SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vipidia 6,25 mg filmomhulde tabletten
Vipidia 12,5 mg filmomhulde tabletten
Vipidia 25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Vipidia 6,25 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat alogliptinebenzoaat, overeenkomend met 6,25 mg alogliptine.

Vipidia 12,5 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat alogliptinebenzoaat, overeenkomend met 12,5 mg alogliptine.

Vipidia 25 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat alogliptinebenzoaat, overeenkomend met 25 mg alogliptine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Vipidia 6.25 mg filmomhulde tabletten
Lichtroze, ovale (ongeveer 9,1 mm lang en 5,1 mm breed), biconvexe, filmomhulde tabletten, met op één kant in grijze inkt “TAK” en “ALG-6.25” gedrukt.

Vipidia 12.5 mg filmomhulde tabletten
Gele, ovale (ongeveer 9,1 mm lang en 5,1 mm breed), biconvexe, filmomhulde tabletten, met op één kant in grijze inkt “TAK” en “ALG-12.5” gedrukt.

Vipidia 25 mg filmomhulde tabletten
Lichtrode, ovale (ongeveer 9,1 mm lang en 5,1 mm breed), biconvexe, filmomhulde tabletten, met op één kant in grijze inkt “TAK” en “ALG-25” gedrukt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vipidia is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen van 18 jaar en ouder met diabetes mellitus type 2, om in combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen, waaronder insuline, de glykemische controle te verbeteren wanneer deze middelen, samen met een dieet en voldoende lichaamsbeweging, niet voldoende glykemische controle bieden (zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.1 voor de beschikbare gegevens over de verschillende combinaties).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor de verschillende doseringsschema´s is Vipidia beschikbaar in sterktes van 25 mg, 12,5 mg en 6,25 mg filmomhulde tabletten.

Volwassenen (≥ 18 jaar)
De aanbevolen dosis alogliptine is een tablet van 25 mg eenmaal daags als aanvullende therapie bij metformine, een thiazolidinedion, een sulfonylureumderivaat, of insuline of als triple therapie met metformine en een thiazolidinedion of insuline.

Wanneer alogliptine in combinatie met metformine en/of een thiazolidinedion wordt gebruikt, dient de dosis metformine en/of thiazolidinedion aangehouden te worden en dient Vipidia gelijktijdig te worden toegediend.

Wanneer alogliptine in combinatie met een sulfonylureumderivaat of insuline wordt gebruikt, kan worden overwogen om een lagere dosis van het sulfonylureumderivaat of insuline te geven om het risico op hypoglykemie te verlagen (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden wanneer alogliptine wordt gebruikt in combinatie met metformine en een thiazolidinedion omdat een verhoogd risico op hypoglykemie is waargenomen bij deze triple therapie (zie rubriek 4.4). Een lagere dosis van het thiazolidinedion of metformine kan overwogen worden in geval van hypoglykemie.

Specifieke populaties
Ouderen (≥ 65 jaar)
Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd. Echter, alogliptine dient voorzichtig gedoseerd te worden bij patiënten met een hoge leeftijd wegens de mogelijk verlaagde nierfunctie bij deze bevolkingsgroep.

Nierfunctiestoornis
Voor patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring (CrCl) > 50 tot ≤ 80 ml/min) hoeft de dosis alogliptine niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Voor patiënten met een matige nierfunctiestoornis (CrCl ≥ 30 tot ≤ 50 ml/min) dient de helft van de aanbevolen dosis alogliptine te worden toegediend (eenmaal daags 12,5 mg; zie rubriek 5.2).

Voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CrCl < 30 ml/min) of met nierziekte in het laatste stadium die moeten worden gedialyseerd, dient een kwart van de aanbevolen dosis alogliptine te worden toegediend (eenmaal daags 6,25 mg). Alogliptine kan worden toegediend zonder rekening te houden met het tijdstip van dialyse. Bij patiënten die nierdialyse moeten ondergaan is slechts beperkt ervaring opgedaan. Alogliptine is niet onderzocht bij patiënten die peritoneale dialyse ondergaan (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Een goede evaluatie van de nierfunctie wordt aanbevolen voordat de behandeling wordt gestart en op regelmatige tijdstippen nadien (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis
Voor patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-scores van 5 tot 9) hoeft de dosis niet te worden aangepast. Alogliptine is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score > 9) en wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van alogliptine bij kinderen en jongeren < 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven. Alogliptine mag niet worden gebruikt bij kinderen omdat de werkzaamheid ontoereikend is. Zie rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Vipidia dient eenmaal daags, met of zonder voedsel te worden ingenomen. De tabletten moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt.

Indien een dosis vergeten wordt, moet die worden ingenomen zodra de patiënt eraan denkt. Er mag niet op dezelfde dag een dubbele dosis worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of een voorgeschiedenis van een ernstige overgevoeligheidsreactie, waaronder een anafylactische reactie, anafylactische shock en angio-oedeem, op om het even welke dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)-remmer (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Vipidia mag niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes mellitus type 1 of voor de behandeling van diabetische ketoacidose. Vipidia is geen vervangmiddel voor insuline bij patiënten die insuline nodig hebben.

Gebruik met andere anti-hyperglykemische middelen en bij hypoglykemie

Wegens het verhoogde risico op hypoglykemie bij de combinatie met een sulfonylureumderivaat, insuline of bij combinatietherapie met een thiazolidinedion en metformine, kan een lagere dosis van deze geneesmiddelen overwogen worden om het risico op hypoglykemie te verlagen wanneer deze geneesmiddelen in combinatie met alogliptine worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

Niet-onderzochte combinaties

Alogliptine werd niet onderzocht in combinatie met natrium-glucose-cotransporter 2 (SGLT2)-remmers of 'glucagon-like' peptide-1 (GLP-1)-analogen, noch formeel als triple therapie met metformine en een sulfonylureumderivaat.

Nierfunctiestoornis

Omdat dosisaanpassing nodig is bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis of met nierziekte in het laatste stadium die dialyse behoeven, wordt een goede evaluatie van de nierfunctie aanbevolen vóór aanvang van de behandeling met alogliptine en regelmatig nadien (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten die nierdialyse moeten ondergaan is slechts beperkt ervaring opgedaan. Alogliptine is niet onderzocht bij patiënten die peritoneale dialyse ondergaan (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Alogliptine werd niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score > 9) en wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Hartfalen

De ervaring opgedaan met het gebruik van alogliptine in klinische studies bij patiënten met congestief hartfalen (NYHA, *New York Heart Association*) functionele klasse III en IV is beperkt, en voorzichtigheid is geboden bij deze patiënten.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties, met inbegrip van anafylactische reacties, angio-oedeem en exfoliatieve huidaandoeningen waaronder het Stevens-Johnsonsyndroom en erythema multiforme, werden waargenomen bij DPP-4-remmers en werden spontaan gemeld bij alogliptine in de postmarketingfase. In klinisch onderzoek met alogliptine werden anafylactische reacties met een lage incidentie gemeld.

Acute pancreatitis

Het gebruik van DPP-4-remmers is in verband gebracht met een risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis. Bij een gepoolde analyse van de gegevens van 13 onderzoeken bedroeg het totale aantal meldingen van pancreatitis bij patiënten die werden behandeld met 25 mg alogliptine, 12,5 mg alogliptine, actieve controle of placebo respectievelijk 2, 1, 1 of 0 voorvallen per 1.000 patiëntjaren. In het cardiovasculaire uitkomstonderzoek bedroeg het aantal meldingen van pancreatitis bij patiënten die met alogliptine of placebo werden behandeld respectievelijk 3 of 2 voorvallen per 1.000 patiëntjaren. Er zijn spontane meldingen geweest van acute pancreatitis als bijwerking in de postmarketingfase. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het kenmerkende symptoom van acute pancreatitis: aanhoudende, ernstige abdominale pijn, die kan uitstralen naar de rug. Als pancreatitis wordt vermoed, dient Vipidia te worden gestopt; als acute pancreatitis wordt bevestigd, mag Vipidia niet opnieuw worden gestart. Voorzichtigheid moet in acht genomen worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis.

Effecten op de lever

Na het op de markt brengen werden er meldingen ontvangen van leverfunctiestoornissen, waaronder leverfalen. Een causaal verband is niet vastgesteld. Patiënten dienen nauwlettend opgevolgd te worden voor mogelijke afwijkingen aan de lever. Leverfunctietesten dienen onmiddellijk te worden uitgevoerd bij patiënten met symptomen die op leverschade kunnen wijzen. Indien een abnormaliteit wordt vastgesteld en een alternatieve etiologie niet kan worden vastgesteld, overweeg dan stopzetting van de alogliptinebehandeling.

Bulleus pemfigoïd

Na het op de markt brengen werd er melding gemaakt van bulleus pemfigoïd bij patiënten die DPP-4-remmers met alogliptine nemen. Als er vermoedens zijn van bulleus pemfigoïd, moet het gebruik van alogliptine worden stopgezet.

Vipidia bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op alogliptine

Alogliptine wordt voor het grootste deel ongewijzigd in de urine uitgescheiden; de metabolisatie door het cytochroom (CYP) P450-enzymsysteem is verwaarloosbaar (zie rubriek 5.2). Interacties met CYP-remmers worden daarom niet verwacht en werden niet aangetoond.

Resultaten van klinisch onderzoek naar interacties tonen ook aan dat er geen klinisch relevante effecten zijn van gemfibrozil (een CYP2C8/9-remmer), fluconazol (een CYP2C9-remmer), ketoconazol (een CYP3A4-remmer), ciclosporine (een P-glycoproteïneremmer), voglibose (een alfa-glucosidaseremmer), digoxine, metformine, cimetidine, pioglitazon of atorvastatine op de farmacokinetiek van alogliptine.

Effecten van alogliptine op andere geneesmiddelen

In-vitro-onderzoek wijst erop dat alogliptine de CYP450-isovormen niet remt en ook niet induceert bij concentraties die worden bereikt met de aanbevolen dosis van 25 mg alogliptine (zie rubriek 5.2). Interacties met substraten van CYP450-isovormen worden daarom niet verwacht en zijn niet aangetoond. Uit *in-vitro*-onderzoek is gebleken dat alogliptine geen substraat en geen remmer is van belangrijke transporters die geassocieerd zijn met dispositie van de werkzame stof in de nieren: organisch-anionentransporter 1, organisch-anionentransporter 3 of organisch-kationentransporter 2 (OCT2). Verder wijzen klinische gegevens niet op interactie met remmers of substraten van P-glycoproteïne.

In klinisch onderzoek had alogliptine geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van cafeïne, (R)-warfarine, pioglitazon, glyburide, tolbutamide, (S)-warfarine, dextromethorfan, atorvastatine, midazolam, een oraal contraceptivum (norethindron en ethinyloestradiol), digoxine, fexofenadine, metformine of cimetidine, waarmee *in vivo* bewijs werd geleverd van een lage neiging om interacties met substraten van CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, P-glycoproteïne en OCT2 te veroorzaken.

Bij gezonde proefpersonen had alogliptine bij gelijktijdige toediening met warfarine geen effect op de protrombinetijd of de INR (*International Normalised Ratio*).

Combinatie met andere antidiabetica

Resultaten van onderzoek met metformine, pioglitazon (thiazolidinedion), voglibose (alfa-glucosidaseremmer) en glyburide (sulfonylureumderivaat) hebben geen klinisch relevante farmacokinetische interacties aangetoond.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van alogliptine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van alogliptine te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of alogliptine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit dieronderzoek is gebleken dat alogliptine in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met alogliptine moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met alogliptine voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Het effect van alogliptine op de vruchtbaarheid bij mensen is niet onderzocht. In dieronderzoek zijn geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vipidia heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen echter te worden gewaarschuwd voor het risico op hypoglykemie vooral wanneer dit gecombineerd wordt met een sulfonylureumderivaat, insuline of een combinatietherapie met thiazolidinedion en metformine.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De verstrekte informatie is gebaseerd op een totaal van 9.405 patiënten met diabetes mellitus type 2, onder wie 3.750 patiënten die werden behandeld met 25 mg alogliptine en 2.476 patiënten die werden behandeld met 12,5 mg alogliptine, die deelnamen aan één fase 2- of 12 fase 3-, dubbelblinde, placebo- of actief-gecontroleerde klinische onderzoeken. Daarnaast werd bij 5.380 patiënten met diabetes mellitus type 2 en een recent voorval van acuut coronair syndroom een cardiovasculair uitkomstonderzoek verricht. Er werden 2.701 patiënten gerandomiseerd naar alogliptine en 2.679 patiënten naar placebo. In deze onderzoeken werden de effecten geëvalueerd van alogliptine op de glykemische regulatie, en de veiligheid van het middel als monotherapie, als initiële combinatietherapie met metformine of een thiazolidinedion, en als aanvullende therapie bij metformine of een sulfonylureumderivaat of een thiazolidinedion (met of zonder metformine of een sulfonylureumderivaat) of insuline (met of zonder metformine).

In een gepoolde analyse van de gegevens van 13 onderzoeken waren de totale incidenties van bijwerkingen (AE's, *adverse events*), ernstige bijwerkingen (SAE's, *serious adverse events*) en bijwerkingen die leidden tot het staken van de therapie vergelijkbaar bij de patiënten die werden behandeld met 25 mg alogliptine, 12,5 mg alogliptine, actieve controle of placebo.

Bij patiënten die met 25 mg alogliptine werden behandeld was hoofdpijn de meest voorkomende bijwerking.

De veiligheid van alogliptine was bij ouderen (≥ 65 jaar) en niet-ouderen (< 65 jaar) ongeveer gelijk.

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

De bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De bijwerkingen die werden waargenomen in de gepoolde, gecontroleerde klinische fase 3-hoofdstudies met 5.659 patiënten met alogliptine als monotherapie en als aanvullende combinatietherapie worden hieronder weergegeven (Tabel 1).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
infecties van de bovenste luchtwegen	vaak
nasofaryngitis	vaak
Immuunsysteemaandoeningen	
overgevoeligheidsreacties	niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
hypoglykemie	vaak
Zenuwstelselaandoeningen	
hoofdpijn	vaak
Maag-darmstelselaandoeningen	
abdominale pijn	vaak
gastro-oesofageale refluxziekte	vaak
diarree	vaak
acute pancreatitis	niet bekend
Lever- en galaandoeningen	
leverfunctiestoornis, inclusief leverfalen	niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	
pruritus	vaak
huiduitslag	vaak
exfoliatieve huidaandoeningen, waaronder Stevens-Johnsonsyndroom erythema multiforme	 niet bekend niet bekend
angio-oedeem	niet bekend
urticaria bulleus pemfigoïd	niet bekend niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen interstitiële nefritis	niet bekend

Pediatrische patiënten
In een klinische studie met alogliptine bij kinderen van 10 tot 17 jaar oud met diabetes mellitus type 2 bleek het profiel van bijwerkingen vergelijkbaar met dat van volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

De hoogste doses alogliptine die in klinische studies werden toegediend, waren enkelvoudige doses van 800 mg aan gezonde proefpersonen en doseringen van 400 mg eenmaal daags, gedurende 14 dagen, aan patiënten met diabetes mellitus type 2 (dit komt overeen met respectievelijk 32 keer en 16 keer de aanbevolen dagelijkse dosis van 25 mg alogliptine).

Behandelbeleid

In geval van overdosering dienen gepaste ondersteunende maatregelen te worden genomen op basis van de klinische toestand van de patiënt.

Minimale hoeveelheden alogliptine worden verwijderd door hemodialyse (ongeveer 7% van de verbinding werd verwijderd tijdens een dialysesessie van 3 uur). Daarom geeft hemodialyse bij overdosering weinig klinisch voordeel. Het is niet bekend of alogliptine wordt verwijderd door peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen bij diabetes; dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmers

ATC-code: A10BH04.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Alogliptine is een sterke en zeer selectieve remmer van DPP-4, > 10.000 maal selectiever voor DPP-4 dan andere, verwante enzymen, waaronder DPP-8 en DPP-9. DPP-4 is het belangrijkste enzym dat betrokken is bij de snelle afbraak van de incretinehormonen 'glucagon-like peptide-1 (GLP-1)' en GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide)*, die door de darm afgegeven worden en die na een maaltijd toenemen. GLP-1 en GIP verhogen de biosynthese en de secretie van insuline door de bètacellen van de pancreas, terwijl GLP-1 ook de glucagonsecretie en de productie van glucose door de levercellen remt. Daardoor verbetert alogliptine de glykemische regulatie via een glucose-afhankelijk mechanisme, waarbij de afgifte van insuline verhoogd wordt en de glucagonwaarden onderdrukt worden wanneer de glucosewaarden hoog zijn.

Klinische werkzaamheid

Alogliptine werd onderzocht als monotherapie, als initiële combinatietherapie met metformine of een thiazolidinedion, en als aanvullende therapie bij metformine of een sulfonylureumderivaat of een thiazolidinedion (met of zonder metformine of een sulfonylureumderivaat) of insuline (met of zonder metformine).

Toediening van 25 mg alogliptine aan patiënten met diabetes mellitus type 2 gaf binnen 1 tot 2 uur een piekremming van DPP-4 die zowel na een enkelvoudige dosis van 25 mg als na 14 dagen toediening eenmaal per dag hoger was dan 93%. De remming van DPP-4 bleef gedurende 24 uur hoger dan 81% na 14 dagen toediening. Wanneer de gemiddelde 4-uur-postprandiale glucoseconcentraties werden berekend van ontbijt, lunch en avondeten samen, leidde 14 dagen behandeling met 25 mg alogliptine tot een gemiddelde, placebogecorrigeerde daling van -35,2 mg/dl ten opzichte van de uitgangswaarde.

Zowel enkel 25 mg alogliptine als 25 mg alogliptine in combinatie met 30 mg pioglitazon toonde, vergeleken met placebo, in week 16 een significante daling in postprandiale glucose- en glucagonspiegels, terwijl de gehaltes postprandiaal actief GLP-1 significant waren gestegen ($p < 0,05$). Bovendien gaven enkel 25 mg alogliptine en 25 mg alogliptine in combinatie met 30 mg pioglitazon in week 16 statistisch significante dalingen ($p < 0,001$) van de totale triglyceriden, gemeten als de postprandiale incrementele verandering van de $AUC_{(0-8)}$ ten opzichte van de uitgangswaarde, vergeleken met placebo.

Een totaal van 14.779 patiënten met diabetes mellitus type 2, onder wie 6.448 patiënten die werden behandeld met 25 mg alogliptine en 2.476 patiënten die werden behandeld met 12,5 mg alogliptine, hebben deelgenomen aan één fase 2- of 13 fase 3- (waaronder het cardiovasculaire uitkomstonderzoek), dubbelblinde, placebo- of actief-gecontroleerde klinische onderzoeken die werden uitgevoerd om de effecten van alogliptine op de glykemische controle en de veiligheid van het middel te beoordelen. In deze onderzoeken waren 2.257 met alogliptine behandelde patiënten ≥ 65 jaar en 386 met alogliptine behandelde patiënten ≥ 75 jaar. Aan deze onderzoeken namen 5.744 patiënten deel met een lichte

nierfunctiestoornis, 1.290 patiënten met een matige nierfunctiestoornis en 82 patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis / nierziekte in het laatste stadium, die werden behandeld met alogliptine.

Over het geheel verbeterde de behandeling met de aanbevolen dagelijkse dosis van 25 mg alogliptine de glykemische controle bij toediening als monotherapie en als initiële of aanvullende combinatietherapie. Dit werd vastgesteld door klinisch relevante en statistisch significante dalingen van geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) en van nuchtere plasmaglucose (*fasting plasma glucose*) ten opzichte van controle, vanaf de uitgangswaarden tot het eindpunt van het onderzoek. De daling in HbA1c was bij de verschillende subgroepen vergelijkbaar, met inbegrip van nierfunctiestoornis, leeftijd, geslacht en BMI, terwijl de verschillen tussen etniciteiten (bijv. blank en niet-blank) klein waren. Klinisch relevante dalingen in HbA1c ten opzichte van controle zijn ook waargenomen met 25 mg alogliptine, ongeacht de achtergrondbehandeling bij aanvang. Hogere HbA1c-uitgangswaarden waren geassocieerd met een grotere daling in HbA1c. Over het algemeen waren de effecten van alogliptine op lichaamsgewicht en lipiden neutraal.

Alogliptine als monotherapie
Behandeling met 25 mg alogliptine eenmaal daags leidde tot statistisch significante verbeteringen, ten opzichte van de uitgangswaarden, in HbA1c en het nuchtere plasmaglucose in week 26, vergeleken met de placebocontrole (Tabel 2).

Alogliptine als aanvullende therapie bij metformine
De toevoeging van 25 mg alogliptine eenmaal daags aan metforminehydrochloride-therapie (gemiddelde dosis 1.847 mg) leidde tot statistisch significante verbeteringen, ten opzichte van de uitgangswaarden, in HbA1c en nuchtere plasmaglucose in week 26, vergeleken met toevoeging van placebo (Tabel 2). Significant meer patiënten die 25 mg alogliptine kregen (44,4%) dan patiënten die placebo kregen (18,3%) bereikten HbA1c-streefwaarden van ≤ 7,0% in week 26 (p < 0,001).

De toevoeging van eenmaal daags 25 mg alogliptine aan behandeling met metforminehydrochloride (gemiddelde dosis = 1.835 mg) resulteerde in verbeteringen in de HbA1c-waarde op week 52 en week 104 ten opzichte van de uitgangssituatie. Op week 52 was de daling van de HbA1c-waarde bij gebruik van 25 mg alogliptine plus metformine (-0,76%, tabel 3) gelijk aan de daling die werd veroorzaakt door gebruik van glipizide (gemiddelde dosis = 5,2 mg) plus behandeling met metforminehydrochloride (gemiddelde dosis = 1.824 mg, -0,73%). Op week 104 was de daling van de HbA1c-waarde door 25 mg alogliptine plus metformine (-0,72%, tabel 3) groter dan de daling veroorzaakt door glipizide plus metformine (-0,59%). De gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangssituatie van de nuchtere glucosewaarde in plasma bij gebruik van 25 mg alogliptine en metformine was op week 52 significant groter dan bij gebruik van glipizide en metformine (p < 0,001). Op week 104 was de gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangssituatie van de nuchtere glucosewaarde in plasma bij gebruik van 25 mg alogliptine en metformine -3,2 mg/dl in vergelijking met 5,4 mg/dl voor glipizide en metformine. In vergelijking met patiënten die glipizide en metformine ontvingen (42,8%) bereikten patiënten die 25 mg alogliptine en metformine ontvingen (48,5%) vaker een doelwaarde HbA1c van ≤ 7,0% (p = 0,004).

Alogliptine als aanvullende therapie bij een sulfonylureumderivaat
De toevoeging van 25 mg alogliptine eenmaal daags aan glyburide-therapie (gemiddelde dosis = 12,2 mg) leidde, ten opzichte van de uitgangswaarden, tot statistisch significante verbeteringen in HbA1c in week 26, vergeleken met toevoeging van placebo (Tabel 2). De gemiddelde verandering in het nuchtere plasmaglucose, ten opzichte van de uitgangswaarden, in week 26 vertoonde voor 25 mg alogliptine een daling van 8,4 mg/dl, vergeleken met een stijging van 2,2 mg/dl voor placebo. Significant meer patiënten die 25 mg alogliptine kregen (34,8%) dan patiënten die placebo kregen (18,2%) bereikten HbA1c-streefwaarden van ≤ 7,0% in week 26 (p = 0,002).

Alogliptine als aanvullende therapie bij een thiazolidinedion
De toevoeging van eenmaal daags 25 mg alogliptine aan pioglitazon-therapie (gemiddelde dosis = 35,0 mg, met of zonder metformine of een sulfonylureumderivaat) leidde tot statistisch significante verbeteringen, ten opzichte van de uitgangswaarden, in HbA1c en het nuchtere plasmaglucose in week 26, vergeleken met toevoeging van placebo (Tabel 2). Klinisch relevante dalingen in HbA1c, vergeleken met placebo, zijn ook waargenomen met 25 mg alogliptine, ongeacht of patiënten gelijktijdig werden behandeld met metformine of een sulfonylureumderivaat. Significant meer patiënten die 25 mg alogliptine kregen (49,2%) dan patiënten die placebo kregen (34,0%) bereikten HbA1c-streefwaarden van ≤ 7,0% in week 26 (p = 0,004).

Alogliptine als aanvullende therapie bij een thiazolidinedion met metformine
De toevoeging van 25 mg alogliptine eenmaal daags aan therapie met 30 mg pioglitazon en metforminehydrochloride (gemiddelde dosis = 1867,9 mg) leidde tot verbeteringen, ten opzichte van de uitgangswaarden, in HbA1c in week 52 die zowel niet-inferieur als statistisch superieur waren aan de verbeteringen die werden verkregen met therapie met 45 mg pioglitazon en metforminehydrochloride (gemiddelde dosis = 1847,6 mg, Tabel 3). De significante dalingen van HbA1c die werden waargenomen met 25 mg alogliptine plus 30 mg pioglitazon en metformine waren over de gehele behandelperiode van 52 weken consistent, vergeleken met 45 mg pioglitazon en metformine (p < 0,001 op alle tijdstippen). Daarnaast was de gemiddelde verandering in het nuchtere plasmaglucose, ten opzichte van de uitgangswaarden, in week 52 voor 25 mg alogliptine plus 30 mg pioglitazon en metformine significant groter dan die voor 45 mg pioglitazon en metformine (p < 0,001). Significant meer patiënten die 25 mg alogliptine plus 30 mg pioglitazon en metformine kregen (33,2%) dan patiënten die 45 mg pioglitazon en metformine kregen (21,3%) bereikten HbA1c-streefwaarden van ≤ 7,0% in week 52 (p < 0,001).

Alogliptine als aanvullende therapie bij insuline (met of zonder metformine)
De toevoeging van eenmaal daags 25 mg alogliptine aan insuline-therapie (gemiddelde dosis = 56,5 IE, met of zonder metformine) leidde tot statistisch significante verbeteringen, ten opzichte van de uitgangswaarden, in HbA1c en het nuchtere plasmaglucose in week 26, vergeleken met toevoeging van placebo (Tabel 2). Klinische dalingen van betekenis van HbA1c vergeleken met placebo zijn ook waargenomen met 25 mg alogliptine, ongeacht of patiënten gelijktijdig werden behandeld met metformine. Meer patiënten die 25 mg alogliptine kregen (7,8%) dan patiënten die placebo kregen (0,8%) bereikten HbA1c-streefwaarden van ≤ 7,0% in week 26.

Tabel 2: Verandering in HbA1c (%), ten opzichte van de uitgangswaarden, in week 26 met 25 mg alogliptine per placebogecontroleerd onderzoek (FAS, LOCF)

Onderzoek	Gemiddelde uitgangswaarde HbA1c (%) (SD)	Gemiddelde verandering in HbA1c (%)† ten opzichte van de uitgangswaarden (SE)	Voor placebo gecorrigeerde verandering in HbA1c (%)† ten opzichte van de uitgangswaarden (2-zijdig 95% BI)
Placebogecontroleerde studie met monotherapie			
Alogliptine 25 mg eenmaal daags (n = 128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80; -0,35)
Placebogecontroleerde studies met aanvullende combinatietherapie			
Alogliptine 25 mg eenmaal daags met metformine (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67; -0,30)
Alogliptine 25 mg eenmaal daags met een sulfonylureumderivaat (n = 197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73; -0,33)
Alogliptine 25 mg eenmaal daags met een thiazolidinedion ± metformine of een sulfonylureumderivaat (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
Alogliptine 25 mg eenmaal daags met insuline ± metformine (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)

FAS = *full analysis set* (volledige analysedataset)
LOCF = *last observation carried forward*
† Kleinste kwadratengemiddelden, gecorrigeerd voor voorafgaande antihyperglykemische behandelstatus en uitgangswaarden.
* $p < 0,001$ in vergelijking met placebo of placebo + combinatiebehandeling

Tabel 3: Verandering in HbA1c (%), ten opzichte van de uitgangswaarden, met 25 mg alogliptine per actief-gecontroleerd onderzoek (PPS, LOCF)			
Onderzoek	**Gemiddelde uitgangs-waarde HbA1c (%) (SD)**	**Gemiddelde verandering in HbA1c (%)† ten opzichte van de uitgangswaarden (SE)**	**Verandering in HbA1c (%)† ten opzichte van de uitgangswaarden, gecorrigeerd voor behandeling (1-zijdig BI)**
Onderzoeken met aanvullende combinatietherapie			
Alogliptine 25 mg eenmaal daags met metformine vs. een sulfonylureumderivaat + metformine			
Verandering in Week 52 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-oneindig, 0,059)
Verandering op week 104 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-oneindig, -0,006)
Alogliptine 25 mg eenmaal daags met een thiazolidinedion+ metformine vs. een getitreerde thiazolidinedion + metformine			
Verandering in Week 26 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-oneindig, -0,35)
Verandering in Week 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-oneindig, -0,28)
PPS = per protocol set LOCF = *last observation carried forward* * Non-inferioriteit en superioriteit statistisch aangetoond † Kleinste kwadratengemiddelden, gecorrigeerd voor voorafgaande antihyperglykemische behandelstatus en uitgangswaarden.			

Patiënten met een nierfunctiestoornis
De werkzaamheid en veiligheid van de aanbevolen doses alogliptine werden afzonderlijk onderzocht in een subgroep patiënten met diabetes mellitus type 2 en een ernstige nierfunctiestoornis/terminale nierziekte in een placebogecontroleerde studie (59 patiënten op alogliptine en 56 patiënten op placebo gedurende 6 maanden) en werden consistent bevonden met het profiel dat werd verkregen bij patiënten met een normale nierfunctie.

Ouderen (≥ 65 jaar)
De werkzaamheid van alogliptine bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en een leeftijd ≥ 65 jaar was over een gepoolde analyse van vijf 26 weken durende, placebogecontroleerde onderzoeken consistent met die bij patiënten < 65 jaar.

Daarnaast leidde behandeling met 25 mg alogliptine eenmaal daags tot verbeteringen in HbA1c, ten opzichte van de uitgangswaarden, in week 52 die vergelijkbaar waren met de verbeteringen die werden bereikt met glipizide (gemiddelde dosis = 5,4 mg). Het is belangrijk dat, hoewel alogliptine en glipizide ongeveer gelijke veranderingen in HbA1c en het nuchtere plasmaglucose geven, ten opzichte van de uitgangswaarden, er duidelijk minder vaak episoden van hypoglykemie voorkwamen bij patiënten die 25 mg alogliptine kregen (5,4%) dan bij patiënten die glipizide kregen (26,0%).

Klinische veiligheid

Cardiovasculaire veiligheid
In een gepoolde analyse van de gegevens van 13 onderzoeken waren de totale incidenties voor cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale CVA vergelijkbaar bij patiënten die werden behandeld met 25 mg alogliptine, actieve controle of placebo.

Daarnaast werd bij 5.380 patiënten met een hoog onderliggend cardiovasculair risico een prospectief, gerandomiseerd, cardiovasculair uitkomstonderzoek naar de veiligheid verricht om het effect van alogliptine in vergelijking met placebo (wanneer dit aan de standaardbehandeling werd toegevoegd) te onderzoeken op ernstige cardiovasculaire voorvallen (MACE), waaronder de tijd tot aan het eerste optreden van een voorval in het samengestelde eindpunt voor cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale CVA bij patiënten met een recent (in de afgelopen 15 tot 90 dagen) acuut coronair voorval. Bij de uitgangssituatie hadden de patiënten een gemiddelde leeftijd van 61 jaar, een gemiddelde duur van de diabetes van 9,2 jaar en een gemiddelde HbA1c van 8,0%.

In het onderzoek werd aangetoond dat alogliptine het risico op een MACE niet verhoogde ten opzichte van placebo [risicoverhouding: 0,96; 1-zijdig 99% Betrouwbaarheidsinterval: 0-1,16]. In de alogliptinegroep maakte 11,3% van de patiënten een MACE door in vergelijking met 11,8% van de patiënten in de placebogroep.

Tabel 4. MACE gemeld in cardiovasculair uitkomstonderzoek		
	Aantal patiënten (%)	
	Alogliptine 25 mg	**Placebo**
	N = 2.701	N = 2.679
Primair samengesteld eindpunt [eerste voorval van cardiovasculair overlijden, niet-fataal MI en niet-fatale CVA]	**305 (11,3)**	**316 (11,8)**
Cardiovasculair overlijden*	89 (3,3)	111 (4,1)
Niet-fataal myocardinfarct	187 (6,9)	173 (6,5)
Niet-fatale CVA	29 (1,1)	32 (1,2)
*In totaal overleden 153 proefpersonen (5,7%) van de alogliptinegroep en 173 proefpersonen (6,5%) van de placebogroep (overlijden ongeacht de oorzaak).		

Er waren 703 patiënten die binnen het samengestelde eindpunt voor secundaire MACE (eerste voorval van cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale CVA en urgente revascularisatie als gevolg van instabiele angina pectoris) een voorval doormaakten. In de alogliptinegroep maakte 12,7% (344 proefpersonen) binnen het samengestelde eindpunt voor secundaire MACE een voorval door, in vergelijking met 13,4% (359 proefpersonen) in de placebogroep [risicoverhouding = 0,95; 1-zijdig 99% Betrouwbaarheidsinterval: 0-1,14].

Hypoglykemie
In een gepoolde analyse van de gegevens van 12 onderzoeken was de totale incidentie van alle episoden van hypoglykemie samen bij patiënten die werden behandeld met 25 mg alogliptine lager dan bij patiënten die werden behandeld met 12,5 mg alogliptine, actieve controle of placebo (respectievelijk 3,6%, 4,6%, 12,9% en 6,2%). De meeste van deze episoden hadden een lichte tot matige intensiteit. De totale incidentie van episoden van ernstige hypoglykemie was vergelijkbaar bij patiënten die werden behandeld met 25 mg of met 12,5 mg alogliptine, en lager dan de incidentie bij patiënten die werden behandeld met actieve controle of placebo (respectievelijk 0,1%, 0,1%, 0,4% en 0,4%). In het prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde cardiovasculaire uitkomstonderzoek waren de door de onderzoeker gemelde voorvallen van hypoglykemie bij patiënten die naast de standaardbehandeling een placebo ontvingen (6,5%) gelijk aan die bij patiënten die alogliptine ontvingen (6,7%).

In een klinische studie met alogliptine als monotherapie was de incidentie van hypoglykemie ongeveer gelijk aan die met placebo, en deze was lager dan de incidentie met placebo in een andere studie met alogliptine als aanvullende therapie bij een sulfonylureumderivaat.

Meer gevallen van hypoglykemie zijn waargenomen met triple therapie met thiazolidinedion en metformine en in combinatie met insuline, zoals ook met andere DPP-4-remmers is waargenomen.

Er wordt aangenomen dat patiënten (≥ 65 jaar oud) met diabetes mellitus type 2 gevoeliger zijn voor episoden van hypoglykemie dan patiënten < 65 jaar oud. In een gepoolde analyse van de gegevens van 12 onderzoeken was de totale incidentie van alle episoden van hypoglykemie samen bij patiënten ≥ 65 jaar die werden behandeld met 25 mg alogliptine (3,8%) ongeveer gelijk aan die bij patiënten < 65 jaar (3,6%).

Pediatrische patiënten

Er is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, internationaal (6 landen, 37 centra) onderzoek uitgevoerd bij kinderen (10 tot 17 jaar oud) met diabetes mellitus type 2 met onvoldoende glykemische controle, ondanks een aangepast dieet en/of lichaamsbeweging, met of zonder achtergrondbehandeling met metformine en/of insuline. In totaal 151 patiënten (van wie 27 zonder achtergrondbehandeling en 124 met behandeling met metformine en/of insuline) werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 en werden eenmaal daags behandeld met ofwel alogliptine 25 mg (n = 75) ofwel placebo (n = 76). Er werd geen statistisch significant verschil waargenomen tussen een behandeling met 25 mg alogliptine en een behandeling met placebo voor het primaire werkzaamheidseindpunt verandering in HbA1c in week 26 ten opzichte van de uitgangswaarden bij proefpersonen voor de volledige analysedataset (FAS) of de per-protocolset (PPS), de gevoeligheidsanalyse van de FAS of subgroepen, met inbegrip van de patiënten met een achtergrondbehandeling voor diabetes en patiënten met een achtergrondbehandeling bestaande uit metformine en/of insuline. Vergelijkbare resultaten werden waargenomen voor de secundaire eindpunten verandering in HbA1c ten opzichte van de uitgangswaarden in week 12, 18, 39 en 52 bij proefpersonen in de FAS en de PPS.
De resultaten van dit onderzoek staan vermeld in tabel 5.

Tabel 5. Verandering in HbA1c ten opzichte van de uitgangswaarden in week 26 bij pediatrische patiënten (10-17 jaar) met diabetes mellitus type 2 die eenmaal daags alogliptine 25 mg of placebo toegediend kregen		
Behandel-groep	**HbA1c (%)***	**Verschil in HbA1c (%) voor alogliptine versus placebo***
alogliptine 25 mg	0,091 ± 0,288 (n = 54)	0,102 [-0,627, 0,831]
placebo	-0,011 ± 0,281 (n = 56)	
*Kleinste kwadratengemiddelde ± S.D. [ ] toont tweezijdig 95% betrouwbaarheidsinterval S.D. = Standaarddeviatie		

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het is aangetoond dat de farmacokinetiek van alogliptine bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met diabetes mellitus type 2 ongeveer gelijk is.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van alogliptine is ongeveer 100%.

Toediening met een vetrijke maaltijd leidde niet tot verandering in de totale blootstelling en piekblootstelling van alogliptine. Vipidia mag daarom met of zonder voedsel worden toegediend.

Na toediening van enkelvoudige, orale doses tot maximaal 800 mg aan gezonde proefpersonen werd alogliptine snel geabsorbeerd, waarbij piekplasmaconcentraties 1 tot 2 uur (mediane T_{max}) na toediening werden bereikt.

Er werd geen klinisch relevante accumulatie waargenomen na meervoudige toediening aan gezonde proefpersonen of aan patiënten met diabetes mellitus type 2.

De totale blootstelling en piekblootstelling aan alogliptine stegen evenredig met toenemende, enkelvoudige doses van 6,25 mg tot maximaal 100 mg alogliptine (dit bereik dekt het therapeutische dosisbereik). De variatiecoëfficiënt tussen proefpersonen voor de AUC van alogliptine was klein (17%).

Distributie

Na toediening van een enkelvoudige, intraveneuze dosis van 12,5 mg alogliptine aan gezonde proefpersonen bedroeg het distributievolume in de terminale fase 417 l, wat aangeeft dat de werkzame stof goed in weefsels verdeeld wordt.

Alogliptine is voor 20-30% gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Alogliptine ondergaat geen extensieve metabolisatie; 60-70% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden als ongewijzigde werkzame stof.

Twee minder belangrijke metabolieten werden gevonden na toediening van een orale dosis [^{14}C]-alogliptine, N-gedemethyleerde alogliptine, M-I (< 1% van de oorspronkelijke verbinding) en N-geacetyleerde alogliptine, M-II (< 6% van de oorspronkelijke verbinding). M-I is een actieve metaboliet en is een zeer selectieve remmer van DPP-4, net als alogliptine; M-II vertoont geen remmende werking op DPP-4 of op andere DPP-gerelateerde enzymen. Gegevens afkomstig van *in-vitro*-onderzoek wijzen erop dat CYP2D6 en CYP3A4 bijdragen aan de beperkte metabolisatie van alogliptine.

Gegevens afkomstig van *in-vitro*-onderzoek wijzen erop dat alogliptine geen inducerende werking heeft op CYP1A2, CYP2B6 en CYP2C9 en geen remmende werking op CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4, in concentraties die worden bereikt met de aanbevolen dosis van 25 mg alogliptine. *In-vitro*-studies hebben aangetoond dat alogliptine een lichte inductor is van CYP3A4, echter het werd niet aangetoond dat alogliptine een inductor is van CYP3A4 in *in-vivo*-studies.

Uit *in-vitro*-studies is gebleken dat alogliptine geen remmer is van de volgende renale transporters: OAT1, OAT3 en OCT2.

Alogliptine bestaat voornamelijk uit het (R)-enantiomeer (> 99%) en ondergaat *in vivo* weinig of geen chirale conversie tot het (S)-enantiomeer. Het (S)-enantiomeer is bij therapeutische doseringen niet detecteerbaar.

Eliminatie

Alogliptine werd geëlimineerd met een gemiddelde terminale halfwaardetijd ($T_{1/2}$) van ongeveer 21 uur.

Na toediening van een orale dosis [^{14}C]-alogliptine werd 76% van de totale hoeveelheid radioactiviteit in de urine uitgescheiden en werd 13%

teruggevonden in de stoelgang.

De gemiddelde renale klaring van alogliptine (170 ml/min) was hoger dan de gemiddelde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (ongeveer 120 ml/min), hetgeen wijst op enige actieve renale uitscheiding.

Tijdsafhankelijkheid

De totale blootstelling ($AUC_{(0-inf)}$) aan alogliptine was na toediening van een enkelvoudige dosis ongeveer gelijk aan de blootstelling gedurende één dosisinterval ($AUC_{(0-24)}$) na eenmaaldaagse toediening gedurende 6 dagen. Dit wijst op afwezigheid van tijdsafhankelijkheid in de kinetiek van alogliptine na meervoudige toediening.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis
Een enkelvoudige dosis van 50 mg alogliptine werd toegediend aan 4 groepen patiënten met een nierfunctiestoornis in verschillende gradaties van ernst (op basis van de CrCl volgens de Cockcroft-Gault-formule): licht (CrCl = > 50 tot ≤ 80 ml/min), matig (CrCl = ≥ 30 tot ≤ 50 ml/min), ernstig (CrCl = < 30 ml/min) en nierziekte in het laatste stadium met hemodialyse.

Er werd een stijging van de AUC voor alogliptine met een factor van ongeveer 1,7 waargenomen bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis. Omdat de verdeling van de AUC-waarden voor alogliptine bij deze patiënten echter binnen hetzelfde bereik lag als bij controle-proefpersonen, is het niet nodig om de dosis aan te passen voor patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis, of met nierziekte in het laatste stadium met hemodialyse, werd respectievelijk een ongeveer 2-voudige en 4-voudige stijging van de systemische blootstelling aan alogliptine waargenomen. (Patiënten met nierziekte in het laatste stadium ondergingen hemodialyse direct na toediening van alogliptine. Op basis van de gemiddelde dialysaatconcentraties werd tijdens een 3 uur durende dialysesessie ongeveer 7% van de werkzame stof verwijderd.) Daarom dienen bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis, of met nierziekte in het laatste stadium die dialyse behoeven, lagere doses alogliptine te worden gebruikt om de systemische blootstelling aan alogliptine ongeveer hetzelfde te houden als bij patiënten met een normale nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis
Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis was de totale blootstelling aan alogliptine ongeveer 10% lager en de piekblootstelling ongeveer 8% lager dan bij gezonde controle-proefpersonen. De omvang van deze dalingen werd niet als klinisch relevant beschouwd. Voor patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-scores van 5 tot 9) hoeft de dosis daarom niet te worden aangepast. Alogliptine is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score > 9, zie rubriek 4.2).

Leeftijd, geslacht, ras, lichaamsgewicht
Leeftijd (65-81 jaar), geslacht, ras (blank, zwart en Aziatisch) en lichaamsgewicht hadden geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van alogliptine. Er zijn geen dosisaanpassingen nodig (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten
De farmacokinetiek van alogliptine na orale doses alogliptinebenzoaat is geëvalueerd bij kinderen van 10 tot 17 jaar oud met diabetes mellitus type 2. In de populatiefarmacokinetische analyse bleek de gemiddelde blootstelling bij kinderen wat lager, d.w.z. minder dan 25% verschil met AUC_{τ} en Cmax van de blootstelling bij volwassenen na meerdere dagelijkse doses van 25 mg (zie rubriek 4.2). Het lichaamsgewicht varieerde bij kinderen van 54,5 tot 195 kg en bij volwassenen van 71,7 tot 130 kg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxicologie.

De NOAEL-waarde (*no-observed-adverse-effect level*) in de toxiciteitsonderzoeken bij herhaalde dosering bij ratten en honden, die respectievelijk 26 en 39 weken duurden, leverde blootstellingsgrenzen op die respectievelijk ongeveer 147 maal en 227 maal hoger waren dan de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen dosering van 25 mg alogliptine.

Alogliptine was in een standaardreeks van *in-vitro*- en *in-vivo*-genotoxiciteitsonderzoeken niet genotoxisch.

Alogliptine was in 2 jaar durende carcinogeniteitsonderzoeken bij ratten en muizen niet carcinogeen. Minimale tot lichte eenvoudige overgangscelhyperplasie werd gezien in de urineblaas van mannelijke ratten, bij de laagste gebruikte dosis (27 keer de humane blootstelling) zonder vaststellen van een duidelijke NOEL (no observed effect level).

Er werden geen nadelige effecten van alogliptine waargenomen op de vruchtbaarheid, reproductieve functie of vroege embryo-ontwikkeling bij ratten, tot op een systemische blootstelling die veel hoger was dan de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen dosering. Hoewel de vruchtbaarheid niet werd aangetast, werd een lichte statistische stijging van het aantal afwijkende spermacellen waargenomen bij mannetjesratten, bij een blootstelling die veel hoger was dan de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen dosering.

Placentale transfer van alogliptine treedt op bij ratten.

Alogliptine was bij ratten of konijnen niet teratogeen bij een systemische blootstelling op het niveau van de NOAEL-waarden, die veel hoger is dan de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen dosering. Hogere doses alogliptine waren niet teratogeen, maar leidden tot maternale toxiciteit en gingen gepaard met vertraagde en/of ontbrekende ossificatie van botten en afgenomen lichaamsgewicht van de foetus.

In een onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten hadden blootstellingen die veel hoger waren dan de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen dosering, geen schadelijke effecten op de ontwikkeling van het embryo of op de groei en ontwikkeling van de nakomelingen. Hogere doses alogliptine leidden tot afgenomen lichaamsgewicht van de nakomelingen en gaven enige effecten op de ontwikkeling die als secundair aan het lagere lichaamsgewicht werden beschouwd.

Onderzoek met zogende ratten wijst erop dat alogliptine in melk wordt uitgescheiden.

Er werden geen alogliptine-gerelateerde effecten waargenomen bij juveniele ratten na herhaalde toediening gedurende 4 en 8 weken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Macrogol 8000

Drukinkt

Schellak
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van polychloortrifluorethyleen (PCTFE)/polyvinylchloride (PVC) met aluminium doordrukfolie ter afdekking. Verpakkingsgrootten van 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 of 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/844/001-030

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/09/2013
Datum van laatste verlenging: 24 mei 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).