları	Yaygın
Nazofarenjit	Yaygın
<i>Sinir sistemi hastalıkları</i>	
Baş ağrısı	Yaygın
<i>Gastrointestinal hastalıklar</i>	
Karın ağrısı	Yaygın
Gastroözofageal reflü hastalığı	Yaygın
<i>Deri ve derialtı doku hastalıkları</i>	
Kaşınıtı	Yaygın
Döküntü	Yaygın
Büllöz pemfigoid (Bkz. Bölüm 4.4.)	Bilinmiyor

<b>Tablo 2: Pazarlama sonrası spontan raporlanan alogliptin advers reaksiyonları</b>	
<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Advers reaksiyonların sıklığı</b>
Advers reaksiyon	
<i>Bağışıklık sistemi hastalıkları</i>	
Hipersensitivite	Bilinmiyor

<i>Gastrointestinal hastalıklar</i> Akut pankreatit	Bilinmiyor
<i>Hepato-biliyer hastalıklar</i> Karaciğer yetmezliği dahil karaciğer fonksiyon bozukluğu	Bilinmiyor
<i>Deri ve derialtı doku hastalıkları</i> Stevens-Johnson sendromu dahil eksfoliyatif deri hastalıkları Anjiyoödem Ürtiker Eritema multiform	Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Klinik çalışmalarda uygulanan en yüksek alogliptin dozları sağlıklı deneklere günde bir defa verilen 800 mg'lık tekli dozlar ve tip II diabetes mellitus hastalarına 14 gün boyunca günde bir defa verilen 400 mg'lık tekli dozlardır (tavsiye edilen günlük 25 mg alogliptin dozunun sırasıyla 32 kat ve 16 katına eşdeğerdir).

#### Semptomlar

Alogliptin ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir doz aşımı semptomu tespit edilmemiştir.

#### Tedavi

Herhangi bir doz aşımı durumunda, hastanın klinik durumuna göre belirlenen uygun destekleyici önlemler uygulanmalıdır.

Alogliptin hemodiyaliz ile minimal miktarlarda uzaklaştırılır (3-saatlik hemodiyaliz seansı boyunca maddenin yaklaşık % 7'si uzaklaştırılmıştır). Bu nedenle, hemodiyaliz doz aşımında küçük bir yarar sağlar. Alogliptinin peritoneal diyaliz ile uzaklaştırılıp uzaklaştırılmadığı bilinmemektedir.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar, dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri

ATC Kodu: A10BH04

#### Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler

Alogliptin kuvvetli ve oldukça seçici bir DPP-4 inhibitörüdür, DPP-4'e, DPP-8 ve DPP-9 dahil ilgili diğer enzimlerden >10.000 kat daha seçicidir. DPP-4, ince bağırsaktan salınan ve seviyeleri öğüne verilen cevaba bağlı olarak artan inkretin hormonlarının, glukagon-benzeri peptid-1'in (GLP-1) ve GIP'ın (glukoza-bağımlı insülinotropik polipeptid) hızlı



degradasyonunda rol oynayan başlıca enzimdir. GLP-1 ve GIP pankreatik beta hücrelerinden insülin biyosentezini ve salınımını artırırken; GLP-1 ayrıca glukagon salınımını ve hepatik glukoz üretimini inhibe eder. Bu nedenle alogliptin glukoz-bağımlı mekanizma aracılığı ile glisemik kontrolü iyileştirir, bu sayede glukoz seviyesi yükseldiğinde insülin salınımı artar ve glukagon seviyeleri baskılanır.

#### Klinik etkililik

Alogliptin; monoterapi olarak, metformin veya tiazolidindion ile başlangıç kombinasyon tedavisi olarak ve metformin veya sülfonilüre veya tiazolidindion (metforminli veya sülfonilürelili veya metforminsiz veya sülfonilüresiz) veya insüline (metforminli veya metforminsiz) ek tedavi olarak çalışılmıştır.

25 mg alogliptinin tip II diabetes mellitus hastalarına uygulanması 1-2 saat içerisinde DPP-4'te pik inhibisyon sağlamıştır ve 25 mg'lık tekli doz sonrasında ve 14 gün boyunca günde bir defa uygulanan doz sonrasında % 93'ü geçmiştir. DPP-4 inhibisyonu 14 günlük dozlama sonrasında 24 saatte % 81'in üzerinde seyretmiştir. 4-saatlik tokluk glukoz konsantrasyonunun kahvaltı, öğle ve akşam yemekleri boyunca ortalaması alındığında, 25 mg alogliptin ile 14 günlük tedaviyle başlangıca göre plasebo-düzeltilmiş ortalama -35.2 mg/dL'lik azalma ile sonuçlanmıştır.

25 mg alogliptin tek başına ve 30 mg pioglitazon ile kombinasyonda plasebo ile karşılaştırıldığında tokluk glukozunda ve tokluk glukagonunda anlamlı azalmalar gösterirken; 16. haftada tokluk aktif GLP-1 seviyelerinde anlamlı artışlar göstermiştir (p <0.05). İlave olarak, 25 mg alogliptin tek başına ve 30 mg pioglitazon ile kombinasyonda, plasebo ile karşılaştırıldığında, 16. haftada artan tokluk EAA<sub>(0-8)</sub> değişikliği ile ölçülen toplam trigliserid değerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı (p <0.001) azalmalar sağlamıştır.

25 mg alogliptin ile tedavi edilen 6448 hasta ve 12.5 mg alogliptin ile tedavi edilen 2476 hastanın dahil olduğu toplam 14779 tip II diabetes mellitus hastası, alogliptinin glisemik kontrol üzerindeki etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek için yürütülen bir adet faz 2 veya 13 adet faz 3 (kardiyovasküler sonuç çalışması dahil) çift-kör, plasebo veya aktif-kontrollü klinik çalışmaya katılmıştır. Bu çalışmalarda, alogliptin tedavisi uygulanan 2257 hasta 65 yaş ve üzerindedir ve 386 hasta ise 75 yaş ve üzerindedir. Bu çalışmalarda alogliptin ile tedavi edilen hafif derecede böbrek yetmezliği olan 5744 hasta, orta derecede böbrek yetmezliği olan 1290 hasta ve şiddetli böbrek yetmezliği/son dönem böbrek hastalığı olan 82 hasta yer almıştır.

Genel olarak, tavsiye edilen günlük 25 mg'lık alogliptin dozu ile tedavi, monoterapi olarak ve başlangıç kombinasyon tedavisi veya ek kombinasyon tedavisi olarak verildiğinde, glisemik kontrolü iyileştirmiştir. Bu durum, başlangıçtan çalışma noktasına kadar kontrol kıyaslandığında açlık plazma glukozundaki ve glikozillenmiş hemoglobindeki (HbA1c) klinik olarak ilişkili ve istatistiksel olarak anlamlı azalmalar ile belirlenmiştir. HbA1c'deki azalmalar; böbrek yetmezliği, yaş, cinsiyet ve vücut kütle indeksi dahil farklı alt gruplar arasında benzerken; ırklar arasında (beyaz ve beyaz olmayan ırk) küçük farklılık göstermektedir. Kontrol ile karşılaştırıldığında HbA1c'deki klinik olarak anlamlı azalmalar, başlangıç tedavisine bakılmaksızın, 25 mg alogliptin ile de gözlenmiştir. Daha yüksek başlangıç HbA1c, HbA1c'de daha fazla bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Genellikle, alogliptinin vücut ağırlığı ve lipidler üzerindeki etkileri nötrdür.

#### *Monoterapi olarak alogliptin*

Günde bir defa uygulanan 25 mg alogliptin tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında, 26. haftada açlık plazma glukoz ve HbA1c seviyesinde başlangıçtan istatistiksel olarak anlamlı iyileşmelerle sonuçlanmıştır (Tablo 3).

#### *Metformine ek tedavi olarak alogliptin*

Metformin hidroklorür tedavisine (ortalama doz= 1.847 mg) günde bir defa 25 mg alogliptin eklenmesi, plasebonun eklenmesi ile karşılaştırıldığında, 26. haftada açlık plazma glukoz ve HbA1c seviyesinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşmelerle sonuçlanmıştır (Tablo 3). 25 mg alogliptin alan önemli derecede daha fazla hasta (% 44.4) 26. haftada plasebo alan hastalar ile karşılaştırıldığında (% 18.3)  $\leq$  % 7.0'lık hedef HbA1c seviyelerine ulaşmıştır (p <0.001).

Günde bir defa 25 mg alogliptinin metformin hidroklorür tedavisine (ortalama doz= 1.835 mg) eklenmesi, 52. ve 104. haftada HbA1c'de başlangıca göre iyileşmelerle sonuçlanmıştır. 52. haftada, HbA1c'de 25 mg alogliptin + metformin ile elde edilen azalma (- % 0.76, Tablo 4), glipizid (ortalama doz= 5.2 mg) + metformin hidroklorür tedavisi (ortalama doz= 1.824 mg) ile elde edilene (- % 0.73) benzerdir. 104. haftada, HbA1c'de 25 mg alogliptin + metformin ile elde edilen azalma (- % 0.72, Tablo 4), glipizid + metformin tedavisi ile elde edilenden (-% 0.59) daha fazladır. 25 mg alogliptin ve metformin için 52. haftada açlık plazma glukozunda başlangıca göre gözlenen ortalama değişiklik, glipizid + metformin için elde edilenden anlamlı derecede daha yüksektir (p < 0.001). 104. haftada, 25 mg alogliptin ve metformin için açlık plazma glukozunda başlangıca göre gözlenen ortalama değişiklik; glipizid ve metformin için 5.4 mg/dL ile karşılaştırıldığında -3.2 mg/dL'dir. Glipizid ve metformin alan hastalarla karşılaştırıldığında (% 42.8), 25 mg alogliptin ve metformin alan daha fazla sayıda hasta (% 48.5)  $\leq$  % 7.0'lık hedef HbA1c seviyelerine ulaşmıştır (p= 0.004).

#### *Sülfonilüre tedavisine ek tedavi olarak alogliptin*

Günde bir defa 25 mg alogliptinin gliburid tedavisine (ortalama doz= 12.2 mg) eklenmesi; plasebonun eklenmesi ile karşılaştırıldığında, 26. haftada HbA1c'de başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler ile sonuçlanmıştır (Tablo 3). 25 mg alogliptin için 26. haftada açlık plazma glukozunda başlangıca göre ortalama değişiklik, plasebo ile elde edilen 2.2 mg/dL'lik bir artış ile karşılaştırıldığında, 8.4 mg/dL'lik bir azalma göstermiştir. 25 mg alogliptin alan önemli derecede daha fazla hasta (% 34.8) 26. haftada plasebo alan hastalar ile karşılaştırıldığında (% 18.2)  $\leq$  % 7.0'lık hedef HbA1c seviyelerine ulaşmıştır (p= 0.002).

#### *Tiazolidindion tedavisine ek tedavi olarak alogliptin*

Günde bir defa 25 mg alogliptinin pioglitazon tedavisine (ortalama doz= 35.0 mg, metforminli veya sülfonilürel veya metforminsiz veya sülfonilüresiz) eklenmesi; plasebonun eklenmesi ile karşılaştırıldığında, 26. haftada HbA1c'de ve açlık plazma glukozunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler ile sonuçlanmıştır (Tablo 3). Ayrıca, hastaların eş zamanlı metformin veya sülfonilüre tedavisi alıp almamalarına bakılmaksızın; plasebo ile karşılaştırıldığında 25 mg alogliptin ile HbA1c'de klinik olarak anlamlı azalmalar gözlemlenmiştir. 25 mg alogliptin alan önemli derecede daha fazla hasta (% 49.2) 26. haftada plasebo alan hastalar ile karşılaştırıldığında (% 34.0)  $\leq$  % 7.0'lık hedef HbA1c seviyelerine ulaşmıştır (p= 0.004).

#### *Tiazolidindion ve metformin tedavisine ek tedavi olarak alogliptin*

30 mg pioglitazon ve metformin hidroklorür tedavisine (ortalama doz= 1,867.9 mg) günde bir defa 25 mg alogliptin eklenmesi; 52. haftada HbA1c'de başlangıca göre, 45 mg pioglitazon ve metformin hidroklorür tedavisi (ortalama doz= 1,847.6 mg, Tablo 4) ile elde edilenin daha

altında olmayan ve istatistiksel olarak daha üstün iyileşmeler ile sonuçlanmıştır. 25 mg alogliptin + 30 mg pioglitazon ve metformin ile HbA1c’de gözlemlenen anlamlı düşüşler; 45 mg pioglitazon ve metformin ile karşılaştırıldığında 52-haftalık tedavi periyodunun tamamında tutarlılık göstermektedir (tüm zaman noktalarında p <0.001). İlave olarak, 25 mg alogliptin + 30 mg pioglitazon ve metformin için 52. haftada açlık plazma glukozunda başlangıca göre sağlanan ortalama değişiklik, 45 mg pioglitazon ve metformin ile elde edilenden anlamlı derecede daha yüksektir (p <0.001). 25 mg alogliptin + 30 mg pioglitazon ve metformin alan önemli derecede daha fazla hasta (% 33.2) 52. haftada 45 mg pioglitazon ve metformin alan hastalar (% 21.3) ile karşılaştırıldığında ≤ % 7.0’lık hedef HbA1c seviyelerine ulaşmıştır (p< 0.001).

*İnsülin tedavisine (metforminli veya metforminsiz) ek tedavi olarak alogliptin*

İnsülin tedavisine (ortalama doz= 56.5 IU, metforminli veya metforminsiz) günde bir defa 25 mg alogliptin eklenmesi; plasebo eklenmesi ile karşılaştırıldığında, 26. haftada HbA1c ve açlık plazma glukoz seviyelerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler ile sonuçlanmıştır (Tablo 3). Ayrıca, hastalara eş zamanlı olarak metformin tedavisi uygulanıp uygulanmadığına bakılmaksızın, plasebo ile karşılaştırıldığında, 25 mg alogliptin ile HbA1c’de klinik olarak anlamlı azalmalar gözlemlenmiştir. 25 mg alogliptin alan önemli derecede daha fazla hasta (% 7.8), plasebo (% 0.8) ile karşılaştırıldığında, 26. haftada ≤ % 7.0’lık hedef HbA1c seviyelerine ulaşmıştır.

**Tablo 3: Plasebo-kontrollü çalışma ile (FAS, LOCF) 26. haftada 25 mg alogliptin ile HbA1c’de başlangıca göre tespit edilen değişiklikler (%)**

Çalışma	Ortalama başlangıç HbA1c (SD) (%)	HbA1c’de başlangıca göre ortalama değişiklik (SE) (%) <sup>†</sup>	HbA1c’de başlangıca göre düzeltilmiş değişiklik (%) <sup>†</sup> (2-yönlü % 95 CI)
<i>Monoterapi plasebo-kontrollü çalışma</i>			
Günde 1 defa 25 mg alogliptin (n= 128)	7.91 (0.788)	-0.59 (0.066)	-0.57* (-0.80, -0.35)
<i>Ek kombinasyon tedavisi plasebo-kontrollü çalışma</i>			
Metformin ile günde bir defa 25 mg alogliptin (n= 203)	7.93 (0.799)	-0.59 (0.054)	-0.48* (-0.067, -0.30)
Sülfonilüre ile günde bir defa 25 mg alogliptin (n= 197)	8.09 (0.898)	-0.52 (0.058)	-0.53* (-0.73, -0.33)
Tiazolidindion + metformin veya sülfonilüre ile günde bir defa 25 mg alogliptin (n= 195)	8.01 (0.837)	-0.80 (0.056)	-0.61* (-0.80, -0.41)
İnsülin ± metformin ile günde bir defa 25 mg alogliptin (n= 126)	9.27 (1.127)	-0.71 (0.078)	-0.59* (-0.80, -0.37)

FAS= Tam analiz seti

LOCF= Yapılan son gözlem

<sup>†</sup>= Antihiperglisemik tedavi durumuna ve başlangıç değerlerine göre ayarlanmış en küçük

karelerin ortalaması

\*plasebo veya plasebo + kombinasyon tedavisi ile kıyaslandığında  $p < 0.001$

**Tablo 4: Aktif-kontrollü çalışma ile (PPS, LOCF) 25 mg alogliptin ile HbA1c'de başlangıca göre tespit edilen değişiklikler (%)**

Çalışma	Ortalama başlangıç HbA1c (SD) (%)	HbA1c'de başlangıca göre ortalama değişiklik (SE) (%) <sup>†</sup>	HbA1c'de başlangıca göre düzeltilmiş değişiklik (%) <sup>†</sup> (1-yönlü CI)
<i>Ek kombinasyon tedavi çalışmaları</i>			
Sülfonilüre + metformine kıyasla metformin ile günde bir defa 25 mg alogliptin			
52. haftadaki değişiklik (n=382)	7.61 (0.526)	-0.76 (0.027)	-0.03 (-sonsuz, 0.059)
104. haftadaki değişiklik (n=382)	7.61 (0.526)	-0.72 (0.037)	-0.13* (-sonsuz, -0.006)
Titre edilen tiazolidindion + metformine kıyasla tiazolidindion + metformin ile günde bir defa 25 mg alogliptin			
26. haftadaki değişiklik (n=303)	8.25 (0.820)	-0.89 (0.042)	-0.47* (-sonsuz, -0.35)
52. haftadaki değişiklik (n=303)	8.25 (0.820)	-0.70 (0.048)	-0.42* (-sonsuz, -0.28)
PPS= Protokol testine göre		LOCF= Yapılan son gözlem	
*İstatistiksel olarak kanıtlanmış eşdeğerlik ve üstünlük			
<sup>†</sup> = Antihiperglisemik tedavi durumunun ve başlangıç değerlerine göre ayarlanmış en küçük karelerin ortalaması			

#### *Böbrek yetmezliği olan hastalar*

Tavsiye edilen alogliptin dozunun etkililiği ve güvenliliği, plasebo-kontrollü bir çalışmada (6 ay süreyle alogliptin tedavisi uygulanan 59 hasta ve plasebo uygulanan 56 hasta) tip II diabetes mellitus hastalarında ve şiddetli böbrek yetmezliği/son dönem böbrek hastalığı olan hastaların alt gruplarında ayrı ayrı araştırılmıştır ve normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda elde edilen profil ile tutarlılık gösterdiği tespit edilmiştir.

#### *Yaşlı hastalar (≥ 65 yaş)*

26-haftalık plasebo-kontrollü beş çalışmanın havuzlanmış analizi genelinde, tip II diabetes mellitusu olan ve 65 yaş veya üzerindeki hastalarda alogliptinin etkililiği ve güvenliliği, 65 yaşın altındaki hastalarda elde edilen ile tutarlılık göstermektedir.

İlave olarak, günde bir defa 25 mg alogliptin tedavisi; 52. haftada HbA1c'de başlangıca göre glipizid tedavisi (ortalama doz= 5.4 mg) ile elde edilene benzer iyileşmeler ile sonuçlanmıştır.

Önemli olarak; alogliptin ve glipizid başlangıca göre benzer HbA1c ve açlık plazma glukoz değişikliklerine sahip olmasına rağmen; hipoglisemi epizodları glipizid alan hastalar ile karşılaştırıldığında (% 26.0) 25 mg alogliptin alan hastalarda (% 5.4) oldukça az sıklıkta meydana gelmiştir.

### Klinik güvenlilik

#### *Kardiyovasküler güvenlilik*

13 çalışmadan elde edilen havuzlanmış veri analizinde; kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve ölümcül olmayan inme insidansı 25 mg alogliptin, aktif kontrol ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda karşılaştırılabilir.

İlave olarak; yakın zamanda akut koroner olay (15 – 90 gün) yaşayan hastalarda kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve ölümcül olmayan inme kompozitinde herhangi bir olayın ilk meydana geldiği zaman dahil, majör kardiyovasküler olaylar (MACE) üzerinde plasebo etkisi (standard tedaviye ilave edildiğinde) ile kıyaslandığında alogliptinin etkisini incelemek için; alta yatan kardiyovasküler riski yüksek olan 5380 hasta ile prospektif, randomize, kardiyovasküler sonuç güvenlilik çalışması yürütülmüştür. Başlangıçta, hastaların yaş ortalaması 61, ortalama diyabet süresi 9.2 yıl ve ortalama HbA1c % 8.0'dır.

Çalışma; plasebo ile kıyaslandığında alogliptinin MACE riskini artırmadığını göstermiştir [Risk oranı: 0.96; 1-yönlü % 99 Güven Aralığı: 0-1.16]. Plasebo grubundaki hastaların % 11.8'i ile kıyaslandığında, alogliptin grubundaki hastaların % 11.3'ünde MACE görülmüştür.

	Hasta sayısı (%)	
	25 mg Alogliptin	Plasebo
	N= 2.701	N= 2.679
<b>Primer Kompozit Sonlanma Noktası</b> <b>[İlk Kardiyovasküler Ölüm, Ölümcül Olmayan Miyokard İnfarktüsü ve Ölümcül Olmayan İnme Olayı]</b>	<b>305 (11.3)</b>	<b>316 (11.8)</b>
Kardiyovasküler ölüm*	89 (3.3)	111 (4.1)
Ölümcül olmayan miyokard infarktüsü	187 (6.9)	173 (6.5)
Ölümcül olmayan inme	29 (1.1)	32 (1.2)
<b>*Toplamda plasebo grubunda ölümle sonuçlanan (tüm nedenlere bağlı mortalite) 173 denek (% 6.5) ve alogliptin grubunda 153 denek (% 5.7) vardır.</b>		

703 hasta sekonder MACE kompozit sonlanma noktasında yer alan bir olay (ilk kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve ölümcül olmayan inme olayı ve stabil olmayan anjinalardan kaynaklanan acil revaskülerizasyon) tecrübe etmiştir. Plasebo grubundaki hastaların % 13.4'ü (359 hasta) ile kıyaslandığında, alogliptin grubundaki hastaların % 12.7'si (344 hasta) sekonder MACE kompozit sonlanma noktasında yer alan bir olay geçirmiştir [Risk Oranı= 0.95; 1-yönlü % 99 Güven Aralığı: 0-1.14].

#### *Hipoglisemi*

12 çalışmadan elde edilen havuzlanmış veri analizinde; herhangi bir hipoglisemi epizodunun genel insidansı 25 mg alogliptin ile tedavi edilen hastalarda, 12.5 mg alogliptin, aktif kontrol veya plasebo ile tedavi edilen hastaların insidansından daha düşüktür (sırasıyla, % 3.6, % 4.6,

% 12.9 ve % 6.2). Bu epizodların çoğu hafif veya orta şiddettedir. Şiddetli hipoglisemi epizodlarının genel insidansı 25 mg alogliptin veya 12.5 mg alogliptin ile tedavi edilen hastalarda karşılaştırılabilir ve aktif kontrol veya plasebo ile tedavi edilen hastalardaki insidanstan daha düşüktür (sırasıyla % 0.1, % 0.1, % 0.4 ve % 0.4). Prospektif randomize kontrollü kardiyovasküler sonuç çalışmasında, araştırmacı, hipoglisemi olaylarının genel tedaviye ek tedavi olarak plasebo alan hastalarda (% 6.5) ve alogliptin alan hastalarda (% 6.7) benzer olduğunu rapor etmiştir.

Alogliptinin monoterapi olarak çalışıldığı bir klinik çalışmada, hipoglisemi insidansı plasebo ile elde edilen insidansa benzerdir ve sülfonilüreye ek tedavi olarak çalışıldığı bir başka çalışmada ise hipoglisemi insidansı plasebo ile elde edilen insidanstan daha düşüktür.

Tiazolidindion ve metformin ile üçlü tedavi ile ve insülin ile kombinasyon tedavisinde, diğer DPP-4 inhibitörlerinde gözlemlendiği gibi, daha yüksek oranlarda hipoglisemi gözlemlenmiştir.

Tip II diabetes mellitusu olan hastaların ( $\geq 65$  yaş) hipoglisemi epizodlarına 65 yaşın altındaki hastalardan daha fazla duyarlı oldukları düşünülmektedir. 12 çalışmadan elde edilen havuzlanmış veri analizinde; herhangi bir hipoglisemi epizodunun genel insidansı, 25 mg alogliptin ile tedavi edilen 65 yaşın üzerindeki hastalarda (% 3.8), 65 yaşın altındaki hastalarda görülen insidans ile benzerdir (% 3.6).

#### Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Dairesi, tip II diabetes mellitusun tedavisinde bir veya daha fazla pediyatrik popülasyon alt grubunda VİPİDİA ile yapılan çalışma sonuçlarını yayınlama yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgi için bkz. bölüm 4.2.).

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

Alogliptinin farmakokinetiklerinin sağlıklı deneklerde ve tip II diabetes mellitus hastalarında benzer olduğu gösterilmiştir.

### Emilim:

Alogliptinin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 100'dür.

Yüksek yağ içerikli öğün ile birlikte uygulama, alogliptine toplam maruziyette ve pik maruziyette değişiklik ile sonuçlanmamıştır. Bu nedenle, VİPİDİA öğünlerle birlikte veya öğün aralarında alınabilir.

Sağlıklı deneklerde 800 mg'a kadar tekli oral dozlarda uygulamadan sonra, alogliptin dozlama sonrası 1-2 saat içerisinde (ortalama  $T_{maks}$ ) pik plazma konsantrasyonlarına ulaşarak hızla emilir.

Çoklu doz sonrası sağlıklı deneklerde veya tip II diabetes mellitus hastalarında klinik olarak ilişkili herhangi bir birikim gözlenmemiştir.

Alogliptine total ve pik maruziyet, 6.25 mg'lık tekli dozlar boyunca 100 mg'a kadar (terapötik doz aralığını kapsayan) orantısal olarak artmıştır. Alogliptin EAA'sı için denekler arası değişkenlik katsayısı küçüktür (% 17).

#### Dağılım:

Sağlıklı deneklere 12.5 mg alogliptinin tekli intravenöz doz uygulamasını takiben, terminal faz boyunca dağılım hacmi 417 L'dir, bu durum ilacın dokulara iyi dağıldığını göstermektedir. Alogliptin % 20-30 oranında plazma proteinlerine bağlanmaktadır.

#### Biyotransformasyon:

Alogliptin geniş ölçüde metabolize olmaz, dozun % 60-70'i idrarla değişmemiş ilaç olarak atılır. [<sup>14</sup>C] alogliptinin oral doz uygulamasını takiben iki minör metabolit; N-demetillenmiş alogliptin, M-I (ana bileşiğin % 1'inden az), ve N-asetillenmiş alogliptin, M-II (ana bileşiğin % 6'sından az) tespit edilmiştir. M-I aktif metabolittir ve alogliptine benzer şekilde DPP-4'e oldukça seçici bir inhibitördür; M-II DPP-4 veya diğer DPP-ilişkili enzimlere karşı inhibe edici herhangi bir etki göstermez. *In vitro* veriler; CYP2D6 ve CYP3A4'ün alogliptinin sınırlı metabolizmasına katkı sağladığını işaret etmektedir.

*In vitro* çalışmalar; alogliptinin, tavsiye edilen 25 mg alogliptin ile elde edilen konsantrasyonlarda CYP1A2, CYP2B6 ve CYP2C9'u indüklediğini ve CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 veya CYP3A4'ü inhibe etmediğini işaret etmektedir. *In vitro* çalışmalar alogliptinin CYP3A'ü hafif derecede indüklediğini göstermiştir; fakat alogliptinin *in vivo* çalışmalarda CYP3A4'ü indüklediği gösterilmemiştir.

*In vitro* çalışmalarda, alogliptin OAT1, OAT3 ve OCT2 böbrek taşıyıcılarının inhibitörü değildir.

Alogliptin ağırlıklı olarak (R)-enantiyomer (> % 99) şeklinde bulunmaktadır ve *in vivo*da (S)-enantiyomere ya çok az kiral dönüşüm gösterir ya da hiç göstermez. (S)-enantiyomer terapötik dozlarda tespit edilmez.

#### Eliminasyon:

Alogliptin, yaklaşık 21 saatlik ortalama terminal yarı-ömür ( $T_{1/2}$ ) ile elimine edilir.

[<sup>14</sup>C] alogliptinin oral doz uygulamasını takiben, toplam radyoaktivitenin % 76'sı idrarla ve % 13'ü feçesle elimine edilmiştir.

Alogliptinin ortalama renal klerensi (170 mL/dk), ortalama tahmini glomerüler filtrasyon hızından (yaklaşık 120 mL/dk) daha fazladır; bu durum bir kısım etkin maddenin renal atılıma uğradığını öne sürmektedir.

#### Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Alogliptine toplam ve pik maruziyet, 25 mg – 400 mg doz aralığında tekli ve çoklu alogliptin dozları arasında orantısal olarak artmıştır.

#### Zamana bağlılık

Tekli doz uygulamasını takiben alogliptine toplam maruziyet ( $EAA_{(0-sonsuz)}$ ), günde bir defa 6 günlük dozlama sonrasında, bir doz aralığı ( $EAA_{(0-24)}$ ) boyunca elde edilen maruziyete benzerdir. Bu durum, çoklu dozlama sonrası alogliptin kinetiklerinin zamana bağlı olmadığını işaret etmektedir.

## Hastalardaki karakteristik özellikler

### *Böbrek yetmezliği*

Dört farklı seviyede böbrek yetmezliği (Cockroft-Gault formülü kullanılarak hesaplanan kreatinin klerensi (CrCl)) olan 4 grup hastaya 50 mg'lık tek doz alogliptin uygulanmıştır: hafif derece (CrCl= >50 - ≤80 mL/dk), orta derece (CrCl= ≥30 - ≤50 mL/dk), şiddetli derece (CrCl= <30 mL/dk) ve böbrek hastalığının hemodiyalize bağlı son dönemi.

Hafif derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda EAA'da yaklaşık 1.7 kat artış gözlemlenmiştir. Ancak, alogliptinin EAA değerlerinin dağılımı bu hastalarda kontrol grubundaki ile aynı aralık dahilinde olduğu için; hafif derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.2.).

Orta derecede veya şiddetli böbrek yetmezliği veya böbrek hastalığı hemodiyalize bağlı son dönemde olan hastalarda, alogliptine sistemik maruziyette sırasıyla yaklaşık 2 ve 4 kat artış gözlemlenmiştir (son dönem böbrek hastalığı olan hastalara alogliptin dozlamasından sonra derhal hemodiyaliz uygulanmıştır. Ortalama diyalizat konsantrasyonları esas alındığında, 3-saatlik hemodiyaliz seansı sırasında ilacın yaklaşık %7'si uzaklaştırılmıştır). Bu nedenle, alogliptinin, normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda gözlenen benzer sistemik maruziyetini muhafaza etmek amacıyla, orta derece veya şiddetli böbrek yetmezliği veya diyaliz gerektiren son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda daha düşük alogliptin dozları kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2.).

### *Karaciğer yetmezliği*

Sağlıklı kontrol denekleri ile karşılaştırıldığında, orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda toplam alogliptin maruziyeti yaklaşık % 10 daha düşüktür ve pik maruziyet ise yaklaşık % 8 daha düşüktür. Bu düşüşlerin büyüklüğü klinik olarak anlamlı değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skoru 5 ila 9) doz ayarlaması gerekli değildir. Alogliptin, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skoru >9, bkz. bölüm 4.2.) çalışılmamıştır.

### *Yaş, cinsiyet, ırk, vücut ağırlığı*

Yaş (65-81 yaş), cinsiyet, ırk (beyaz, siyahi ve Asyalı) ve vücut ağırlığı alogliptinin farmakokinetikleri üzerinde klinik olarak anlamlı herhangi bir etkiye sahip değildir. Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.2.).

### *Pediyatrik popülasyon*

Çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda alogliptinin farmakokinetikleri tespit edilmemiştir. Veri mevcut değildir (bkz. bölüm 4.2.).

## 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi ve toksikolojisi çalışmalarına ilişkin konvansiyonel çalışmalar esas alındığında, klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır. Sıçan ve köpeklerde sırasıyla 26 ve 39 haftaya kadar süren tekrarlı doz toksisite çalışmalarında advers etki gözlenmeyen seviye (NOAEL), tavsiye edilen 25 mg alogliptin dozunda insan maruziyetinin sırasıyla yaklaşık 147 katı ve 227 katı maruziyet oranı göstermiştir.

*In vitro* ve *in vivo* genotoksosite çalışmalarının gerçekleştirildiği standart bir grupta alogliptin genotoksik bulunmamıştır.



Sıçanlarda ve farelerde yürütülen 2-yıllık karsinogenesis çalışmaları alogliptin karsinogenik bulunmamıştır. Kullanılan en düşük dozda (insan maruziyetinin 27 katı), belirgin herhangi bir NOAEL (etki gözlenmeyen seviyesi) tespiti olmaksızın, erkek sıçanların idrar torbasında minimal – hafif basit tranzisyonel hücre hiperplazisi görülmüştür.

Sıçanlarda, tavsiye edilen dozda insan maruziyetinin oldukça üzerindeki bir sistemik maruziyete kadar fertilité, üreme performansı veya erken embriyonik gelişim üzerinde alogliptin ile ilişkili hiçbir advers etki gözlenmemiştir. Fertilité etkilenmemiş olmasına rağmen; tavsiye edilen dozda insan maruziyetinin oldukça üzerindeki bir maruziyette erkek sıçanlarda anormal sperm sayısında istatistiksel bir artış gözlemlenmiştir.

Sıçanlarda alogliptinin plasental transferi oluşmaktadır.

Alogliptin, tavsiye edilen dozda insan maruziyetinin oldukça üzerindeki NOAEL’de sistemik maruziyette sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenik değildir. Alogliptinin yüksek dozları teratojenik değildir, fakat maternal toksisite ile sonuçlanmıştır ve kemikleşmede gecikme ve/veya yetersizlik ve fetal vücut ağırlıklarında azalma ile ilişkilendirilmiştir.

Tavsiye edilen dozda insan maruziyetinin oldukça üzerindeki maruziyetlerde sıçanlarla gerçekleştirilen prenatal ve postnatal bir çalışma gelişmekte olan embriyoya zarar vermemiştir veya yavrunun büyümesi ve gelişmesini etkilememiştir. Alogliptinin yüksek dozları yavrunun vücut ağırlığını azaltmıştır ve düşük vücut ağırlığına bağlı olarak değerlendirilen bazı gelişimsel etkiler ortaya koymuştur.

Emziren sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar alogliptinin süte geçtiğini işaret etmektedir.

4-8 hafta süreyle tekrarlı-doz uygulamayı takiben yavru sıçanlarda alogliptin-ilişkili herhangi bir etki gözlemlenmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

#### Çekirdek tablet

Mannitol

Mikrokristalin selüloz

Hidroksipropilselüloz

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat

#### Film-kaplama

Hipromelloz

Titanyum dioksit (E171)

Kırmızı demir oksit (E172)

Makrogol 8000

Baskı mürekkebi

Şellak

Siyah demir oksit (E172)

## **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

## **6.3. Raf ömrü**

36 ay

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Bu ürün için saklamaya yönelik özel tedbirler gerekli değildir.

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

## **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

28 tablet içeren alüminyum açma folyolu poliklorotriflotoetilen (PCTFE)/polivinil klorür (PVC) blisterlerde, kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulur.

## **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Limited Şirketi

Poligon Cad. Buyaka 2 Sit. 1. Blok No.8 A/10-11

Ümraniye, İstanbul

Tel: (0216) 633 78 00

Faks: (0216) 633 78 78

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2016/744

## **9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 13.10.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**