

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vipidia 6,25 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene benzoato de alogliptina equivalente a 6,25 mg de aligliptina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película, de forma oval (de aproximadamente 9,1 mm de largo por 5,1 mm de ancho), biconvexos, de color rosa claro, con la inscripción "TAK" y "ALG-6.25" impresa en tinta gris en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vipidia está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 a partir de los 18 años de edad, para mejorar el control glucémico en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluida la insulina, cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1 para consultar la información disponible sobre las diferentes combinaciones).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Para los diferentes regímenes posológicos, Vipidia está disponible en comprimidos recubiertos con película en concentraciones de 25 mg, 12,5 mg y 6,25 mg.

Adultos (≥ 18 años de edad)

La dosis recomendada de alogliptina es un comprimido de 25 mg una vez al día como terapia adicional a metformina, una tiazolidindiona, una sulfonilurea o insulina, o como terapia triple con metformina y una tiazolidindiona o insulina.

Cuando se utiliza alogliptina en combinación con metformina y/o una tiazolidindiona, se deberá mantener la dosis de metformina y/o la tiazolidindiona, y se administrará Vipidia en forma concomitante.

Cuando se utiliza alogliptina en combinación con una sulfonilurea o insulina, puede considerarse una dosis menor de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

Se debe tener precaución cuando se utiliza alogliptina en combinación con metformina y una tiazolidindiona, ya que se ha observado un aumento del riesgo de hipoglucemia con esta terapia triple (ver sección 4.4). En caso de hipoglucemia, puede considerarse una dosis menor de la tiazolidindiona o de metformina.

No se ha establecido completamente la seguridad ni la eficacia de alogliptina cuando se utiliza como terapia triple con metformina y una sulfonilurea.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

No es necesario un ajuste de la dosis en función de la edad. Sin embargo, la administración de alogliptina deberá ser conservadora en pacientes de edad avanzada, dado el potencial de disminución de la función renal en esta población.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 50 a ≤ 80 ml/min), no es necesario un ajuste de la dosis de alogliptina (ver sección 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 a ≤ 50 ml/min), debe administrarse la mitad de la dosis recomendada de alogliptina (12,5 mg una vez al día; ver sección 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que requiere diálisis, se debe administrar un cuarto de la dosis recomendada de alogliptina (6,25 mg una vez al día). Alogliptina puede administrarse sin tener en cuenta el tiempo de diálisis. La experiencia en pacientes que requieren diálisis renal es limitada. No se ha estudiado el tratamiento con alogliptina en pacientes que reciben diálisis peritoneal (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Se recomienda una evaluación adecuada de la función renal antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente de forma periódica (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuaciones en la escala de Child-Pugh de 5 a 9). Alogliptina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9), y en consecuencia, no se recomienda su utilización en estos pacientes (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Vipidia en niños y adolescentes de < 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Vipidia debe tomarse una vez al día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua.

En caso de olvidar una dosis, debe administrársela tan pronto como el paciente lo recuerde. No debe tomarse una dosis doble en el mismo día.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o antecedentes de una reacción grave de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacción

anafiláctica, shock anafiláctico y angioedema, a cualquier inhibidor de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4) (ver las secciones 4.4 y 4.8).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

Vipidia no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Vipidia no reemplaza a la insulina en los pacientes que la requieren.

Uso con otros medicamentos antihiper glucemiantes e hipoglucemia

Debido al aumento del riesgo de hipoglucemia en combinación con una sulfonilurea, insulina o terapia combinada con tiazolidindiona más metformina, puede considerarse una dosis menor de estos medicamentos para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando estos se utilicen en combinación con alogliptina (ver sección 4.2).

Combinaciones no estudiadas

Alogliptina no ha sido estudiada en combinación con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) ni con análogos del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), ni formalmente como terapia triple con metformina y una sulfonilurea.

Insuficiencia renal

Como es preciso ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o con enfermedad renal terminal que requiere diálisis, se recomienda una adecuada evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento con alogliptina, y de forma periódica posteriormente (ver sección 4.2).

La experiencia en pacientes que requieren diálisis renal es limitada. No se ha estudiado el tratamiento con alogliptina en pacientes que reciben diálisis peritoneal (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Alogliptina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9), y en consecuencia, no se recomienda su utilización en estos pacientes (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia cardiaca

La experiencia con el uso de alogliptina en ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de grado III y IV, según la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA), es limitada y se recomienda tener precaución con estos pacientes.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas reacciones anafilácticas, angioedema y enfermedades cutáneas exfoliativas que incluyen el síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme con los inhibidores de la DPP-4, y han sido notificadas espontáneamente para alogliptina en el ámbito de la postcomercialización. En los estudios clínicos de alogliptina se notificaron reacciones anafilácticas con una incidencia baja.

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En un análisis conjunto de los datos de 13 estudios, las tasas globales informes de pancreatitis en

pacientes tratados con 25 mg de alogliptina, 12,5 mg de alogliptina, control activo o placebo fueron de 2, 1, 1 o 0 acontecimientos por cada 1000 pacientes-año, respectivamente. En el estudio de resultados cardiovasculares, las tasas de pancreatitis notificadas en pacientes tratados con alogliptina o placebo fueron de 3 o 2 acontecimientos respectivamente por cada 1000 pacientes-año. Ha habido notificaciones espontáneas de reacciones adversas de pancreatitis aguda en el entorno de postcomercialización. Se debe informar a los pacientes del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso, que puede irradiarse hacia la espalda. Si se sospecha una pancreatitis se debe suspender el tratamiento con Vipidia; en caso de confirmarse una pancreatitis aguda, no debe reanudarse la administración del medicamento. Se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Efectos hepáticos

Se han recibido informes postcomercialización de disfunción hepática, incluyendo insuficiencia hepática. No se ha establecido una relación causal. Se debe observar cuidadosamente a los pacientes para detectar posibles anomalías hepáticas. Deben realizarse pruebas de función hepáticas con celeridad en los pacientes con síntomas que sugieran una lesión hepática. Si se encuentra alguna anomalía y no se establece una etiología alternativa, debe considerarse la suspensión del tratamiento con alogliptina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre alogliptina

Alogliptina se excreta principalmente inalterada en la orina, y la metabolización por el sistema enzimático del citocromo (CYP) P450 es mínima (ver sección 5.2). En consecuencia, no es de esperar que se produzcan interacciones con inhibidores del CYP, ni se las ha observado.

Los resultados de los estudios clínicos de interacción demuestran además que los fármacos gemfibrozilo (un inhibidor del CYP2C8/9), fluconazol (inhibidor del CYP2C9), ketoconazol (inhibidor del CYP3A4), ciclosporina (inhibidor de la glicoproteína p), voglibosa (inhibidor de la alfa-glucosidasa), digoxina, metformina, cimetidina, pioglitazona y atorvastatina no ejercen ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de alogliptina.

Efectos de alogliptina sobre otros medicamentos

Los estudios *in vitro* sugieren que alogliptina no inhibe ni induce isoformas del CYP 450 en las concentraciones alcanzadas con la dosis recomendada de 25 mg de alogliptina (ver sección 5.2). En consecuencia, no es de esperar que se produzcan interacciones con sustratos de isoformas del CYP450, ni se las ha observado. En estudios *in vitro*, se encontró que alogliptina no es ni sustrato ni inhibidor de los transportadores clave asociados con la disposición del fármaco en los riñones: transportador de aniones orgánicos 1, transportador de aniones orgánicos 3 o transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2). Además, los datos clínicos no sugieren una interacción con inhibidores ni sustratos de la glicoproteína p.

En los estudios clínicos, alogliptina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la cafeína, (R)-warfarina, pioglitazona, gliburida, tolbutamida, (S)-warfarina, dextrometorfano, atorvastatina, midazolam, un anticonceptivo oral (noretindrona y etinilestradiol), digoxina, fexofenadina, metformina ni cimetidina, lo que proporciona evidencia *in vivo* de una baja propensión a provocar interacciones con sustratos del CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, glicoproteína p y OCT2.

En sujetos sanos, alogliptina no tuvo ningún efecto sobre el tiempo de protrombina ni sobre la razón normalizada internacional (INR) al administrarse de forma concomitante con warfarina.

Combinación con otros medicamentos antidiabéticos

Los resultados de estudios con metformina, pioglitazona (tiazolidindiona), voglibosa (inhibidor de la alfa-glucosidasa) y gliburida (sulfonilurea) no han mostrado ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de alogliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de alogliptina durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si alogliptina se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado excreción de alogliptina en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir un riesgo para el niño lactante.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con alogliptina tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con alogliptina para la madre.

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de alogliptina sobre la fertilidad en seres humanos. En los estudios en animales no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Vipidia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes con respecto al riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando se combina con una sulfonilurea, insulina o terapia combinada con tiazolidindiona más metformina.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La información proporcionada se basa en un total de 9405 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, incluyendo a 3750 pacientes tratados con 25 mg de alogliptina y 2476 pacientes tratados con 12,5 mg de alogliptina, que participaron en un estudio clínico de fase 2 o 12 estudios de fase 3, doble ciego y controlados con placebo o con control activo. Además, se llevó a cabo un estudio de resultados cardiovasculares en el que participaron 5380 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y un episodio reciente de síndrome coronario agudo, de los cuales 2701 fueron aleatorizados al tratamiento con alogliptina, mientras que los 2679 pacientes restantes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con placebo. Estos estudios evaluaron los efectos de alogliptina sobre el control glucémico y su seguridad como monoterapia, como terapia combinada inicial con metformina o una tiazolidindiona, y como terapia adicional a metformina, a una sulfonilurea, a una tiazolidindiona (con o sin metformina o una sulfonilurea) o a insulina (con o sin metformina).

En un análisis conjunto de los datos de 13 estudios, las incidencias globales de acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves y acontecimientos adversos que provocan la suspensión del tratamiento fueron comparables en los pacientes tratados con 25 mg de alogliptina, con 12,5 mg de

alogliptina, con control activo o con placebo. La reacción adversa más frecuente en pacientes tratados con 25 mg de alogliptina fue la cefalea.

La seguridad de alogliptina entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) y los que no son pacientes de edad avanzada (< 65 años de edad) fue similar.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por órgano o sistema y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

A continuación (Tabla 1) se enumeran las reacciones adversas observadas en el conjunto de los estudios clínicos pivotaes controlados fase 3, de alogliptina como monoterapia y como terapia en combinación, en los que participaron 5659 pacientes.

Tabla 1: Reacciones adversas observadas en el conjunto de estudios clínicos pivotaes controlados fase 3	
Sistema de clasificación de organo Reacción adversa	Frecuencia de las reacciones adversas
<i>Infecciones e infestaciones</i> Infecciones del tracto respiratorio superior Nasofaringitis	Frecuente Frecuente
<i>Trastornos del sistema nervioso</i> Cefalea	Frecuente
<i>Trastornos gastrointestinales</i> Dolor abdominal Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Frecuente Frecuente
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> Prurito Erupción	Frecuente Frecuente

Experiencia postcomercialización

La Tabla 2 muestra otras reacciones adversas que han sido notificadas espontáneamente en la etapa postcomercialización.

Tabla 2: Reacciones adversas a alogliptina notificadas espontáneamente postcomercialización	
Sistema de clasificación de organo Reacción adversa	Frecuencia de las reacciones adversas
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i> Hipersensibilidad	No conocida
<i>Trastornos gastrointestinales</i> Pancreatitis aguda	No conocida
<i>Trastornos hepatobiliares</i> Disfunción hepática incluida insuficiencia hepática	No conocida
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> Enfermedades cutáneas exfoliativas, incluido síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Angioedema Urticaria	No conocida No conocida No conocida No conocida

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Las dosis mayores de alogliptina administradas en estudios clínicos fueron dosis únicas de 800 mg a sujetos sanos, y dosis de 400 mg una vez al día durante 14 días a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (equivalentes a 32 veces y 16 veces la dosis diaria recomendada de 25 mg de alogliptina, respectivamente).

Manejo

En caso de una sobredosis, deberán emplearse las medidas de apoyo pertinentes en función del estado clínico del paciente.

Por hemodiálisis se eliminan cantidades mínimas de alogliptina (se eliminó aproximadamente un 7% de la sustancia durante una sesión de hemodiálisis de 3 horas). En consecuencia, la hemodiálisis presenta un escaso beneficio clínico ante una sobredosis. Se desconoce si alogliptina se elimina por diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos utilizados en diabetes; inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4).

Código ATC: A10BH04.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Alogliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la DPP-4, >10 000 veces más selectiva para DPP-4 que para otras enzimas relacionadas, incluidas DPP-8 y DPP-9. La enzima DPP-4 es la principal enzima involucrada en la rápida degradación de las hormonas incretinas, el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), que son liberados por el intestino y cuyos niveles se elevan en respuesta a la ingesta de alimentos. El GLP-1 y el GIP aumentan la biosíntesis de la insulina y la secreción de las células beta pancreáticas, en tanto el GLP-1 además inhibe la secreción de glucagón y la producción de glucosa hepática. En consecuencia, alogliptina mejora el control glucémico a través de un mecanismo dependiente de la glucosa, por el cual se mejora la liberación de insulina y se suprimen los niveles de glucagón cuando los niveles de glucosa son elevados.

Eficacia clínica

Alogliptina ha sido estudiada como monoterapia, como terapia inicial combinada con metformina o una tiazolidindiona, y como terapia añadida a metformina, una sulfonilurea, una tiazolidindiona (con o sin metformina o una sulfonilurea) o a insulina (con o sin metformina).

La administración de 25 mg de alogliptina a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 produjo una inhibición máxima de DPP-4 en un periodo de 1 a 2 horas, y superó el 93% tanto después de una única dosis de 25 mg como tras 14 días de administración una vez al día. La inhibición de DPP-4 permaneció por encima del 81% a las 24 horas después de 14 días de administración. Al promediar las concentraciones de glucosa postprandial a las 4 horas en desayuno, almuerzo y cena, los 14 días de

tratamiento con 25 mg de alogliptina dieron lugar a una reducción media corregida con placebo con respecto al valor inicial de -35,2 mg/dl.

Tanto la administración de 25 mg de alogliptina sola como en combinación con 30 mg de pioglitazona mostraron descensos significativos en los valores de glucosa postprandial y glucagón postprandial, a la vez que se aumentaron significativamente los niveles de GLP-1 activo postprandial en la semana 16, en comparación con el placebo ($p < 0,05$). Además, la administración de 25 mg de alogliptina sola y en combinación con 30 mg de pioglitazona produjo reducciones estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en los triglicéridos totales en la semana 16, en términos de variación del $AUC_{(0-8)}$ incremental postprandial con respecto al valor inicial, en comparación con el placebo.

Un total de 14.779 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, incluyendo 6448 pacientes tratados con 25 mg de alogliptina y 2476 pacientes tratados con 12,5 mg de alogliptina, participaron en un estudio clínico de fase 2 o en 13 de fase 3 (incluido el estudio de resultados cardiovasculares), doble ciego y controlados con placebo o con control activo, llevados a cabo para evaluar los efectos de alogliptina sobre el control glucémico y su seguridad. En estos estudios, 2257 pacientes tratados con alogliptina tenían ≥ 65 años de edad, y 386 pacientes tratados con alogliptina tenían ≥ 75 años de edad. Estos estudios incluyeron 5744 pacientes con insuficiencia renal leve, 1290 pacientes con insuficiencia renal moderada y 82 pacientes con insuficiencia renal grave/enfermedad renal terminal tratados con alogliptina.

Globalmente, el tratamiento con la dosis diaria recomendada de 25 mg de alogliptina mejoró el control glucémico al ser administrada tanto en monoterapia como en terapia combinada inicial o añadida. Esto se determinó por las reducciones clínicamente relevantes y estadísticamente significativas en los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y glucosa plasmática en ayunas, comparado con el control, desde el valor inicial hasta el final del estudio. Las reducciones en HbA1c fueron similares en los distintos subgrupos, incluyendo insuficiencia renal, edad, sexo e índice de masa corporal, mientras que las diferencias entre razas (por ejemplo blanca y no-blanca) fueron pequeñas. También se observaron reducciones clínicamente significativas en HbA1c frente al control con 25 mg de alogliptina, con independencia del tratamiento de base inicial. Un valor de HbA1c más elevado al inicio se asoció con una mayor reducción de HbA1c. En general, los efectos de alogliptina sobre el peso corporal y los lípidos fueron neutros.

Alogliptina como monoterapia

El tratamiento con 25 mg de alogliptina una vez al día dio lugar a mejorías estadísticamente significativas con respecto al valor inicial de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas, comparado con placebo o control, en la semana 26 (Tabla 3).

Alogliptina como terapia añadida a metformina

La adición de 25 mg de alogliptina una vez al día al tratamiento con hidrocloreto de metformina (dosis media = 1847 mg) dio lugar a mejorías estadísticamente significativas con respecto a los valores iniciales de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas en la semana 26, en comparación con la adición de placebo (Tabla 3). Una cantidad significativamente mayor de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina (44,4%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c de $\leq 7,0\%$, frente a los que habían recibido placebo (18,3%), en la semana 26 ($p < 0,001$).

La adición de una dosis diaria de 25 mg de alogliptina al tratamiento con hidrocloreto de metformina (dosis media = 1835 mg) dio lugar a mejorías con respecto a los valores iniciales de HbA1c en las semanas 52 y 104. En la semana 52, la reducción de la HbA1c con el tratamiento de 25 mg de alogliptina más metformina (-0,76%, tabla 4) fue similar a la obtenida con glipizida (dosis media = 5,2 mg) más hidrocloreto de metformina (dosis media = 1824 mg, -0,73%). En la semana 104, la reducción de la HbA1c con la 25 mg de alogliptina más metformina (-0,72%, tabla 4) fue superior a la obtenida con glipizida más metformina (-0,59%). En la semana 52 la variación media con respecto a los valores iniciales de glucosa plasmática en ayunas para 25 mg de alogliptina más metformina fue significativamente mayor que para glipizida más metformina ($p < 0,001$). En la semana 104, la variación media respecto a los valores iniciales de glucosa plasmática en ayunas con el tratamiento de 25 mg de alogliptina más metformina fue de -3,2 mg/dl, frente a 5,4 mg/dl en el caso de glipizida más

metformina. Una mayor cantidad de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina y metformina (48,5%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c $\leq 7,0\%$, frente a los que habían recibido glipizida y metformina (42,8%) ($p=0,004$).

Alogliptina como terapia añadida a una sulfonilurea

La adición de 25 mg de alogliptina una vez al día al tratamiento con gliburida (dosis media = 12,2 mg) dio lugar a mejorías estadísticamente significativas con respecto a los valores iniciales de HbA1c en la semana 26, en comparación con la adición de placebo (Tabla 3). La variación media con respecto al valor inicial de glucosa plasmática en ayunas en la semana 26 con la administración de 25 mg de alogliptina mostró una reducción de 8,4 mg/dl, frente a un aumento de 2,2 mg/dl con placebo. Una cantidad significativamente mayor de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina (34,8%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c de $\leq 7,0\%$, frente a los que habían recibido placebo (18,2%), en la semana 26 ($p=0,002$).

Alogliptina como terapia añadida a una tiazolidindiona

La adición de 25 mg de alogliptina una vez al día al tratamiento con pioglitazona (dosis media = 35,0 mg, con o sin metformina o una sulfonilurea) dio lugar a mejorías estadísticamente significativas con respecto a los valores iniciales de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas en la semana 26, en comparación con la adición de placebo (Tabla 3). También se observaron reducciones clínicamente significativas en HbA1c, en comparación con el placebo, con 25 mg de alogliptina, con independencia de que los pacientes estuvieran recibiendo tratamiento concomitante con metformina o sulfonilurea. Una cantidad significativamente mayor de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina (49,2%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c de $\leq 7,0\%$, frente a los que habían recibido placebo (34,0%), en la semana 26 ($p=0,004$).

Alogliptina como terapia añadida a una tiazolidindiona con metformina

La adición de 25 mg de alogliptina una vez al día al tratamiento con 30 mg de pioglitazona y hidrocloreuro de metformina (dosis media = 1867,9 mg) dio lugar a mejorías con respecto al valor inicial de HbA1c en la semana 52, que fueron no inferiores y estadísticamente superiores a las producidas por el tratamiento con 45 mg de pioglitazona y hidrocloreuro de metformina (dosis media = 1847,6 mg, Tabla 4). Las reducciones significativas en HbA1c observadas con 25 mg de alogliptina más 30 mg de pioglitazona y metformina fueron coherentes a lo largo de todo el periodo de 52 semanas de tratamiento, en comparación con 45 mg de pioglitazona y metformina ($p<0,001$ en todos los puntos temporales). Además, la variación media con respecto al valor inicial de glucosa plasmática en ayunas en la semana 52 para la administración de 25 mg de alogliptina más 30 mg de pioglitazona y metformina fue significativamente superior a la observada con la administración de 45 mg de pioglitazona y metformina ($p<0,001$). Una cantidad significativamente mayor de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina más 30 mg de pioglitazona y metformina (33,2%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c de $\leq 7,0\%$, frente a los que habían recibido 45 mg de pioglitazona y metformina (21,3%), en la semana 52 ($p<0,001$).

Alogliptina como terapia añadida a insulina (con o sin metformina)

La adición de 25 mg de alogliptina una vez al día al tratamiento con insulina (dosis media = 56,5 UI, con o sin metformina) dio lugar a mejorías estadísticamente significativas con respecto a los valores iniciales de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas en la semana 26, en comparación con la adición de placebo (Tabla 3). Se observaron reducciones clínicamente significativas en HbA1c, en comparación con placebo, con 25 mg de alogliptina, con independencia de que los pacientes estuvieran recibiendo tratamiento concomitante con metformina. Una cantidad mayor de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina (7,8%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c de $\leq 7,0\%$, frente a los que habían recibido placebo (0,8%), en la semana 26.

Tabla 3: Variación en HbA1c (%) en la semana 26 con respecto al valor basal, en estudios controlados con placebo, con alogliptina 25 mg, (FAS, LOCF)			
Estudio	Media inicial de HbA1c (%) (DE)	Variación media respecto al inicio en HbA1c (%)[†] (EE)	Variación respecto al inicio en HbA1c corregida por placebo (%)[†] (IC bilateral del 95%)
<i>Estudio de monoterapia, controlado con placebo</i>			
Alogliptina 25 mg una vez al día (n=128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80, -0,35)
<i>Estudios de tratamientos en combinación, controlados con placebo</i>			
Alogliptina 25 mg una vez al día con metformina (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
Alogliptina 25 mg una vez al día con una sulfonilurea (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Alogliptina 25 mg una vez al día con una tiazolidindiona ± metformina o una sulfonilurea (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
Alogliptina 25 mg una vez al día con insulina ± metformina (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = conjunto de análisis completo LOCF = extrapolación de la última observación [†] Medias de mínimos cuadrados ajustadas por tratamiento previo con antihiper glucemiantes y valores basales * p<0,001 comparado con placebo o placebo + tratamiento combinado			

Tabla 4: Variación en HbA1c (%) con respecto al valor basal en estudios con control activo con alogliptina 25 mg (PPS, LOCF)			
Estudio	Media inicial de HbA1c (%) (DE)	Variación media respecto al inicio en HbA1c (%)[†] (EE)	Variación respecto al inicio en HbA1c corregida por tratamiento (%)[†] (IC unilateral)
<i>Estudios de tratamientos en combinación</i>			
Alogliptina 25 mg una vez al día con metformina frente a sulfonilurea + metformina			
Variación en la semana 52 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-infinito, 0,059)
Variación en la semana 104 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-infinito, -0,006)
Alogliptina 25 mg una vez al día con una tiazolidindiona + metformina frente a tiazolidindiona en dosis titulada + metformina			
Variación en la semana 26 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-infinito, -0,35)
Variación en la semana 52 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-infinito, -0,28)
PPS = conjunto por protocolo LOCF = extrapolación de la última observación * No inferioridad y superioridad demostradas estadísticamente [†] Medias de mínimos cuadrados ajustadas por tratamiento previo con antihiper glucemiantes y valores basales			

Pacientes con insuficiencia renal

La eficacia y la seguridad de las dosis recomendadas de alogliptina se investigaron por separado en un subgrupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal grave/nefropatía terminal, en un estudio controlado con placebo (59 pacientes tratados con alogliptina y 56 pacientes con placebo, durante 6 meses), y se encontró que eran coherentes con el perfil obtenido en pacientes con función renal normal.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

La eficacia de alogliptina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y ≥ 65 años de edad, en un análisis conjunto de cinco estudios controlados con placebo de 26 semanas de duración, fue coherente con la observada en pacientes de < 65 años de edad.

Además, el tratamiento con 25 mg de alogliptina una vez al día dio lugar a mejoras con respecto al valor basal de HbA1c en la semana 52 que fueron similares a las producidas por la administración de glipizida (dosis media = 5,4 mg). Es importante destacar que a pesar de que alogliptina y la glipizida tuvieron variaciones similares en HbA1c y glucosa plasmática en ayunas con respecto al inicio, los episodios de hipoglucemia fueron notablemente menos frecuentes en los pacientes que recibían 25 mg de alogliptina (5,4%) en comparación con los que recibieron glipizida (26,0%).

Seguridad clínica

Seguridad cardiovascular

En un análisis agrupado de los datos de 13 estudios, las incidencias globales de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal fueron comparables entre los pacientes tratados con 25 mg de alogliptina, control activo o placebo.

Además, se llevó a cabo un estudio prospectivo y aleatorizado de seguridad de resultados cardiovasculares con 5380 pacientes con alto riesgo cardiovascular subyacente para evaluar el efecto de alogliptina en comparación con el placebo (al añadirse al tratamiento de referencia) sobre las complicaciones cardiovasculares graves (MACE), incluido el tiempo hasta la primera manifestación de cualquier acontecimiento de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal en pacientes que habían experimentado recientemente (de 15 a 90 días) un episodio coronario agudo. En el momento del inicio del estudio, los pacientes tenían una media de edad de 61 años, una duración media de la diabetes de 9,2 años y una concentración media de HbA1c del 8,0%.

El estudio demostró que alogliptina no aumentó el riesgo de sufrir una MACE en comparación con el placebo [cociente de riesgos instantáneos: 0,96; intervalo de confianza unilateral del 99%: 0-1,16]. En el grupo tratado con alogliptina, el 11,3% de los pacientes experimentó una MACE frente al 11,8% de los pacientes del grupo placebo.

Tabla 5. MACE observadas en estudio de resultados cardiovasculares		
	Número de pacientes (%)	
	Alogliptina 25 mg	Placebo
	N=2701	N=2679
Criterio de valoración principal compuesto [primer acontecimiento de muerte CV, IM no mortal y ACV no mortal]	305 (11,3)	316 (11,8)
Muerte cardiovascular*	89 (3,3)	111 (4,1)
Infarto de miocardio no mortal	187 (6,9)	173 (6,5)
ACV no mortal	29 (1,1)	32 (1,2)
* De manera global, 153 sujetos (5,7%) del grupo alogliptina y 173 sujetos (6,5%) del grupo placebo murieron (mortalidad por cualquier causa)		

Hubo 703 pacientes que experimentaron un acontecimiento del criterio de valoración secundario compuesto de MACE (primer acontecimiento de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal y revascularización urgente debido a angina inestable). En el grupo alogliptina, el 12,7% (344 sujetos) experimentó un acontecimiento del criterio de valoración secundario compuesto de MACE, frente al 13,4% (359 sujetos) del grupo placebo [cociente de riesgos instantáneos = 0,95; intervalo de confianza unilateral del 99%: 0-1,14].

Hipoglucemia

En un análisis conjunto de los datos de 12 estudios, la incidencia global de episodios de hipoglucemia fue inferior en los pacientes tratados con 25 mg de alogliptina que en los tratados con 12,5 mg de alogliptina, control activo o placebo (3,6%, 4,6%, 12,9% y 6,2%, respectivamente). La mayoría de estos episodios fueron de intensidad leve a moderada. La incidencia global de episodios de hipoglucemia grave fue comparable en los pacientes tratados con 25 mg de alogliptina o 12,5 mg de alogliptina, y menor que la incidencia en los pacientes tratados con control activo o placebo (0,1%, 0,1%, 0,4% y 0,4%, respectivamente). En el estudio prospectivo, aleatorizado y controlado de resultados cardiovasculares, los episodios de hipoglucemia notificados por el investigador fueron

similares entre los pacientes tratados con placebo (6,5%) y los pacientes tratados con alogliptina (6,7%) además del tratamiento de referencia.

En un ensayo clínico de alogliptina en monoterapia, la incidencia de hipoglucemia fue similar a la observada con placebo, e inferior a la del placebo en otro ensayo clínico como tratamiento añadido a una sulfonilurea.

Se observaron mayores tasas de hipoglucemia con la terapia triple con tiazolidindiona y metformina y en combinación con insulina, tal como se ha observado con otros inhibidores de la DPP-4.

Se considera que los pacientes (≥ 65 años de edad) con diabetes mellitus tipo 2 son más susceptibles a sufrir episodios de hipoglucemia que los pacientes de < 65 años de edad. En un análisis conjunto de los datos de 12 estudios, la incidencia global de episodios de hipoglucemia fue similar en los pacientes de ≥ 65 años de edad tratados con 25 mg de alogliptina (3,8%) a la observada en pacientes de < 65 años de edad (3,6%).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Vipidia en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de alogliptina ha demostrado ser similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de alogliptina es de aproximadamente el 100%.

La administración con una comida con alto contenido en grasas no produjo ningún cambio en la exposición total ni en la exposición máxima a alogliptina. En consecuencia, Vipidia puede administrarse con o sin alimentos.

Tras la administración de dosis únicas por vía oral de hasta 800 mg en sujetos sanos, alogliptina se absorbió rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas se produjeron de 1 a 2 horas (mediana de T_{max}) después de la administración.

No se observó ninguna acumulación clínicamente relevante tras la administración de dosis múltiples en sujetos sanos ni en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

La exposición total y la exposición máxima a alogliptina aumentaron proporcionalmente con dosis únicas de 6,25 mg hasta un máximo de 100 mg de alogliptina (lo que abarca el rango de dosis terapéuticas). El coeficiente de variación inter-sujetos para el AUC de alogliptina fue pequeño (17%).

Distribución

Tras una dosis única intravenosa de 12,5 mg de alogliptina en sujetos sanos, el volumen de distribución durante la fase terminal fue de 417 l, lo que indica una buena distribución del fármaco en los tejidos.

La unión de alogliptina a proteínas plasmáticas es del 20-30%.

Biotransformación

Alogliptina no se metaboliza de forma extensiva; el 60-70% de la dosis se excreta como fármaco inalterado en la orina.

Se detectaron dos metabolitos menores tras la administración de una dosis oral de [¹⁴C] alogliptina, alogliptina N-desmetilada, M-I (< 1% del compuesto original), y alogliptina N-acetilada, M-II (< 6% del compuesto original). M-I es un metabolito activo, y un inhibidor altamente selectivo de la DPP-4 similar a alogliptina; M-II no muestra ninguna actividad inhibitoria con respecto a la DPP-4 ni a otras enzimas relacionadas con la DPP. Los datos *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 contribuyen al metabolismo limitado de alogliptina.

Los estudios *in vitro* indican que alogliptina no es inductora de CYP1A2, CYP2B6 y CYP2C9, ni inhibidora de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 en las concentraciones que se alcanzan con la dosis recomendada de 25 mg de alogliptina. Los estudios *in vitro* han demostrado que alogliptina es un inductor leve de la enzima CYP3A4, pero no ha demostrado inducir la CYP3A4 en estudios *in vivo*.

En estudios *in vitro*, alogliptina no fue inhibidora de los siguientes transportadores renales: OAT1, OAT3 ni OCT2.

Alogliptina existe predominantemente en forma de (R)-enantiómero (> 99%), y experimenta una conversión quiral a (S)-enantiómero escasa o nula *in vivo*. El (S)-enantiómero es indetectable con dosis terapéuticas.

Eliminación

Alogliptina se eliminó con una semivida terminal media ($T_{1/2}$) de aproximadamente 21 horas.

Tras la administración de una dosis oral de [¹⁴C] alogliptina, el 76% de la radioactividad total se eliminó en la orina y el 13% se recuperó en las heces.

El aclaramiento renal promedio de alogliptina (170 ml/min) fue superior a la tasa de filtración glomerular estimada promedio (aprox. 120 ml/min), lo que sugiere cierta excreción renal activa.

Dependencia del tiempo

La exposición total ($AUC_{(0-inf)}$) a alogliptina tras la administración de una dosis única fue similar a la exposición durante un intervalo de dosis ($AUC_{(0-24)}$) tras 6 días de administración una vez al día. Esto indica que no hay una dependencia del tiempo en la cinética de alogliptina tras la administración de múltiples dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se administró una dosis única de 50 mg de alogliptina a 4 grupos de pacientes con diversos grados de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina (CrCl) utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault): leve ($CrCl = > 50$ a ≤ 80 ml/min), moderada ($CrCl = \geq 30$ a ≤ 50 ml/min), grave ($CrCl = < 30$ ml/min) y enfermedad renal terminal en hemodiálisis.

Se observó un aumento de aproximadamente 1,7 veces en el AUC para alogliptina en los pacientes con insuficiencia renal leve. Sin embargo, como la distribución de los valores del AUC para alogliptina en estos pacientes se encontraba dentro del mismo rango que los sujetos de control, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (ver sección 4.2).

En los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, o enfermedad renal terminal en hemodiálisis, se observó un aumento de la exposición sistémica a alogliptina de aproximadamente 2 y

4 veces, respectivamente. (Los pacientes con enfermedad renal terminal fueron sometidos a hemodiálisis inmediatamente después de la administración de alogliptina. Sobre la base de las concentraciones medias del dializado, aproximadamente el 7% del fármaco fue eliminado durante una sesión de hemodiálisis de 3 horas). Por lo tanto, para mantener exposiciones sistémicas a alogliptina similares a las observadas en pacientes con una función renal normal, se deben utilizar dosis menores de alogliptina en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, o enfermedad renal terminal que requiere diálisis (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

La exposición total a alogliptina fue aproximadamente un 10% inferior, y la exposición máxima aproximadamente un 8% inferior en los pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con los sujetos sanos de control. La magnitud de estas reducciones no se consideró clínicamente relevante. En consecuencia, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuaciones en la escala de Child-Pugh de 5 a 9). Alogliptina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9, ver sección 4.2).

Edad, sexo, raza, peso corporal

La edad (65-81 años), el sexo, la raza (blanca, negra y asiática) y el peso corporal no tuvieron ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de alogliptina. No es necesario un ajuste de la dosis (ver sección 4.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la farmacocinética de alogliptina en niños y adolescentes de < 18 años de edad. No hay datos disponibles (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicología.

El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) en los estudios de toxicidad en dosis repetidas en ratas y perros de un máximo de 26 y 39 semanas de duración, respectivamente, produjo márgenes de exposición que fueron aproximadamente 147 y 227 veces, respectivamente, la exposición en seres humanos con la dosis recomendada de 25 mg de alogliptina.

Alogliptina no resultó genotóxica en una batería estándar de estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*.

Alogliptina no resultó carcinógena en estudios de carcinogénesis de 2 años realizados en ratas y ratones. Se observó hiperplasia simple de células transicionales, de carácter mínimo a leve, en la vejiga urinaria de ratas macho con la menor dosis utilizada (27 veces la exposición en humanos), sin establecimiento de un NOEL (nivel sin efectos observados) claro.

No se observaron efectos adversos de alogliptina sobre la fertilidad, el comportamiento reproductivo ni el desarrollo embrionario temprano en ratas hasta una exposición sistémica muy superior a la exposición en humanos con la dosis recomendada. Si bien la fertilidad no se vio afectada, se observó un ligero aumento estadístico en la cantidad de espermatozoides anormales en los machos a una exposición muy superior a la exposición en humanos con la dosis recomendada.

En ratas se produce la transferencia placentaria de alogliptina.

Alogliptina no resultó teratógena en ratas ni conejos con una exposición sistémica en los NOAEL muy superior a la exposición en humanos con la dosis recomendada. Dosis mayores de alogliptina no resultaron teratógenas pero dieron lugar a toxicidad materna, y se asociaron con retraso y/o falta de osificación y una disminución en el peso corporal de los fetos.

En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, exposiciones muy superiores a la exposición en humanos con la dosis recomendada no dañaron al embrión en desarrollo ni afectaron el crecimiento y desarrollo de las crías. Dosis mayores de alogliptina disminuyeron el peso corporal de las crías y ejercieron ciertos efectos sobre el desarrollo, considerados secundarios al bajo peso corporal.

Los estudios en ratas lactantes indican que alogliptina se excreta en la leche.

No se observaron efectos relacionados con alogliptina en ratas juveniles tras la administración de dosis repetidas durante 4 y 8 semanas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Manitol
Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Película de recubrimiento

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)
Macrogol 8000

Tinta de impresión

Goma laca
Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de policlorotrifluoroetileno (PCTFE)/cloruro de polivinilo (PVC) con cubierta de lámina de aluminio para extracción por presión. Tamaños de envase de 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 o 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19 Septiembre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vipidia 12,5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene benzoato de alogliptina equivalente a 12,5 mg de alogliptina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película, de forma oval (de aproximadamente 9,1 mm de largo por 5,1 mm de ancho), biconvexos, de color amarillo, con la inscripción “TAK” y “ALG-12.5” impresa en tinta gris en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vipidia está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 a partir de los 18 años de edad, para mejorar el control glucémico en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluida la insulina, cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1 para consultar la información disponible sobre las diferentes combinaciones).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Para los diferentes regímenes posológicos, Vipidia está disponible en comprimidos recubiertos con película en concentraciones de 25 mg, 12,5 mg y 6,25 mg.

Adultos (≥ 18 años de edad)

La dosis recomendada de alogliptina es un comprimido de 25 mg una vez al día como terapia adicional a metformina, una tiazolidindiona, una sulfonilurea o insulina, o como terapia triple con metformina y una tiazolidindiona o insulina.

Cuando se utiliza alogliptina en combinación con metformina y/o una tiazolidindiona, se deberá mantener la dosis de metformina y/o la tiazolidindiona, y se administrará Vipidia en forma concomitante.

Cuando se utiliza alogliptina en combinación con una sulfonilurea o insulina, puede considerarse una dosis menor de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

Se debe tener precaución cuando se utiliza alogliptina en combinación con metformina y una tiazolidindiona, ya que se ha observado un aumento del riesgo de hipoglucemia con esta terapia triple (ver sección 4.4). En caso de hipoglucemia, puede considerarse una dosis menor de la tiazolidindiona o de metformina.

No se ha establecido completamente la seguridad ni la eficacia de alogliptina cuando se utiliza como terapia triple con metformina y una sulfonilurea.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

No es necesario un ajuste de la dosis en función de la edad. Sin embargo, la administración de alogliptina deberá ser conservadora en pacientes de edad avanzada, dado el potencial de disminución de la función renal en esta población.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 50 a ≤ 80 ml/min), no es necesario un ajuste de la dosis de alogliptina (ver sección 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 a ≤ 50 ml/min), debe administrarse la mitad de la dosis recomendada de alogliptina (12,5 mg una vez al día; ver sección 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que requiere diálisis, se debe administrar un cuarto de la dosis recomendada de alogliptina (6,25 mg una vez al día). Alogliptina puede administrarse sin tener en cuenta el tiempo de diálisis. La experiencia en pacientes que requieren diálisis renal es limitada. No se ha estudiado el tratamiento con alogliptina en pacientes que reciben diálisis peritoneal (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Se recomienda una evaluación adecuada de la función renal antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente de forma periódica (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuaciones en la escala de Child-Pugh de 5 a 9). Alogliptina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9), y en consecuencia, no se recomienda su utilización en estos pacientes (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Vipidia en niños y adolescentes de < 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Vipidia debe tomarse una vez al día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua.

En caso de olvidar una dosis, debe administrársela tan pronto como el paciente lo recuerde. No debe tomarse una dosis doble en el mismo día.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o antecedentes de una reacción grave de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacción

anafiláctica, shock anafiláctico y angioedema, a cualquier inhibidor de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4) (ver las secciones 4.4 y 4.8).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

Vipidia no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Vipidia no reemplaza a la insulina en los pacientes que la requieren.

Uso con otros medicamentos antihiper glucemiantes e hipoglucemia

Debido al aumento del riesgo de hipoglucemia en combinación con una sulfonilurea, insulina o terapia combinada con tiazolidindiona más metformina, puede considerarse una dosis menor de estos medicamentos para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando estos se utilicen en combinación con alogliptina (ver sección 4.2).

Combinaciones no estudiadas

Alogliptina no ha sido estudiada en combinación con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) ni con análogos del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), ni formalmente como terapia triple con metformina y una sulfonilurea.

Insuficiencia renal

Como es preciso ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o con enfermedad renal terminal que requiere diálisis, se recomienda una adecuada evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento con alogliptina, y de forma periódica posteriormente (ver sección 4.2).

La experiencia en pacientes que requieren diálisis renal es limitada. No se ha estudiado el tratamiento con alogliptina en pacientes que reciben diálisis peritoneal (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Alogliptina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9), y en consecuencia, no se recomienda su utilización en estos pacientes (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia cardiaca

La experiencia con el uso de alogliptina en ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de grado III y IV, según la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA), es limitada y se recomienda tener precaución con estos pacientes. .

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas reacciones anafilácticas, angioedema y enfermedades cutáneas exfoliativas que incluyen el síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme con los inhibidores de la DPP-4, y han sido notificadas espontáneamente para alogliptina en el ámbito de la postcomercialización. En los estudios clínicos de alogliptina se notificaron reacciones anafilácticas con una incidencia baja.

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En un análisis conjunto de los datos de 13 estudios, las tasas globales informes de pancreatitis en

pacientes tratados con 25 mg de alogliptina, 12,5 mg de alogliptina, control activo o placebo fueron de 2, 1, 1 o 0 acontecimientos por cada 1000 pacientes-año, respectivamente. En el estudio de resultados cardiovasculares, las tasas de pancreatitis notificadas en pacientes tratados con alogliptina o placebo fueron de 3 o 2 acontecimientos respectivamente por cada 1000 pacientes-año. Ha habido notificaciones espontáneas de reacciones adversas de pancreatitis aguda en el entorno de postcomercialización. Se debe informar a los pacientes del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso, que puede irradiarse hacia la espalda. Si se sospecha una pancreatitis se debe suspender el tratamiento con Vipidia; en caso de confirmarse una pancreatitis aguda, no debe reanudarse la administración del medicamento. Se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Efectos hepáticos

Se han recibido informes postcomercialización de disfunción hepática, incluyendo insuficiencia hepática. No se ha establecido una relación causal. Se debe observar cuidadosamente a los pacientes para detectar posibles anomalías hepáticas. Deben realizarse pruebas de función hepáticas con celeridad en los pacientes con síntomas que sugieran una lesión hepática. Si se encuentra alguna anomalía y no se establece una etiología alternativa, debe considerarse la suspensión del tratamiento con alogliptina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre alogliptina

Alogliptina se excreta principalmente inalterada en la orina, y la metabolización por el sistema enzimático del citocromo (CYP) P450 es mínima (ver sección 5.2). En consecuencia, no es de esperar que se produzcan interacciones con inhibidores del CYP, ni se las ha observado.

Los resultados de los estudios clínicos de interacción demuestran además que los fármacos gemfibrozilo (un inhibidor del CYP2C8/9), fluconazol (inhibidor del CYP2C9), ketoconazol (inhibidor del CYP3A4), ciclosporina (inhibidor de la glicoproteína p), voglibosa (inhibidor de la alfa-glucosidasa), digoxina, metformina, cimetidina, pioglitazona y atorvastatina no ejercen ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de alogliptina.

Efectos de alogliptina sobre otros medicamentos

Los estudios *in vitro* sugieren que alogliptina no inhibe ni induce isoformas del CYP 450 en las concentraciones alcanzadas con la dosis recomendada de 25 mg de alogliptina (ver sección 5.2). En consecuencia, no es de esperar que se produzcan interacciones con sustratos de isoformas del CYP450, ni se las ha observado. En estudios *in vitro*, se encontró que alogliptina no es ni sustrato ni inhibidor de los transportadores clave asociados con la disposición del fármaco en los riñones: transportador de aniones orgánicos 1, transportador de aniones orgánicos 3 o transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2). Además, los datos clínicos no sugieren una interacción con inhibidores ni sustratos de la glicoproteína p.

En los estudios clínicos, alogliptina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la cafeína, (R)-warfarina, pioglitazona, gliburida, tolbutamida, (S)-warfarina, dextrometorfano, atorvastatina, midazolam, un anticonceptivo oral (noretindrona y etinilestradiol), digoxina, fexofenadina, metformina ni cimetidina, lo que proporciona evidencia *in vivo* de una baja propensión a provocar interacciones con sustratos del CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, glicoproteína p y OCT2.

En sujetos sanos, alogliptina no tuvo ningún efecto sobre el tiempo de protrombina ni sobre la razón normalizada internacional (INR) al administrarse de forma concomitante con warfarina.

Combinación con otros medicamentos antidiabéticos

Los resultados de estudios con metformina, pioglitazona (tiazolidindiona), voglibosa (inhibidor de la alfa-glucosidasa) y gliburida (sulfonilurea) no han mostrado ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de alogliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de alogliptina durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si alogliptina se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado excreción de alogliptina en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir un riesgo para el niño lactante.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con alogliptina tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con alogliptina para la madre.

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de alogliptina sobre la fertilidad en seres humanos. En los estudios en animales no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Vipidia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes con respecto al riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando se combina con una sulfonilurea, insulina o terapia combinada con tiazolidindiona más metformina.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La información proporcionada se basa en un total de 9405 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, incluyendo a 3750 pacientes tratados con 25 mg de alogliptina y 2476 pacientes tratados con 12,5 mg de alogliptina, que participaron en un estudio clínico de fase 2 o 12 estudios de fase 3, doble ciego y controlados con placebo o con control activo. Además, se llevó a cabo un estudio de resultados cardiovasculares en el que participaron 5380 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y un episodio reciente de síndrome coronario agudo, de los cuales 2701 fueron aleatorizados al tratamiento con alogliptina, mientras que los 2679 pacientes restantes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con placebo. Estos estudios evaluaron los efectos de alogliptina sobre el control glucémico y su seguridad como monoterapia, como terapia combinada inicial con metformina o una tiazolidindiona, y como terapia adicional a metformina, a una sulfonilurea, a una tiazolidindiona (con o sin metformina o una sulfonilurea) o a insulina (con o sin metformina).

En un análisis conjunto de los datos de 13 estudios, las incidencias globales de acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves y acontecimientos adversos que provocan la suspensión del tratamiento fueron comparables en los pacientes tratados con 25 mg de alogliptina, con 12,5 mg de

alogliptina, con control activo o con placebo. La reacción adversa más frecuente en pacientes tratados con 25 mg de alogliptina fue la cefalea.

La seguridad de alogliptina entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) y los que no son pacientes de edad avanzada (< 65 años de edad) fue similar.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por órgano o sistema y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

A continuación (Tabla 1) se enumeran las reacciones adversas observadas en el conjunto de los estudios clínicos pivotaes controlados fase 3, de alogliptina como monoterapia y como terapia en combinación, en los que participaron 5659 pacientes.

Tabla 1: Reacciones adversas observadas en el conjunto de estudios clínicos pivotaes controlados fase 3	
Sistema de clasificación de organo Reacción adversa	Frecuencia de las reacciones adversas
<i>Infecciones e infestaciones</i> Infecciones del tracto respiratorio superior Nasofaringitis	Frecuente Frecuente
<i>Trastornos del sistema nervioso</i> Cefalea	Frecuente
<i>Trastornos gastrointestinales</i> Dolor abdominal Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Frecuente Frecuente
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> Prurito Erupción	Frecuente Frecuente

Experiencia postcomercialización

La Tabla 2 muestra otras reacciones adversas que han sido notificadas espontáneamente en la etapa postcomercialización.

Tabla 2: Reacciones adversas a alogliptina notificadas espontáneamente postcomercialización	
Sistema de clasificación de organo Reacción adversa	Frecuencia de las reacciones adversas
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i> Hipersensibilidad	No conocida
<i>Trastornos gastrointestinales</i> Pancreatitis aguda	No conocida
<i>Trastornos hepatobiliares</i> Disfunción hepática incluida insuficiencia hepática	No conocida
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> Enfermedades cutáneas exfoliativas, incluido síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Angioedema Urticaria	No conocida No conocida No conocida No conocida

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Las dosis mayores de alogliptina administradas en estudios clínicos fueron dosis únicas de 800 mg a sujetos sanos, y dosis de 400 mg una vez al día durante 14 días a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (equivalentes a 32 veces y 16 veces la dosis diaria recomendada de 25 mg de alogliptina, respectivamente).

Manejo

En caso de una sobredosis, deberán emplearse las medidas de apoyo pertinentes en función del estado clínico del paciente.

Por hemodiálisis se eliminan cantidades mínimas de alogliptina (se eliminó aproximadamente un 7% de la sustancia durante una sesión de hemodiálisis de 3 horas). En consecuencia, la hemodiálisis presenta un escaso beneficio clínico ante una sobredosis. Se desconoce si alogliptina se elimina por diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos utilizados en diabetes; inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4).

Código ATC: A10BH04.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Alogliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la DPP-4, >10 000 veces más selectiva para DPP-4 que para otras enzimas relacionadas, incluidas DPP-8 y DPP-9. La enzima DPP-4 es la principal enzima involucrada en la rápida degradación de las hormonas incretinas, el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), que son liberados por el intestino y cuyos niveles se elevan en respuesta a la ingesta de alimentos. El GLP-1 y el GIP aumentan la biosíntesis de la insulina y la secreción de las células beta pancreáticas, en tanto el GLP-1 además inhibe la secreción de glucagón y la producción de glucosa hepática. En consecuencia, alogliptina mejora el control glucémico a través de un mecanismo dependiente de la glucosa, por el cual se mejora la liberación de insulina y se suprimen los niveles de glucagón cuando los niveles de glucosa son elevados.

Eficacia clínica

Alogliptina ha sido estudiada como monoterapia, como terapia inicial combinada con metformina o una tiazolidindiona, y como terapia añadida a metformina, una sulfonilurea, una tiazolidindiona (con o sin metformina o una sulfonilurea) o a insulina (con o sin metformina).

La administración de 25 mg de alogliptina a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 produjo una inhibición máxima de DPP-4 en un periodo de 1 a 2 horas, y superó el 93% tanto después de una única dosis de 25 mg como tras 14 días de administración una vez al día. La inhibición de DPP-4 permaneció por encima del 81% a las 24 horas después de 14 días de administración. Al promediar las concentraciones de glucosa postprandial a las 4 horas en desayuno, almuerzo y cena, los 14 días de

tratamiento con 25 mg de alogliptina dieron lugar a una reducción media corregida con placebo con respecto al valor inicial de -35,2 mg/dl.

Tanto la administración de 25 mg de alogliptina sola como en combinación con 30 mg de pioglitazona mostraron descensos significativos en los valores de glucosa postprandial y glucagón postprandial, a la vez que se aumentaron significativamente los niveles de GLP-1 activo postprandial en la semana 16, en comparación con el placebo ($p < 0,05$). Además, la administración de 25 mg de alogliptina sola y en combinación con 30 mg de pioglitazona produjo reducciones estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en los triglicéridos totales en la semana 16, en términos de variación del $AUC_{(0-8)}$ incremental postprandial con respecto al valor inicial, en comparación con el placebo.

Un total de 14.779 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, incluyendo 6448 pacientes tratados con 25 mg de alogliptina y 2476 pacientes tratados con 12,5 mg de alogliptina, participaron en un estudio clínico de fase 2 o en 13 de fase 3 (incluido el estudio de resultados cardiovasculares), doble ciego y controlados con placebo o con control activo, llevados a cabo para evaluar los efectos de alogliptina sobre el control glucémico y su seguridad. En estos estudios, 2257 pacientes tratados con alogliptina tenían ≥ 65 años de edad, y 386 pacientes tratados con alogliptina tenían ≥ 75 años de edad. Estos estudios incluyeron 5744 pacientes con insuficiencia renal leve, 1290 pacientes con insuficiencia renal moderada y 82 pacientes con insuficiencia renal grave/enfermedad renal terminal tratados con alogliptina.

Globalmente, el tratamiento con la dosis diaria recomendada de 25 mg de alogliptina mejoró el control glucémico al ser administrada tanto en monoterapia como en terapia combinada inicial o añadida. Esto se determinó por las reducciones clínicamente relevantes y estadísticamente significativas en los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y glucosa plasmática en ayunas, comparado con el control, desde el valor inicial hasta el final del estudio. Las reducciones en HbA1c fueron similares en los distintos subgrupos, incluyendo insuficiencia renal, edad, sexo e índice de masa corporal, mientras que las diferencias entre razas (por ejemplo blanca y no-blanca) fueron pequeñas. También se observaron reducciones clínicamente significativas en HbA1c frente al control con 25 mg de alogliptina, con independencia del tratamiento de base inicial. Un valor de HbA1c más elevado al inicio se asoció con una mayor reducción de HbA1c. En general, los efectos de alogliptina sobre el peso corporal y los lípidos fueron neutros.

Alogliptina como monoterapia

El tratamiento con 25 mg de alogliptina una vez al día dio lugar a mejorías estadísticamente significativas con respecto al valor inicial de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas, comparado con placebo o control, en la semana 26 (Tabla 3).

Alogliptina como terapia añadida a metformina

La adición de 25 mg de alogliptina una vez al día al tratamiento con hidrocloreto de metformina (dosis media = 1847 mg) dio lugar a mejorías estadísticamente significativas con respecto a los valores iniciales de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas en la semana 26, en comparación con la adición de placebo (Tabla 3). Una cantidad significativamente mayor de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina (44,4%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c de $\leq 7,0\%$, frente a los que habían recibido placebo (18,3%), en la semana 26 ($p < 0,001$).

La adición de una dosis diaria de 25 mg de alogliptina al tratamiento con hidrocloreto de metformina (dosis media = 1835 mg) dio lugar a mejorías con respecto a los valores iniciales de HbA1c en las semanas 52 y 104. En la semana 52, la reducción de la HbA1c con el tratamiento de 25 mg de alogliptina más metformina (-0,76%, tabla 4) fue similar a la obtenida con glipizida (dosis media = 5,2 mg) más hidrocloreto de metformina (dosis media = 1824 mg, -0,73%). En la semana 104, la reducción de la HbA1c con la 25 mg de alogliptina más metformina (-0,72%, tabla 4) fue superior a la obtenida con glipizida más metformina (-0,59%). En la semana 52 la variación media con respecto a los valores iniciales de glucosa plasmática en ayunas para 25 mg de alogliptina más metformina fue significativamente mayor que para glipizida más metformina ($p < 0,001$). En la semana 104, la variación media respecto a los valores iniciales de glucosa plasmática en ayunas con el tratamiento de 25 mg de alogliptina más metformina fue de -3,2 mg/dl, frente a 5,4 mg/dl en el caso de glipizida más

metformina. Una mayor cantidad de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina y metformina (48,5%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c $\leq 7,0\%$, frente a los que habían recibido glipizida y metformina (42,8%) ($p=0,004$).

Alogliptina como terapia añadida a una sulfonilurea

La adición de 25 mg de alogliptina una vez al día al tratamiento con gliburida (dosis media = 12,2 mg) dio lugar a mejorías estadísticamente significativas con respecto a los valores iniciales de HbA1c en la semana 26, en comparación con la adición de placebo (Tabla 3). La variación media con respecto al valor inicial de glucosa plasmática en ayunas en la semana 26 con la administración de 25 mg de alogliptina mostró una reducción de 8,4 mg/dl, frente a un aumento de 2,2 mg/dl con placebo. Una cantidad significativamente mayor de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina (34,8%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c de $\leq 7,0\%$, frente a los que habían recibido placebo (18,2%), en la semana 26 ($p=0,002$).

Alogliptina como terapia añadida a una tiazolidindiona

La adición de 25 mg de alogliptina una vez al día al tratamiento con pioglitazona (dosis media = 35,0 mg, con o sin metformina o una sulfonilurea) dio lugar a mejorías estadísticamente significativas con respecto a los valores iniciales de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas en la semana 26, en comparación con la adición de placebo (Tabla 3). También se observaron reducciones clínicamente significativas en HbA1c, en comparación con el placebo, con 25 mg de alogliptina, con independencia de que los pacientes estuvieran recibiendo tratamiento concomitante con metformina o sulfonilurea. Una cantidad significativamente mayor de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina (49,2%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c de $\leq 7,0\%$, frente a los que habían recibido placebo (34,0%), en la semana 26 ($p=0,004$).

Alogliptina como terapia añadida a una tiazolidindiona con metformina

La adición de 25 mg de alogliptina una vez al día al tratamiento con 30 mg de pioglitazona y hidroclicloruro de metformina (dosis media = 1867,9 mg) dio lugar a mejorías con respecto al valor inicial de HbA1c en la semana 52, que fueron no inferiores y estadísticamente superiores a las producidas por el tratamiento con 45 mg de pioglitazona y hidroclicloruro de metformina (dosis media = 1847,6 mg, Tabla 4). Las reducciones significativas en HbA1c observadas con 25 mg de alogliptina más 30 mg de pioglitazona y metformina fueron coherentes a lo largo de todo el periodo de 52 semanas de tratamiento, en comparación con 45 mg de pioglitazona y metformina ($p<0,001$ en todos los puntos temporales). Además, la variación media con respecto al valor inicial de glucosa plasmática en ayunas en la semana 52 para la administración de 25 mg de alogliptina más 30 mg de pioglitazona y metformina fue significativamente superior a la observada con la administración de 45 mg de pioglitazona y metformina ($p<0,001$). Una cantidad significativamente mayor de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina más 30 mg de pioglitazona y metformina (33,2%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c de $\leq 7,0\%$, frente a los que habían recibido 45 mg de pioglitazona y metformina (21,3%), en la semana 52 ($p<0,001$).

Alogliptina como terapia añadida a insulina (con o sin metformina)

La adición de 25 mg de alogliptina una vez al día al tratamiento con insulina (dosis media = 56,5 UI, con o sin metformina) dio lugar a mejorías estadísticamente significativas con respecto a los valores iniciales de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas en la semana 26, en comparación con la adición de placebo (Tabla 3). Se observaron reducciones clínicamente significativas en HbA1c, en comparación con placebo, con 25 mg de alogliptina, con independencia de que los pacientes estuvieran recibiendo tratamiento concomitante con metformina. Una cantidad mayor de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina (7,8%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c de $\leq 7,0\%$, frente a los que habían recibido placebo (0,8%), en la semana 26.

Tabla 3: Variación en HbA1c (%) en la semana 26 con respecto al valor basal, en estudios controlados con placebo, con alogliptina 25 mg, (FAS, LOCF)			
Estudio	Media inicial de HbA1c (%) (DE)	Variación media respecto al inicio en HbA1c (%)[†] (EE)	Variación respecto al inicio en HbA1c corregida por placebo (%)[†] (IC bilateral del 95%)
<i>Estudio de monoterapia, controlado con placebo</i>			
Alogliptina 25 mg una vez al día (n=128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80, -0,35)
<i>Estudios de tratamientos en combinación, controlados con placebo</i>			
Alogliptina 25 mg una vez al día con metformina (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
Alogliptina 25 mg una vez al día con una sulfonilurea (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Alogliptina 25 mg una vez al día con una tiazolidindiona ± metformina o una sulfonilurea (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
Alogliptina 25 mg una vez al día con insulina ± metformina (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = conjunto de análisis completo LOCF = extrapolación de la última observación [†] Medias de mínimos cuadrados ajustadas por tratamiento previo con antihiper glucemiantes y valores basales * p<0,001 comparado con placebo o placebo + tratamiento combinado			

Tabla 4: Variación en HbA1c (%) con respecto al valor basal en estudios con control activo con alogliptina 25 mg (PPS, LOCF)			
Estudio	Media inicial de HbA1c (%) (DE)	Variación media respecto al inicio en HbA1c (%)[†] (EE)	Variación respecto al inicio en HbA1c corregida por tratamiento (%)[†] (IC unilateral)
<i>Estudios de tratamientos en combinación</i>			
Alogliptina 25 mg una vez al día con metformina frente a sulfonilurea + metformina			
Variación en la semana 52 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-infinito, 0,059)
Variación en la semana 104 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-infinito, -0,006)
Alogliptina 25 mg una vez al día con una tiazolidindiona + metformina frente a tiazolidindiona en dosis titulada + metformina			
Variación en la semana 26 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-infinito, -0,35)
Variación en la semana 52 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-infinito, -0,28)
PPS = conjunto por protocolo LOCF = extrapolación de la última observación * No inferioridad y superioridad demostradas estadísticamente [†] Medias de mínimos cuadrados ajustadas por tratamiento previo con antihiper glucemiantes y valores basales			

Pacientes con insuficiencia renal

La eficacia y la seguridad de las dosis recomendadas de alogliptina se investigaron por separado en un subgrupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal grave/nefropatía terminal, en un estudio controlado con placebo (59 pacientes tratados con alogliptina y 56 pacientes con placebo, durante 6 meses), y se encontró que eran coherentes con el perfil obtenido en pacientes con función renal normal.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

La eficacia de alogliptina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y ≥ 65 años de edad, en un análisis conjunto de cinco estudios controlados con placebo de 26 semanas de duración, fue coherente con la observada en pacientes de < 65 años de edad.

Además, el tratamiento con 25 mg de alogliptina una vez al día dio lugar a mejoras con respecto al valor basal de HbA1c en la semana 52 que fueron similares a las producidas por la administración de glipizida (dosis media = 5,4 mg). Es importante destacar que a pesar de que alogliptina y la glipizida tuvieron variaciones similares en HbA1c y glucosa plasmática en ayunas con respecto al inicio, los episodios de hipoglucemia fueron notablemente menos frecuentes en los pacientes que recibían 25 mg de alogliptina (5,4%) en comparación con los que recibieron glipizida (26,0%).

Seguridad clínica

Seguridad cardiovascular

En un análisis agrupado de los datos de 13 estudios, las incidencias globales de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal fueron comparables entre los pacientes tratados con 25 mg de alogliptina, control activo o placebo.

Además, se llevó a cabo un estudio prospectivo y aleatorizado de seguridad de resultados cardiovasculares con 5380 pacientes con alto riesgo cardiovascular subyacente para evaluar el efecto de alogliptina en comparación con el placebo (al añadirse al tratamiento de referencia) sobre las complicaciones cardiovasculares graves (MACE), incluido el tiempo hasta la primera manifestación de cualquier acontecimiento de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal en pacientes que habían experimentado recientemente (de 15 a 90 días) un episodio coronario agudo. En el momento del inicio del estudio, los pacientes tenían una media de edad de 61 años, una duración media de la diabetes de 9,2 años y una concentración media de HbA1c del 8,0%.

El estudio demostró que alogliptina no aumentó el riesgo de sufrir una MACE en comparación con el placebo [cociente de riesgos instantáneos: 0,96; intervalo de confianza unilateral del 99%: 0-1,16]. En el grupo tratado con alogliptina, el 11,3% de los pacientes experimentó una MACE frente al 11,8% de los pacientes del grupo placebo.

Tabla 5. MACE observadas en estudio de resultados cardiovasculares		
	Número de pacientes (%)	
	Alogliptina 25 mg	Placebo
	N=2701	N=2679
Criterio de valoración principal compuesto [primer acontecimiento de muerte CV, IM no mortal y ACV no mortal]	305 (11,3)	316 (11,8)
Muerte cardiovascular*	89 (3,3)	111 (4,1)
Infarto de miocardio no mortal	187 (6,9)	173 (6,5)
ACV no mortal	29 (1,1)	32 (1,2)
* De manera global, 153 sujetos (5,7%) del grupo alogliptina y 173 sujetos (6,5%) del grupo placebo murieron (mortalidad por cualquier causa)		

Hubo 703 pacientes que experimentaron un acontecimiento del criterio de valoración secundario compuesto de MACE (primer acontecimiento de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal y revascularización urgente debido a angina inestable). En el grupo alogliptina, el 12,7% (344 sujetos) experimentó un acontecimiento del criterio de valoración secundario compuesto de MACE, frente al 13,4% (359 sujetos) del grupo placebo [cociente de riesgos instantáneos = 0,95; intervalo de confianza unilateral del 99%: 0-1,14].

Hipoglucemia

En un análisis conjunto de los datos de 12 estudios, la incidencia global de episodios de hipoglucemia fue inferior en los pacientes tratados con 25 mg de alogliptina que en los tratados con 12,5 mg de alogliptina, control activo o placebo (3,6%, 4,6%, 12,9% y 6,2%, respectivamente). La mayoría de estos episodios fueron de intensidad leve a moderada. La incidencia global de episodios de hipoglucemia grave fue comparable en los pacientes tratados con 25 mg de alogliptina o 12,5 mg de alogliptina, y menor que la incidencia en los pacientes tratados con control activo o placebo (0,1%, 0,1%, 0,4% y 0,4%, respectivamente). En el estudio prospectivo, aleatorizado y controlado de resultados cardiovasculares, los episodios de hipoglucemia notificados por el investigador fueron

similares entre los pacientes tratados con placebo (6,5%) y los pacientes tratados con alogliptina (6,7%) además del tratamiento de referencia.

En un ensayo clínico de alogliptina en monoterapia, la incidencia de hipoglucemia fue similar a la observada con placebo, e inferior a la del placebo en otro ensayo clínico como tratamiento añadido a una sulfonilurea.

Se observaron mayores tasas de hipoglucemia con la terapia triple con tiazolidindiona y metformina y en combinación con insulina, tal como se ha observado con otros inhibidores de la DPP-4.

Se considera que los pacientes (≥ 65 años de edad) con diabetes mellitus tipo 2 son más susceptibles a sufrir episodios de hipoglucemia que los pacientes de < 65 años de edad. En un análisis conjunto de los datos de 12 estudios, la incidencia global de episodios de hipoglucemia fue similar en los pacientes de ≥ 65 años de edad tratados con 25 mg de alogliptina (3,8%) a la observada en pacientes de < 65 años de edad (3,6%).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Vipidia en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de alogliptina ha demostrado ser similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de alogliptina es de aproximadamente el 100%.

La administración con una comida con alto contenido en grasas no produjo ningún cambio en la exposición total ni en la exposición máxima a alogliptina. En consecuencia, Vipidia puede administrarse con o sin alimentos.

Tras la administración de dosis únicas por vía oral de hasta 800 mg en sujetos sanos, alogliptina se absorbió rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas se produjeron de 1 a 2 horas (mediana de T_{max}) después de la administración.

No se observó ninguna acumulación clínicamente relevante tras la administración de dosis múltiples en sujetos sanos ni en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

La exposición total y la exposición máxima a alogliptina aumentaron proporcionalmente con dosis únicas de 6,25 mg hasta un máximo de 100 mg de alogliptina (lo que abarca el rango de dosis terapéuticas). El coeficiente de variación inter-sujetos para el AUC de alogliptina fue pequeño (17%).

Distribución

Tras una dosis única intravenosa de 12,5 mg de alogliptina en sujetos sanos, el volumen de distribución durante la fase terminal fue de 417 l, lo que indica una buena distribución del fármaco en los tejidos.

La unión de alogliptina a proteínas plasmáticas es del 20-30%.

Biotransformación

Alogliptina no se metaboliza de forma extensiva; el 60-70% de la dosis se excreta como fármaco inalterado en la orina.

Se detectaron dos metabolitos menores tras la administración de una dosis oral de [¹⁴C] alogliptina, alogliptina N-desmetilada, M-I (< 1% del compuesto original), y alogliptina N-acetilada, M-II (< 6% del compuesto original). M-I es un metabolito activo, y un inhibidor altamente selectivo de la DPP-4 similar a alogliptina; M-II no muestra ninguna actividad inhibitoria con respecto a la DPP-4 ni a otras enzimas relacionadas con la DPP. Los datos *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 contribuyen al metabolismo limitado de alogliptina.

Los estudios *in vitro* indican que alogliptina no es inductora de CYP1A2, CYP2B6 y CYP2C9, ni inhibidora de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 en las concentraciones que se alcanzan con la dosis recomendada de 25 mg de alogliptina. Los estudios *in vitro* han demostrado que alogliptina es un inductor leve de la enzima CYP3A4, pero no ha demostrado inducir la CYP3A4 en estudios *in vivo*.

En estudios *in vitro*, alogliptina no fue inhibidora de los siguientes transportadores renales: OAT1, OAT3 ni OCT2.

Alogliptina existe predominantemente en forma de (R)-enantiómero (> 99%), y experimenta una conversión quiral a (S)-enantiómero escasa o nula *in vivo*. El (S)-enantiómero es indetectable con dosis terapéuticas.

Eliminación

Alogliptina se eliminó con una semivida terminal media ($T_{1/2}$) de aproximadamente 21 horas.

Tras la administración de una dosis oral de [¹⁴C] alogliptina, el 76% de la radioactividad total se eliminó en la orina y el 13% se recuperó en las heces.

El aclaramiento renal promedio de alogliptina (170 ml/min) fue superior a la tasa de filtración glomerular estimada promedio (aprox. 120 ml/min), lo que sugiere cierta excreción renal activa.

Dependencia del tiempo

La exposición total ($AUC_{(0-inf)}$) a alogliptina tras la administración de una dosis única fue similar a la exposición durante un intervalo de dosis ($AUC_{(0-24)}$) tras 6 días de administración una vez al día. Esto indica que no hay una dependencia del tiempo en la cinética de alogliptina tras la administración de múltiples dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se administró una dosis única de 50 mg de alogliptina a 4 grupos de pacientes con diversos grados de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina (CrCl) utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault): leve (CrCl = > 50 a ≤ 80 ml/min), moderada (CrCl = ≥ 30 a ≤ 50 ml/min), grave (CrCl = < 30 ml/min) y enfermedad renal terminal en hemodiálisis.

Se observó un aumento de aproximadamente 1,7 veces en el AUC para alogliptina en los pacientes con insuficiencia renal leve. Sin embargo, como la distribución de los valores del AUC para alogliptina en estos pacientes se encontraba dentro del mismo rango que los sujetos de control, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (ver sección 4.2).

En los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, o enfermedad renal terminal en hemodiálisis, se observó un aumento de la exposición sistémica a alogliptina de aproximadamente 2 y 4 veces, respectivamente. (Los pacientes con enfermedad renal terminal fueron sometidos a hemodiálisis inmediatamente después de la administración de alogliptina. Sobre la base de las concentraciones medias del dializado, aproximadamente el 7% del fármaco fue eliminado durante una sesión de hemodiálisis de 3 horas). Por lo tanto, para mantener exposiciones sistémicas a alogliptina similares a las observadas en pacientes con una función renal normal, se deben utilizar dosis menores de alogliptina en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, o enfermedad renal terminal que requiere diálisis (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

La exposición total a alogliptina fue aproximadamente un 10% inferior, y la exposición máxima aproximadamente un 8% inferior en los pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con los sujetos sanos de control. La magnitud de estas reducciones no se consideró clínicamente relevante. En consecuencia, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuaciones en la escala de Child-Pugh de 5 a 9). Alogliptina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9, ver sección 4.2).

Edad, sexo, raza, peso corporal

La edad (65-81 años), el sexo, la raza (blanca, negra y asiática) y el peso corporal no tuvieron ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de alogliptina. No es necesario un ajuste de la dosis (ver sección 4.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la farmacocinética de alogliptina en niños y adolescentes de < 18 años de edad. No hay datos disponibles (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicología.

El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) en los estudios de toxicidad en dosis repetidas en ratas y perros de un máximo de 26 y 39 semanas de duración, respectivamente, produjo márgenes de exposición que fueron aproximadamente 147 y 227 veces, respectivamente, la exposición en seres humanos con la dosis recomendada de 25 mg de alogliptina.

Alogliptina no resultó genotóxica en una batería estándar de estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*.

Alogliptina no resultó carcinógena en estudios de carcinogénesis de 2 años realizados en ratas y ratones. Se observó hiperplasia simple de células transicionales, de carácter mínimo a leve, en la vejiga urinaria de ratas macho con la menor dosis utilizada (27 veces la exposición en humanos), sin establecimiento de un NOEL (nivel sin efectos observados) claro.

No se observaron efectos adversos de alogliptina sobre la fertilidad, el comportamiento reproductivo ni el desarrollo embrionario temprano en ratas hasta una exposición sistémica muy superior a la exposición en humanos con la dosis recomendada. Si bien la fertilidad no se vio afectada, se observó un ligero aumento estadístico en la cantidad de espermatozoides anormales en los machos a una exposición muy superior a la exposición en humanos con la dosis recomendada.

En ratas se produce la transferencia placentaria de alogliptina.

Alogliptina no resultó teratógena en ratas ni conejos con una exposición sistémica en los NOAEL muy superior a la exposición en humanos con la dosis recomendada. Dosis mayores de alogliptina no

resultaron teratógenas pero dieron lugar a toxicidad materna, y se asociaron con retraso y/o falta de osificación y una disminución en el peso corporal de los fetos.

En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, exposiciones muy superiores a la exposición en humanos con la dosis recomendada no dañaron al embrión en desarrollo ni afectaron el crecimiento y desarrollo de las crías. Dosis mayores de alogliptina disminuyeron el peso corporal de las crías y ejercieron ciertos efectos sobre el desarrollo, considerados secundarios al bajo peso corporal.

Los estudios en ratas lactantes indican que alogliptina se excreta en la leche.

No se observaron efectos relacionados con alogliptina en ratas juveniles tras la administración de dosis repetidas durante 4 y 8 semanas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Manitol
Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Película de recubrimiento

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Macrogol 8000

Tinta de impresión

Goma laca
Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisteres de policlorotrifluoroetileno (PCTFE)/cloruro de polivinilo (PVC) con cubierta de lámina de aluminio para extracción por presión. Tamaños de envase de 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 o 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19 Septiembre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vipidia 25 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene benzoato de alogliptina equivalente a 25 mg de alogliptina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película, de forma oval (de aproximadamente 9,1 mm de largo por 5,1 mm de ancho), biconvexos, de color rojo claro, con la inscripción “TAK” y “ALG-25” impresa en tinta gris en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vipidia está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 a partir de los 18 años de edad, para mejorar el control glucémico en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluida la insulina, cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1 para consultar la información disponible sobre las diferentes combinaciones).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Para los diferentes regímenes posológicos, Vipidia está disponible en comprimidos recubiertos con película en concentraciones de 25 mg, 12,5 mg y 6,25 mg.

Adultos (≥ 18 años de edad)

La dosis recomendada de alogliptina es un comprimido de 25 mg una vez al día como terapia adicional a metformina, una tiazolidindiona, una sulfonilurea o insulina, o como terapia triple con metformina y una tiazolidindiona o insulina.

Cuando se utiliza alogliptina en combinación con metformina y/o una tiazolidindiona, se deberá mantener la dosis de metformina y/o la tiazolidindiona, y se administrará Vipidia en forma concomitante.

Cuando se utiliza alogliptina en combinación con una sulfonilurea o insulina, puede considerarse una dosis menor de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

Se debe tener precaución cuando se utiliza alogliptina en combinación con metformina y una tiazolidindiona, ya que se ha observado un aumento del riesgo de hipoglucemia con esta terapia triple (ver sección 4.4). En caso de hipoglucemia, puede considerarse una dosis menor de la tiazolidindiona o de metformina.

No se ha establecido completamente la seguridad ni la eficacia de alogliptina cuando se utiliza como terapia triple con metformina y una sulfonilurea.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

No es necesario un ajuste de la dosis en función de la edad. Sin embargo, la administración de alogliptina deberá ser conservadora en pacientes de edad avanzada, dado el potencial de disminución de la función renal en esta población.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 50 a ≤ 80 ml/min), no es necesario un ajuste de la dosis de alogliptina (ver sección 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 a ≤ 50 ml/min), debe administrarse la mitad de la dosis recomendada de alogliptina (12,5 mg una vez al día; ver sección 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que requiere diálisis, se debe administrar un cuarto de la dosis recomendada de alogliptina (6,25 mg una vez al día). Alogliptina puede administrarse sin tener en cuenta el tiempo de diálisis. La experiencia en pacientes que requieren diálisis renal es limitada. No se ha estudiado el tratamiento con alogliptina en pacientes que reciben diálisis peritoneal (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Se recomienda una evaluación adecuada de la función renal antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente de forma periódica (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuaciones en la escala de Child-Pugh de 5 a 9). Alogliptina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9), y en consecuencia, no se recomienda su utilización en estos pacientes (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Vipidia en niños y adolescentes de < 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Vipidia debe tomarse una vez al día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua.

En caso de olvidar una dosis, debe administrársela tan pronto como el paciente lo recuerde. No debe tomarse una dosis doble en el mismo día.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o antecedentes de una reacción grave de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacción

anafiláctica, shock anafiláctico y angioedema, a cualquier inhibidor de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4) (ver las secciones 4.4 y 4.8).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

Vipidia no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Vipidia no reemplaza a la insulina en los pacientes que la requieren.

Uso con otros medicamentos antihiper glucemiantes e hipoglucemia

Debido al aumento del riesgo de hipoglucemia en combinación con una sulfonilurea, insulina o terapia combinada con tiazolidindiona más metformina, puede considerarse una dosis menor de estos medicamentos para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando estos se utilicen en combinación con alogliptina (ver sección 4.2).

Combinaciones no estudiadas

Alogliptina no ha sido estudiada en combinación con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) ni con análogos del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), ni formalmente como terapia triple con metformina y una sulfonilurea.

Insuficiencia renal

Como es preciso ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o con enfermedad renal terminal que requiere diálisis, se recomienda una adecuada evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento con alogliptina, y de forma periódica posteriormente (ver sección 4.2).

La experiencia en pacientes que requieren diálisis renal es limitada. No se ha estudiado el tratamiento con alogliptina en pacientes que reciben diálisis peritoneal (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Alogliptina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9), y en consecuencia, no se recomienda su utilización en estos pacientes (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia cardiaca

La experiencia con el uso de alogliptina en ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de grado III y IV, según la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA), es limitada y se recomienda tener precaución con estos pacientes.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas reacciones anafilácticas, angioedema y enfermedades cutáneas exfoliativas que incluyen el síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme con los inhibidores de la DPP-4, y han sido notificadas espontáneamente para alogliptina en el ámbito de la postcomercialización. En los estudios clínicos de alogliptina se notificaron reacciones anafilácticas con una incidencia baja.

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En un análisis conjunto de los datos de 13 estudios, las tasas globales informes de pancreatitis en

pacientes tratados con 25 mg de alogliptina, 12,5 mg de alogliptina, control activo o placebo fueron de 2, 1, 1 o 0 acontecimientos por cada 1000 pacientes-año, respectivamente. En el estudio de resultados cardiovasculares, las tasas de pancreatitis notificadas en pacientes tratados con alogliptina o placebo fueron de 3 o 2 acontecimientos respectivamente por cada 1000 pacientes-año. Ha habido notificaciones espontáneas de reacciones adversas de pancreatitis aguda en el entorno de postcomercialización. Se debe informar a los pacientes del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso, que puede irradiarse hacia la espalda. Si se sospecha una pancreatitis se debe suspender el tratamiento con Vipidia; en caso de confirmarse una pancreatitis aguda, no debe reanudarse la administración del medicamento. Se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Efectos hepáticos

Se han recibido informes postcomercialización de disfunción hepática, incluyendo insuficiencia hepática. No se ha establecido una relación causal. Se debe observar cuidadosamente a los pacientes para detectar posibles anomalías hepáticas. Deben realizarse pruebas de función hepáticas con celeridad en los pacientes con síntomas que sugieran una lesión hepática. Si se encuentra alguna anomalía y no se establece una etiología alternativa, debe considerarse la suspensión del tratamiento con alogliptina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre alogliptina

Alogliptina se excreta principalmente inalterada en la orina, y la metabolización por el sistema enzimático del citocromo (CYP) P450 es mínima (ver sección 5.2). En consecuencia, no es de esperar que se produzcan interacciones con inhibidores del CYP, ni se las ha observado.

Los resultados de los estudios clínicos de interacción demuestran además que los fármacos gemfibrozilo (un inhibidor del CYP2C8/9), fluconazol (inhibidor del CYP2C9), ketoconazol (inhibidor del CYP3A4), ciclosporina (inhibidor de la glicoproteína p), voglibosa (inhibidor de la alfa-glucosidasa), digoxina, metformina, cimetidina, pioglitazona y atorvastatina no ejercen ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de alogliptina.

Efectos de alogliptina sobre otros medicamentos

Los estudios *in vitro* sugieren que alogliptina no inhibe ni induce isoformas del CYP 450 en las concentraciones alcanzadas con la dosis recomendada de 25 mg de alogliptina (ver sección 5.2). En consecuencia, no es de esperar que se produzcan interacciones con sustratos de isoformas del CYP450, ni se las ha observado. En estudios *in vitro*, se encontró que alogliptina no es ni sustrato ni inhibidor de los transportadores clave asociados con la disposición del fármaco en los riñones: transportador de aniones orgánicos 1, transportador de aniones orgánicos 3 o transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2). Además, los datos clínicos no sugieren una interacción con inhibidores ni sustratos de la glicoproteína p.

En los estudios clínicos, alogliptina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la cafeína, (R)-warfarina, pioglitazona, gliburida, tolbutamida, (S)-warfarina, dextrometorfano, atorvastatina, midazolam, un anticonceptivo oral (noretindrona y etinilestradiol), digoxina, fexofenadina, metformina ni cimetidina, lo que proporciona evidencia *in vivo* de una baja propensión a provocar interacciones con sustratos del CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, glicoproteína p y OCT2.

En sujetos sanos, alogliptina no tuvo ningún efecto sobre el tiempo de protrombina ni sobre la razón normalizada internacional (INR) al administrarse de forma concomitante con warfarina.

Combinación con otros medicamentos antidiabéticos

Los resultados de estudios con metformina, pioglitazona (tiazolidindiona), voglibosa (inhibidor de la alfa-glucosidasa) y gliburida (sulfonilurea) no han mostrado ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de alogliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de alogliptina durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si alogliptina se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado excreción de alogliptina en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir un riesgo para el niño lactante.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con alogliptina tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con alogliptina para la madre.

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de alogliptina sobre la fertilidad en seres humanos. En los estudios en animales no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Vipidia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes con respecto al riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando se combina con una sulfonilurea, insulina o terapia combinada con tiazolidindiona más metformina.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La información proporcionada se basa en un total de 9405 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, incluyendo a 3750 pacientes tratados con 25 mg de alogliptina y 2476 pacientes tratados con 12,5 mg de alogliptina, que participaron en un estudio clínico de fase 2 o 12 estudios de fase 3, doble ciego y controlados con placebo o con control activo. Además, se llevó a cabo un estudio de resultados cardiovasculares en el que participaron 5380 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y un episodio reciente de síndrome coronario agudo, de los cuales 2701 fueron aleatorizados al tratamiento con alogliptina, mientras que los 2679 pacientes restantes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con placebo. Estos estudios evaluaron los efectos de alogliptina sobre el control glucémico y su seguridad como monoterapia, como terapia combinada inicial con metformina o una tiazolidindiona, y como terapia adicional a metformina, a una sulfonilurea, a una tiazolidindiona (con o sin metformina o una sulfonilurea) o a insulina (con o sin metformina).

En un análisis conjunto de los datos de 13 estudios, las incidencias globales de acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves y acontecimientos adversos que provocan la suspensión del tratamiento fueron comparables en los pacientes tratados con 25 mg de alogliptina, con 12,5 mg de

alogliptina, con control activo o con placebo. La reacción adversa más frecuente en pacientes tratados con 25 mg de alogliptina fue la cefalea.

La seguridad de alogliptina entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) y los que no son pacientes de edad avanzada (< 65 años de edad) fue similar.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por órgano o sistema y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

A continuación (Tabla 1) se enumeran las reacciones adversas observadas en el conjunto de los estudios clínicos pivotaes controlados fase 3, de alogliptina como monoterapia y como terapia en combinación, en los que participaron 5659 pacientes.

Tabla 1: Reacciones adversas observadas en el conjunto de estudios clínicos pivotaes controlados fase 3	
Sistema de clasificación de organo Reacción adversa	Frecuencia de las reacciones adversas
<i>Infecciones e infestaciones</i> Infecciones del tracto respiratorio superior Nasofaringitis	Frecuente Frecuente
<i>Trastornos del sistema nervioso</i> Cefalea	Frecuente
<i>Trastornos gastrointestinales</i> Dolor abdominal Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Frecuente Frecuente
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> Prurito Erupción	Frecuente Frecuente

Experiencia postcomercialización

La Tabla 2 muestra otras reacciones adversas que han sido notificadas espontáneamente en la etapa postcomercialización.

Tabla 2: Reacciones adversas a alogliptina notificadas espontáneamente postcomercialización	
Sistema de clasificación de organo Reacción adversa	Frecuencia de las reacciones adversas
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i> Hipersensibilidad	No conocida
<i>Trastornos gastrointestinales</i> Pancreatitis aguda	No conocida
<i>Trastornos hepatobiliares</i> Disfunción hepática incluida insuficiencia hepática	No conocida
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> Enfermedades cutáneas exfoliativas, incluido síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Angioedema Urticaria	No conocida No conocida No conocida No conocida

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Las dosis mayores de alogliptina administradas en estudios clínicos fueron dosis únicas de 800 mg a sujetos sanos, y dosis de 400 mg una vez al día durante 14 días a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (equivalentes a 32 veces y 16 veces la dosis diaria recomendada de 25 mg de alogliptina, respectivamente).

Manejo

En caso de una sobredosis, deberán emplearse las medidas de apoyo pertinentes en función del estado clínico del paciente.

Por hemodiálisis se eliminan cantidades mínimas de alogliptina (se eliminó aproximadamente un 7% de la sustancia durante una sesión de hemodiálisis de 3 horas). En consecuencia, la hemodiálisis presenta un escaso beneficio clínico ante una sobredosis. Se desconoce si alogliptina se elimina por diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos utilizados en diabetes; inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4).

Código ATC: A10BH04.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Alogliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la DPP-4, >10 000 veces más selectiva para DPP-4 que para otras enzimas relacionadas, incluidas DPP-8 y DPP-9. La enzima DPP-4 es la principal enzima involucrada en la rápida degradación de las hormonas incretinas, el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), que son liberados por el intestino y cuyos niveles se elevan en respuesta a la ingesta de alimentos. El GLP-1 y el GIP aumentan la biosíntesis de la insulina y la secreción de las células beta pancreáticas, en tanto el GLP-1 además inhibe la secreción de glucagón y la producción de glucosa hepática. En consecuencia, alogliptina mejora el control glucémico a través de un mecanismo dependiente de la glucosa, por el cual se mejora la liberación de insulina y se suprimen los niveles de glucagón cuando los niveles de glucosa son elevados.

Eficacia clínica

Alogliptina ha sido estudiada como monoterapia, como terapia inicial combinada con metformina o una tiazolidindiona, y como terapia añadida a metformina, una sulfonilurea, una tiazolidindiona (con o sin metformina o una sulfonilurea) o a insulina (con o sin metformina).

La administración de 25 mg de alogliptina a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 produjo una inhibición máxima de DPP-4 en un periodo de 1 a 2 horas, y superó el 93% tanto después de una única dosis de 25 mg como tras 14 días de administración una vez al día. La inhibición de DPP-4 permaneció por encima del 81% a las 24 horas después de 14 días de administración. Al promediar las concentraciones de glucosa postprandial a las 4 horas en desayuno, almuerzo y cena, los 14 días de

tratamiento con 25 mg de alogliptina dieron lugar a una reducción media corregida con placebo con respecto al valor inicial de -35,2 mg/dl.

Tanto la administración de 25 mg de alogliptina sola como en combinación con 30 mg de pioglitazona mostraron descensos significativos en los valores de glucosa postprandial y glucagón postprandial, a la vez que se aumentaron significativamente los niveles de GLP-1 activo postprandial en la semana 16, en comparación con el placebo ($p < 0,05$). Además, la administración de 25 mg de alogliptina sola y en combinación con 30 mg de pioglitazona produjo reducciones estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en los triglicéridos totales en la semana 16, en términos de variación del $AUC_{(0-8)}$ incremental postprandial con respecto al valor inicial, en comparación con el placebo.

Un total de 14.779 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, incluyendo 6448 pacientes tratados con 25 mg de alogliptina y 2476 pacientes tratados con 12,5 mg de alogliptina, participaron en un estudio clínico de fase 2 o en 13 de fase 3 (incluido el estudio de resultados cardiovasculares), doble ciego y controlados con placebo o con control activo, llevados a cabo para evaluar los efectos de alogliptina sobre el control glucémico y su seguridad. En estos estudios, 2257 pacientes tratados con alogliptina tenían ≥ 65 años de edad, y 386 pacientes tratados con alogliptina tenían ≥ 75 años de edad. Estos estudios incluyeron 5744 pacientes con insuficiencia renal leve, 1290 pacientes con insuficiencia renal moderada y 82 pacientes con insuficiencia renal grave/enfermedad renal terminal tratados con alogliptina.

Globalmente, el tratamiento con la dosis diaria recomendada de 25 mg de alogliptina mejoró el control glucémico al ser administrada tanto en monoterapia como en terapia combinada inicial o añadida. Esto se determinó por las reducciones clínicamente relevantes y estadísticamente significativas en los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y glucosa plasmática en ayunas, comparado con el control, desde el valor inicial hasta el final del estudio. Las reducciones en HbA1c fueron similares en los distintos subgrupos, incluyendo insuficiencia renal, edad, sexo e índice de masa corporal, mientras que las diferencias entre razas (por ejemplo blanca y no-blanca) fueron pequeñas. También se observaron reducciones clínicamente significativas en HbA1c frente al control con 25 mg de alogliptina, con independencia del tratamiento de base inicial. Un valor de HbA1c más elevado al inicio se asoció con una mayor reducción de HbA1c. En general, los efectos de alogliptina sobre el peso corporal y los lípidos fueron neutros.

Alogliptina como monoterapia

El tratamiento con 25 mg de alogliptina una vez al día dio lugar a mejorías estadísticamente significativas con respecto al valor inicial de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas, comparado con placebo o control, en la semana 26 (Tabla 3).

Alogliptina como terapia añadida a metformina

La adición de 25 mg de alogliptina una vez al día al tratamiento con hidrocloreuro de metformina (dosis media = 1847 mg) dio lugar a mejorías estadísticamente significativas con respecto a los valores iniciales de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas en la semana 26, en comparación con la adición de placebo (Tabla 3). Una cantidad significativamente mayor de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina (44,4%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c de $\leq 7,0\%$, frente a los que habían recibido placebo (18,3%), en la semana 26 ($p < 0,001$).

La adición de una dosis diaria de 25 mg de alogliptina al tratamiento con hidrocloreuro de metformina (dosis media = 1835 mg) dio lugar a mejorías con respecto a los valores iniciales de HbA1c en las semanas 52 y 104. En la semana 52, la reducción de la HbA1c con el tratamiento de 25 mg de alogliptina más metformina (-0,76%, tabla 4) fue similar a la obtenida con glipizida (dosis media = 5,2 mg) más hidrocloreuro de metformina (dosis media = 1824 mg, -0,73%). En la semana 104, la reducción de la HbA1c con la 25 mg de alogliptina más metformina (-0,72%, tabla 4) fue superior a la obtenida con glipizida más metformina (-0,59%). En la semana 52 la variación media con respecto a los valores iniciales de glucosa plasmática en ayunas para 25 mg de alogliptina más metformina fue significativamente mayor que para glipizida más metformina ($p < 0,001$). En la semana 104, la variación media respecto a los valores iniciales de glucosa plasmática en ayunas con el tratamiento de 25 mg de alogliptina más metformina fue de -3,2 mg/dl, frente a 5,4 mg/dl en el caso de glipizida más

metformina. Una mayor cantidad de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina y metformina (48,5%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c $\leq 7,0\%$, frente a los que habían recibido glipizida y metformina (42,8%) ($p=0,004$).

Alogliptina como terapia añadida a una sulfonilurea

La adición de 25 mg de alogliptina una vez al día al tratamiento con gliburida (dosis media = 12,2 mg) dio lugar a mejorías estadísticamente significativas con respecto a los valores iniciales de HbA1c en la semana 26, en comparación con la adición de placebo (Tabla 3). La variación media con respecto al valor inicial de glucosa plasmática en ayunas en la semana 26 con la administración de 25 mg de alogliptina mostró una reducción de 8,4 mg/dl, frente a un aumento de 2,2 mg/dl con placebo. Una cantidad significativamente mayor de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina (34,8%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c de $\leq 7,0\%$, frente a los que habían recibido placebo (18,2%), en la semana 26 ($p=0,002$).

Alogliptina como terapia añadida a una tiazolidindiona

La adición de 25 mg de alogliptina una vez al día al tratamiento con pioglitazona (dosis media = 35,0 mg, con o sin metformina o una sulfonilurea) dio lugar a mejorías estadísticamente significativas con respecto a los valores iniciales de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas en la semana 26, en comparación con la adición de placebo (Tabla 3). También se observaron reducciones clínicamente significativas en HbA1c, en comparación con el placebo, con 25 mg de alogliptina, con independencia de que los pacientes estuvieran recibiendo tratamiento concomitante con metformina o sulfonilurea. Una cantidad significativamente mayor de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina (49,2%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c de $\leq 7,0\%$, frente a los que habían recibido placebo (34,0%), en la semana 26 ($p=0,004$).

Alogliptina como terapia añadida a una tiazolidindiona con metformina

La adición de 25 mg de alogliptina una vez al día al tratamiento con 30 mg de pioglitazona y hidroclicloruro de metformina (dosis media = 1867,9 mg) dio lugar a mejorías con respecto al valor inicial de HbA1c en la semana 52, que fueron no inferiores y estadísticamente superiores a las producidas por el tratamiento con 45 mg de pioglitazona y hidroclicloruro de metformina (dosis media = 1847,6 mg, Tabla 4). Las reducciones significativas en HbA1c observadas con 25 mg de alogliptina más 30 mg de pioglitazona y metformina fueron coherentes a lo largo de todo el periodo de 52 semanas de tratamiento, en comparación con 45 mg de pioglitazona y metformina ($p<0,001$ en todos los puntos temporales). Además, la variación media con respecto al valor inicial de glucosa plasmática en ayunas en la semana 52 para la administración de 25 mg de alogliptina más 30 mg de pioglitazona y metformina fue significativamente superior a la observada con la administración de 45 mg de pioglitazona y metformina ($p<0,001$). Una cantidad significativamente mayor de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina más 30 mg de pioglitazona y metformina (33,2%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c de $\leq 7,0\%$, frente a los que habían recibido 45 mg de pioglitazona y metformina (21,3%), en la semana 52 ($p<0,001$).

Alogliptina como terapia añadida a insulina (con o sin metformina)

La adición de 25 mg de alogliptina una vez al día al tratamiento con insulina (dosis media = 56,5 UI, con o sin metformina) dio lugar a mejorías estadísticamente significativas con respecto a los valores iniciales de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas en la semana 26, en comparación con la adición de placebo (Tabla 3). Se observaron reducciones clínicamente significativas en HbA1c, en comparación con placebo, con 25 mg de alogliptina, con independencia de que los pacientes estuvieran recibiendo tratamiento concomitante con metformina. Una cantidad mayor de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina (7,8%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c de $\leq 7,0\%$, frente a los que habían recibido placebo (0,8%), en la semana 26.

Tabla 3: Variación en HbA1c (%) en la semana 26 con respecto al valor basal, en estudios controlados con placebo, con alogliptina 25 mg, (FAS, LOCF)			
Estudio	Media inicial de HbA1c (%) (DE)	Variación media respecto al inicio en HbA1c (%)[†] (EE)	Variación respecto al inicio en HbA1c corregida por placebo (%)[†] (IC bilateral del 95%)
<i>Estudio de monoterapia, controlado con placebo</i>			
Alogliptina 25 mg una vez al día (n=128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80, -0,35)
<i>Estudios de tratamientos en combinación, controlados con placebo</i>			
Alogliptina 25 mg una vez al día con metformina (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
Alogliptina 25 mg una vez al día con una sulfonilurea (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Alogliptina 25 mg una vez al día con una tiazolidindiona ± metformina o una sulfonilurea (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
Alogliptina 25 mg una vez al día con insulina ± metformina (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
FAS = conjunto de análisis completo LOCF = extrapolación de la última observación [†] Medias de mínimos cuadrados ajustadas por tratamiento previo con antihiper glucemiantes y valores basales * p<0,001 comparado con placebo o placebo + tratamiento combinado			

Tabla 4: Variación en HbA1c (%) con respecto al valor basal en estudios con control activo con alogliptina 25 mg (PPS, LOCF)			
Estudio	Media inicial de HbA1c (%) (DE)	Variación media respecto al inicio en HbA1c (%)[†] (EE)	Variación respecto al inicio en HbA1c corregida por tratamiento (%)[†] (IC unilateral)
<i>Estudios de tratamientos en combinación</i>			
Alogliptina 25 mg una vez al día con metformina frente a sulfonilurea + metformina			
Variación en la semana 52 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-infinito, 0,059)
Variación en la semana 104 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-infinito, -0,006)
Alogliptina 25 mg una vez al día con una tiazolidindiona + metformina frente a tiazolidindiona en dosis titulada + metformina			
Variación en la semana 26 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-infinito, -0,35)
Variación en la semana 52 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-infinito, -0,28)
PPS = conjunto por protocolo LOCF = extrapolación de la última observación * No inferioridad y superioridad demostradas estadísticamente [†] Medias de mínimos cuadrados ajustadas por tratamiento previo con antihiper glucemiantes y valores basales			

Pacientes con insuficiencia renal

La eficacia y la seguridad de las dosis recomendadas de alogliptina se investigaron por separado en un subgrupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal grave/nefropatía terminal, en un estudio controlado con placebo (59 pacientes tratados con alogliptina y 56 pacientes con placebo, durante 6 meses), y se encontró que eran coherentes con el perfil obtenido en pacientes con función renal normal.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

La eficacia de alogliptina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y ≥ 65 años de edad, en un análisis conjunto de cinco estudios controlados con placebo de 26 semanas de duración, fue coherente con la observada en pacientes de < 65 años de edad.

Además, el tratamiento con 25 mg de alogliptina una vez al día dio lugar a mejoras con respecto al valor basal de HbA1c en la semana 52 que fueron similares a las producidas por la administración de glipizida (dosis media = 5,4 mg). Es importante destacar que a pesar de que alogliptina y la glipizida tuvieron variaciones similares en HbA1c y glucosa plasmática en ayunas con respecto al inicio, los episodios de hipoglucemia fueron notablemente menos frecuentes en los pacientes que recibían 25 mg de alogliptina (5,4%) en comparación con los que recibieron glipizida (26,0%).

Seguridad clínica

Seguridad cardiovascular

En un análisis agrupado de los datos de 13 estudios, las incidencias globales de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal fueron comparables entre los pacientes tratados con 25 mg de alogliptina, control activo o placebo.

Además, se llevó a cabo un estudio prospectivo y aleatorizado de seguridad de resultados cardiovasculares con 5380 pacientes con alto riesgo cardiovascular subyacente para evaluar el efecto de alogliptina en comparación con el placebo (al añadirse al tratamiento de referencia) sobre las complicaciones cardiovasculares graves (MACE), incluido el tiempo hasta la primera manifestación de cualquier acontecimiento de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal en pacientes que habían experimentado recientemente (de 15 a 90 días) un episodio coronario agudo. En el momento del inicio del estudio, los pacientes tenían una media de edad de 61 años, una duración media de la diabetes de 9,2 años y una concentración media de HbA1c del 8,0%.

El estudio demostró que alogliptina no aumentó el riesgo de sufrir una MACE en comparación con el placebo [cociente de riesgos instantáneos: 0,96; intervalo de confianza unilateral del 99%: 0-1,16]. En el grupo tratado con alogliptina, el 11,3% de los pacientes experimentó una MACE frente al 11,8% de los pacientes del grupo placebo.

Tabla 5. MACE observadas en estudio de resultados cardiovasculares		
	Número de pacientes (%)	
	Alogliptina 25 mg	Placebo
	N=2701	N=2679
Criterio de valoración principal compuesto [primer acontecimiento de muerte CV, IM no mortal y ACV no mortal]	305 (11,3)	316 (11,8)
Muerte cardiovascular*	89 (3,3)	111 (4,1)
Infarto de miocardio no mortal	187 (6,9)	173 (6,5)
ACV no mortal	29 (1,1)	32 (1,2)
* De manera global, 153 sujetos (5,7%) del grupo alogliptina y 173 sujetos (6,5%) del grupo placebo murieron (mortalidad por cualquier causa)		

Hubo 703 pacientes que experimentaron un acontecimiento del criterio de valoración secundario compuesto de MACE (primer acontecimiento de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal y revascularización urgente debido a angina inestable). En el grupo alogliptina, el 12,7% (344 sujetos) experimentó un acontecimiento del criterio de valoración secundario compuesto de MACE, frente al 13,4% (359 sujetos) del grupo placebo [cociente de riesgos instantáneos = 0,95; intervalo de confianza unilateral del 99%: 0-1,14].

Hipoglucemia

En un análisis conjunto de los datos de 12 estudios, la incidencia global de episodios de hipoglucemia fue inferior en los pacientes tratados con 25 mg de alogliptina que en los tratados con 12,5 mg de alogliptina, control activo o placebo (3,6%, 4,6%, 12,9% y 6,2%, respectivamente). La mayoría de estos episodios fueron de intensidad leve a moderada. La incidencia global de episodios de hipoglucemia grave fue comparable en los pacientes tratados con 25 mg de alogliptina o 12,5 mg de alogliptina, y menor que la incidencia en los pacientes tratados con control activo o placebo (0,1%, 0,1%, 0,4% y 0,4%, respectivamente). En el estudio prospectivo, aleatorizado y controlado de resultados cardiovasculares, los episodios de hipoglucemia notificados por el investigador fueron

similares entre los pacientes tratados con placebo (6,5%) y los pacientes tratados con alogliptina (6,7%) además del tratamiento de referencia.

En un ensayo clínico de alogliptina en monoterapia, la incidencia de hipoglucemia fue similar a la observada con placebo, e inferior a la del placebo en otro ensayo clínico como tratamiento añadido a una sulfonilurea.

Se observaron mayores tasas de hipoglucemia con la terapia triple con tiazolidindiona y metformina y en combinación con insulina, tal como se ha observado con otros inhibidores de la DPP-4.

Se considera que los pacientes (≥ 65 años de edad) con diabetes mellitus tipo 2 son más susceptibles a sufrir episodios de hipoglucemia que los pacientes de < 65 años de edad. En un análisis conjunto de los datos de 12 estudios, la incidencia global de episodios de hipoglucemia fue similar en los pacientes de ≥ 65 años de edad tratados con 25 mg de alogliptina (3,8%) a la observada en pacientes de < 65 años de edad (3,6%).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Vipidia en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de alogliptina ha demostrado ser similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de alogliptina es de aproximadamente el 100%.

La administración con una comida con alto contenido en grasas no produjo ningún cambio en la exposición total ni en la exposición máxima a alogliptina. En consecuencia, Vipidia puede administrarse con o sin alimentos.

Tras la administración de dosis únicas por vía oral de hasta 800 mg en sujetos sanos, alogliptina se absorbió rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas se produjeron de 1 a 2 horas (mediana de T_{max}) después de la administración.

No se observó ninguna acumulación clínicamente relevante tras la administración de dosis múltiples en sujetos sanos ni en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

La exposición total y la exposición máxima a alogliptina aumentaron proporcionalmente con dosis únicas de 6,25 mg hasta un máximo de 100 mg de alogliptina (lo que abarca el rango de dosis terapéuticas). El coeficiente de variación inter-sujetos para el AUC de alogliptina fue pequeño (17%).

Distribución

Tras una dosis única intravenosa de 12,5 mg de alogliptina en sujetos sanos, el volumen de distribución durante la fase terminal fue de 417 l, lo que indica una buena distribución del fármaco en los tejidos.

La unión de alogliptina a proteínas plasmáticas es del 20-30%.

Biotransformación

Alogliptina no se metaboliza de forma extensiva; el 60-70% de la dosis se excreta como fármaco inalterado en la orina.

Se detectaron dos metabolitos menores tras la administración de una dosis oral de [¹⁴C] alogliptina, alogliptina N-desmetilada, M-I (< 1% del compuesto original), y alogliptina N-acetilada, M-II (< 6% del compuesto original). M-I es un metabolito activo, y un inhibidor altamente selectivo de la DPP-4 similar a alogliptina; M-II no muestra ninguna actividad inhibitoria con respecto a la DPP-4 ni a otras enzimas relacionadas con la DPP. Los datos *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 contribuyen al metabolismo limitado de alogliptina.

Los estudios *in vitro* indican que alogliptina no es inductora de CYP1A2, CYP2B6 y CYP2C9, ni inhibidora de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 en las concentraciones que se alcanzan con la dosis recomendada de 25 mg de alogliptina. Los estudios *in vitro* han demostrado que alogliptina es un inductor leve de la enzima CYP3A4, pero no ha demostrado inducir la CYP3A4 en estudios *in vivo*.

En estudios *in vitro*, alogliptina no fue inhibidora de los siguientes transportadores renales: OAT1, OAT3 ni OCT2.

Alogliptina existe predominantemente en forma de (R)-enantiómero (> 99%), y experimenta una conversión quiral a (S)-enantiómero escasa o nula *in vivo*. El (S)-enantiómero es indetectable con dosis terapéuticas.

Eliminación

Alogliptina se eliminó con una semivida terminal media ($T_{1/2}$) de aproximadamente 21 horas.

Tras la administración de una dosis oral de [¹⁴C] alogliptina, el 76% de la radioactividad total se eliminó en la orina y el 13% se recuperó en las heces.

El aclaramiento renal promedio de alogliptina (170 ml/min) fue superior a la tasa de filtración glomerular estimada promedio (aprox. 120 ml/min), lo que sugiere cierta excreción renal activa.

Dependencia del tiempo

La exposición total ($AUC_{(0-inf)}$) a alogliptina tras la administración de una dosis única fue similar a la exposición durante un intervalo de dosis ($AUC_{(0-24)}$) tras 6 días de administración una vez al día. Esto indica que no hay una dependencia del tiempo en la cinética de alogliptina tras la administración de múltiples dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se administró una dosis única de 50 mg de alogliptina a 4 grupos de pacientes con diversos grados de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina (CrCl) utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault): leve (CrCl = > 50 a ≤ 80 ml/min), moderada (CrCl = ≥ 30 a ≤ 50 ml/min), grave (CrCl = < 30 ml/min) y enfermedad renal terminal en hemodiálisis.

Se observó un aumento de aproximadamente 1,7 veces en el AUC para alogliptina en los pacientes con insuficiencia renal leve. Sin embargo, como la distribución de los valores del AUC para alogliptina en estos pacientes se encontraba dentro del mismo rango que los sujetos de control, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (ver sección 4.2).

En los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, o enfermedad renal terminal en hemodiálisis, se observó un aumento de la exposición sistémica a alogliptina de aproximadamente 2 y

4 veces, respectivamente. (Los pacientes con enfermedad renal terminal fueron sometidos a hemodiálisis inmediatamente después de la administración de alogliptina. Sobre la base de las concentraciones medias del dializado, aproximadamente el 7% del fármaco fue eliminado durante una sesión de hemodiálisis de 3 horas). Por lo tanto, para mantener exposiciones sistémicas a alogliptina similares a las observadas en pacientes con una función renal normal, se deben utilizar dosis menores de alogliptina en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, o enfermedad renal terminal que requiere diálisis (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

La exposición total a alogliptina fue aproximadamente un 10% inferior, y la exposición máxima aproximadamente un 8% inferior en los pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con los sujetos sanos de control. La magnitud de estas reducciones no se consideró clínicamente relevante. En consecuencia, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuaciones en la escala de Child-Pugh de 5 a 9). Alogliptina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9, ver sección 4.2).

Edad, sexo, raza, peso corporal

La edad (65-81 años), el sexo, la raza (blanca, negra y asiática) y el peso corporal no tuvieron ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de alogliptina. No es necesario un ajuste de la dosis (ver sección 4.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la farmacocinética de alogliptina en niños y adolescentes de < 18 años de edad. No hay datos disponibles (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicología.

El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) en los estudios de toxicidad en dosis repetidas en ratas y perros de un máximo de 26 y 39 semanas de duración, respectivamente, produjo márgenes de exposición que fueron aproximadamente 147 y 227 veces, respectivamente, la exposición en seres humanos con la dosis recomendada de 25 mg de alogliptina.

Alogliptina no resultó genotóxica en una batería estándar de estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*.

Alogliptina no resultó carcinógena en estudios de carcinogénesis de 2 años realizados en ratas y ratones. Se observó hiperplasia simple de células transicionales, de carácter mínimo a leve, en la vejiga urinaria de ratas macho con la menor dosis utilizada (27 veces la exposición en humanos), sin establecimiento de un NOEL (nivel sin efectos observados) claro.

No se observaron efectos adversos de alogliptina sobre la fertilidad, el comportamiento reproductivo ni el desarrollo embrionario temprano en ratas hasta una exposición sistémica muy superior a la exposición en humanos con la dosis recomendada. Si bien la fertilidad no se vio afectada, se observó un ligero aumento estadístico en la cantidad de espermatozoides anormales en los machos a una exposición muy superior a la exposición en humanos con la dosis recomendada.

En ratas se produce la transferencia placentaria de alogliptina.

Alogliptina no resultó teratógena en ratas ni conejos con una exposición sistémica en los NOAEL muy superior a la exposición en humanos con la dosis recomendada. Dosis mayores de alogliptina no resultaron teratógenas pero dieron lugar a toxicidad materna, y se asociaron con retraso y/o falta de osificación y una disminución en el peso corporal de los fetos.

En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, exposiciones muy superiores a la exposición en humanos con la dosis recomendada no dañaron al embrión en desarrollo ni afectaron el crecimiento y desarrollo de las crías. Dosis mayores de alogliptina disminuyeron el peso corporal de las crías y ejercieron ciertos efectos sobre el desarrollo, considerados secundarios al bajo peso corporal.

Los estudios en ratas lactantes indican que alogliptina se excreta en la leche.

No se observaron efectos relacionados con alogliptina en ratas juveniles tras la administración de dosis repetidas durante 4 y 8 semanas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Manitol
Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Película de recubrimiento

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)
Macrogol 8000

Tinta de impresión

Goma laca
Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de policlorotrifluoroetileno (PCTFE)/cloruro de polivinilo (PVC) con cubierta de lámina de aluminio para extracción por presión. Tamaños de envase de 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 o 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19 Septiembre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irlanda

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vipidia 6,25 mg comprimidos recubiertos con película

Alogliptina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 6,25 mg de alogliptina (como benzoato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos recubiertos con película
14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película

5. FORMAS Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Vipidia 6,25 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vipidia 6,25 mg comprimidos

Alogliptina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vipidia 12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Alogliptina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 12,5 mg de alogliptina (como benzoato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos recubiertos con película
14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película

5. FORMAS Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Vipidia 12,5 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vipidia 12,5 mg comprimidos

Alogliptina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vipidia 25 mg comprimidos recubiertos con película

Alogliptina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 25 mg de alogliptina (como benzoato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos recubiertos con película
14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película

5. FORMAS Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Vipidia 25 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vipidia 25 mg comprimidos

Alogliptina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

Vipidia 25 mg comprimidos recubiertos con película Vipidia 12,5 mg comprimidos recubiertos con película Vipidia 6,25 mg comprimidos recubiertos con película Alogliptina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Vipidia y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vipidia
3. Cómo tomar Vipidia
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Vipidia
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Vipidia y para qué se utiliza

Vipidia contiene el principio activo alogliptina, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados "antidiabéticos orales". Se utiliza para disminuir los niveles de azúcar en la sangre en adultos con diabetes tipo 2. A la diabetes tipo 2 se la denomina también diabetes mellitus no insulino dependiente, o DMNID.

Vipidia actúa para aumentar los niveles de insulina en el organismo después de una comida y disminuir la cantidad de azúcar en el cuerpo. Debe tomarse junto con otros medicamentos antidiabéticos, que su médico le habrá recetado, tales como sulfonilureas (por ejemplo, glipizida, tolbutamida, glibenclamida), metformina y/o tiazolidindionas (por ejemplo pioglitazona) y metformina y/o insulina.

Vipidia se toma cuando no es posible controlar adecuadamente el azúcar en sangre con dieta, ejercicio y con uno o más de estos otros medicamentos antidiabéticos. Es importante que siga tomando los demás medicamentos antidiabéticos, y que siga los consejos sobre dieta y ejercicio que le haya dado su enfermero o médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vipidia

NO tome Vipidia:

- si es alérgico a alogliptina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- si ha tenido una reacción alérgica grave a algún otro medicamento similar que tome para controlar la glucemia. Los síntomas de una reacción alérgica grave pueden incluir erupción, parches rojos elevados en la piel (urticaria), inflamación de la cara, labios, lengua y garganta, que puede provocar dificultad para respirar o tragar.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Vipidia:

- si tiene diabetes tipo 1 (su cuerpo no produce insulina).
- si tiene cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes que se produce cuando el organismo no puede metabolizar la glucosa porque no tiene suficiente insulina). Los síntomas incluyen una sed excesiva, micción frecuente, pérdida del apetito, náuseas o vómitos y pérdida rápida de peso.
- si está tomando un medicamento antidiabético denominado sulfonilurea (por ejemplo, glipizida, tolbutamida, glibenclamida) o insulina. Puede que su médico deba reducirle la dosis de sulfonilurea o insulina si usted toma cualquiera de esos medicamentos conjuntamente con Vipidia, a fin de evitar un nivel excesivamente bajo de azúcar en la sangre (hipoglucemia).
- si tiene una enfermedad renal; puede tomar este medicamento, pero es posible que su médico reduzca la dosis.
- si tiene una enfermedad hepática.
- si sufre insuficiencia cardiaca.
- si ha tenido reacciones alérgicas a otros medicamentos que toma para controlar la glucemia. Los síntomas pueden incluir una comezón general y sensación de calor, que afecta especialmente el cuero cabelludo, la boca, la garganta y las palmas de las manos y los pies (síndrome de Stevens-Johnson).
- si está tomando insulina o un medicamento antidiabético, es posible que su médico le reduzca la dosis del otro antidiabético o de insulina cuando tome cualquiera de ellos con Vipidia, a fin de evitar un bajo nivel de azúcar en sangre.
- si tiene o ha tenido una enfermedad del páncreas.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Vipidia en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la falta de datos en estos pacientes.

Toma de Vipidia con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No hay experiencia con el uso de Vipidia en mujeres embarazadas o durante el periodo de lactancia. Vipidia no debe utilizarse durante el embarazo o la lactancia, salvo que su médico considere que es claramente necesario.

Conducción y uso de máquinas

No se sabe si Vipidia afecta la capacidad para conducir y usar máquinas. La toma de Vipidia en combinación con los medicamentos denominados sulfonilureas, insulina o terapia combinada con tiazolidindiona más metformina puede provocar niveles excesivamente bajos de azúcar en la sangre (hipoglucemia), lo que podría afectar su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3. Cómo tomar Vipidia

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su médico le prescribirá Vipidia junto con uno o más medicamentos adicionales para controlar sus niveles de azúcar en la sangre. Su médico le indicará si necesita modificar la cantidad de los demás medicamentos que toma.

La dosis recomendada de Vipidia es 25 mg una vez al día.

Pacientes con enfermedad renal

Si usted sufre una enfermedad renal, su médico puede indicarle una dosis reducida. Ésta puede ser 12,5 mg o 6,25 mg una vez al día, en función de la gravedad de su enfermedad renal.

Pacientes con enfermedad hepática

Si su función hepática está leve o moderadamente reducida, la dosis recomendada de Vipidia es 25 mg una vez al día. Este medicamento no está recomendado para pacientes con función hepática gravemente reducida, debido a la falta de datos en estos pacientes.

Trague los comprimidos enteros con agua. Puede tomar este medicamento con o sin alimentos.

Si toma más Vipidia del que debe

Si toma más comprimidos de lo debido, o si otra persona o un niño toman su medicamento, póngase en contacto o acuda de inmediato al centro de urgencias más cercano. Lleve con usted este prospecto o algunos comprimidos, para que su médico sepa exactamente lo que ha tomado.

Si olvidó tomar Vipidia

Si olvidó tomar una dosis, hágalo tan pronto como lo recuerde. No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Vipidia

No deje de tomar Vipidia sin consultar primero con su médico. Sus niveles de azúcar en la sangre podrían aumentar al dejar de tomar Vipidia.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

SUSPENDA la toma de Vipidia y póngase de inmediato en contacto con un médico si advierte alguno de los siguientes **efectos adversos graves**:

De frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- **Reacción alérgica.** Los síntomas pueden incluir: erupción cutánea, urticaria, problemas para tragar o respirar, hinchazón de los labios, el rostro, la garganta o la lengua y sensación de desvanecimiento.
- **Reacción alérgica grave:** lesiones en la piel o manchas en la piel, que pueden progresar a una úlcera rodeada de anillos pálidos o eritematosos, con ampollas y/o descamación de la piel posiblemente con síntomas como picor, fiebre, sensación de malestar general, dolor en las articulaciones, problemas de visión, ardor, dolor o picor en los ojos y úlceras bucales (Síndrome de Stevens-Johnson y Eritema multiforme).
- **Dolor intenso y persistente** en el abdomen (zona del estómago) que puede extenderse hacia la espalda, así como náuseas y vómitos, ya que podría ser un signo de inflamación del páncreas (pancreatitis).

También deberá **consultar a su médico** si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- **Síntomas de bajo nivel de azúcar en la sangre** (hipoglucemia), que pueden aparecer cuando se administra Vipidia en combinación con insulina o sulfonilureas (por ejemplo, glipizida, tolbutamida, glibenclamida). *Los síntomas pueden incluir:* temblor, sudoración, ansiedad, visión borrosa, hormigueo en los labios, palidez, cambio en el estado de ánimo o sensación de confusión. Su nivel de azúcar en sangre podría caer por debajo del valor normal, pero puede aumentarlo nuevamente ingiriendo azúcar. Se recomienda que lleve consigo unos terrones de azúcar, caramelos, bizcochos o zumo de fruta azucarado.
- Síntomas similares a los de la gripe o el resfriado, como dolor de garganta, nariz congestionada o tapada
- Erupción cutánea
- Escozor en la piel
- Dolor de cabeza
- Dolor de estómago
- Diarrea
- Indigestión, acidez

De frecuencia no conocida:

- Problemas hepáticos como náuseas y vómitos, dolor de estómago, cansancio inusual o inexplicable, pérdida de apetito, orina oscura o color amarillento en la piel o en el blanco de los ojos

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Vipidia

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Vipidia

- El **principio activo** es alogliptina.

Cada comprimido de 25 mg contiene benzoato de alogliptina equivalente a 25 mg de alogliptina.

- Los **demás componentes** son: manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), macrogol 8000, goma laca y óxido de hierro negro (E172).

Cada comprimido de 12,5 mg contiene benzoato de alogliptina equivalente a 12,5 mg de alogliptina.

- Los **demás componentes** son: manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), macrogol 8000, goma laca y óxido de hierro negro (E172).

Cada comprimido de 6,25 mg contiene benzoato de alogliptina equivalente a 6,25 mg de alogliptina

- Los **demás componentes** son: manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), macrogol 8000, goma laca y óxido de hierro negro (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

- Vipidia 25 mg comprimidos recubiertos con película (comprimidos) son comprimidos recubiertos con película, de forma oval (de aproximadamente 9,1 mm de largo por 5,1 mm de ancho), biconvexos, de color rojo claro, con la inscripción “TAK” y “ALG-25” impresa en tinta gris en una de las caras.
- Vipidia 12,5 mg comprimidos recubiertos con película (comprimidos) son comprimidos recubiertos con película, de forma oval (de aproximadamente 9,1 mm de largo por 5,1 mm de ancho), biconvexos, de color amarillo, con la inscripción “TAK” y “ALG-12.5” impresa en tinta gris en una de las caras.
- Vipidia 6,25 mg comprimidos recubiertos con película (comprimidos) son comprimidos recubiertos con película, de forma oval (de aproximadamente 9,1 mm de largo por 5,1 mm de ancho), biconvexos, de color rosa claro, con la inscripción “TAK” y “ALG-6.25” impresa en tinta gris en una de las caras.

Vipidia está disponible en envases en blister con 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 o 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

Responsable de la fabricación

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien/

Luxembourg/Luxemburg

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

Lietuva

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

България

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Nederland

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

Norge

Takeda Nycomed AS
Tlf: +47 6676 3030
infororge@takeda.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS POR LOS QUE SE RECOMIENDA LA
MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE
COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPs) para Vipidia, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

Un análisis de 22 casos de eritema multiforme notificados como reacciones adversas graves para medicamentos que contienen alogliptina indicó que parece probable que exista una relación entre la reacción y alogliptina, ya que hubo 7 casos graves sin factores de confusión, y 16 de los 22 casos graves notificaron una evolución positiva tras la retirada del producto. Además, las reacciones cutáneas exfoliativas son conocidas para los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4).

Las enfermedades cutáneas exfoliativas en general, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), ya figuran en la sección 4.8 de las Fichas Técnicas de Incresync, Vipdomet y Vipidia. Sin embargo, como el eritema multiforme se diferencia en el patrón clínico y la etiología del SJS, se ha solicitado al TAC que añada "eritema multiforme" a la tabla de reacciones adversas de la sección 4.8 de la Ficha Técnica. Además, hay que actualizar el texto de hipersensibilidad en la sección 4.4.

Por lo tanto, en vista de los datos disponibles en relación con el eritema multiforme, el PRAC considera que los cambios en la información del producto se justifican. El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas hechas por el PRAC y consecuentemente con los cambios recomendados en la Ficha Técnica y el Prospecto.

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la Autorización de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para Vipidia, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento que contiene los principios activos alogliptina es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de las Autorizaciones de Comercialización.