

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película  
Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

### Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene benzoato de alogliptina equivalente a 12,5 mg de alogliptina y 850 mg de hidrocloreuro de metformina.

### Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene benzoato de alogliptina equivalente a 12,5 mg de alogliptina y 1.000 mg de hidrocloreuro de metformina.

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película (comprimido).

### Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, oblongos (de aproximadamente 21,0 mm de largo por 10,1 mm de ancho), biconvexos, de color amarillo claro, con la inscripción “12.5/850” grabada en una cara y “322M” en la cara opuesta.

### Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, oblongos (de aproximadamente 22,3 mm de largo por 10,7 mm de ancho), biconvexos, de color amarillo pálido, con la inscripción “12.5/1000” grabada en una cara y “322M” en la cara opuesta.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Vipdomet está indicado para el tratamiento de pacientes adultos a partir de los 18 años de edad con diabetes mellitus tipo 2:

- como tratamiento adicional a la dieta y al ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos que no están adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina sola, o aquellos que ya están siendo tratados con la combinación de alogliptina y metformina.
- en combinación con pioglitazona (es decir, terapia combinada triple) como tratamiento adicional a la dieta y al ejercicio en pacientes adultos que no están adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina y pioglitazona.
- en combinación con insulina (es decir, terapia combinada triple), como tratamiento adicional a la dieta y al ejercicio para mejorar el control glucémico en los pacientes cuando insulina en dosis estable y metformina sola no proporcionan un control glucémico adecuado.

## 4.2 Posología y forma de administración

### Posología

Para los distintos regímenes posológicos, Vipdomet está disponible en comprimidos recubiertos con película en concentraciones de 12,5 mg/850 mg y 12,5 mg/1.000 mg.

#### Adultos ( $\geq 18$ años de edad) con función renal normal (tasa de filtración glomerular o TFG $\geq 90$ ml/min)

La dosis debe individualizarse en función del régimen de tratamiento actual del paciente.

*En los pacientes no controlados adecuadamente con la dosis máxima tolerada de hidrocloreuro de metformina solo*, la dosis recomendada es un comprimido de 12,5 mg/850 mg o 12,5 mg/1000 mg dos veces al día, correspondiente a 25 mg de alogliptina más 1700 mg o 2000 mg de hidrocloreuro de metformina diarios, dependiendo de la dosis de hidrocloreuro de metformina que ya se esté tomando.

*En los pacientes no controlados adecuadamente con tratamiento dual con una dosis máxima tolerada de metformina y pioglitazona*, se debe mantener la dosis de pioglitazona y se administrará Vipdomet de forma concomitante; alogliptina en una dosis de 12,5 mg dos veces al día (dosis diaria total 25 mg) e hidrocloreuro de metformina en una dosis similar (850 mg o bien 1.000 mg dos veces al día) a lo que ya esté tomando.

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 más baja de la tiazolidindiona o de metformina.

*En los pacientes que cambian de comprimidos separados de alogliptina y metformina (como terapia dual o como parte de una terapia triple con insulina)*, tanto alogliptina como metformina deben administrarse en la dosis diaria total que ya estaba tomando; la dosis individual de alogliptina deberá dividirse en dos, ya que se tomará el fármaco dos veces al día, en tanto la dosis de metformina deberá permanecer sin cambios.

*Para pacientes no controlados adecuadamente con tratamiento dual combinado con insulina y la dosis máxima tolerada de metformina*, la dosis de Vipdomet debe aportar alogliptina en una dosis de 12,5 mg dos veces al día (dosis diaria total 25 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya esté tomando.

Puede considerarse una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

#### Dosis diaria máxima

No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 25 mg de alogliptina.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ 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*

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con medicamentos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

La dosis diaria máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4) antes de considerar el inicio con Vipdomet en pacientes con TFG <60 ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de Vipdomet, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

TFG ml/min	Metformina	Alogliptina*
60-89	La dosis máxima diaria es de 3.000 mg Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	No es necesario un ajuste de la dosis. La dosis diaria máxima es de 25 mg.
45-59	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	La dosis diaria máxima es de 12,5 mg
30-44	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	La dosis diaria máxima es de 12,5 mg
<30	Metformina está contraindicada.	La dosis diaria máxima es de 6,25 mg

\* El ajuste de la dosis de alogliptina se basa en un estudio farmacocinético en el que se evaluó la función renal utilizando niveles estimados de aclaramiento de creatinina (CrCl) a partir de la ecuación de Cockcroft-Gault.

#### *Insuficiencia hepática*

Vipdomet no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

#### *Población pediátrica*

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

#### Forma de administración

Vía oral.

Vipdomet debe tomarse dos veces al día debido a la farmacocinética de su componente metformina. Además, debe tomarse con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas con metformina. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua.

En caso de olvidar una dosis, debe administrársela tan pronto como el paciente lo recuerde. No debe tomar una dosis doble a la misma hora. En ese caso, debe saltarse la dosis omitida.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a algunos 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 secciones 4.4 y 4.8)
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética
- Pre-coma diabético
- Insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min)
- Afecciones agudas con el potencial de alterar la función renal, tales como:
  - deshidratación
  - infección grave
  - shock
- Patología aguda o crónica que pueda provocar hipoxia tisular (ver sección 4.4), tales como:
  - insuficiencia cardíaca o respiratoria

- infarto de miocardio reciente
- shock
- Insuficiencia hepática (ver sección 4.4)
- Intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo (ver las secciones 4.4 y 4.5)

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Generales

Vipdomet no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Vipdomet no reemplaza a la insulina en los pacientes que la requieren.

##### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave, que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la Vipdomet se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y antiinflamatorios no esteroideos o (AINE) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver secciones 4.3 y 4.5).

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar Vipdomet y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ( $< 7,35$ ), niveles de lactato plasmático aumentados ( $>5$  mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

##### Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de Vipdomet y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver secciones 4.2 y 4.5.

##### Función renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces, ver sección 4.2. La metformina está contraindicada en pacientes con TFG  $< 30$  ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal, ver sección 4.3.

La disminución de la función renal en los pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomática. Debe tenerse un cuidado especial en las situaciones en que podría deteriorarse la función renal, por ejemplo al iniciar un tratamiento antihipertensivo o diurético, o al iniciar un tratamiento con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

## Cirugía

Como Vipdomet contiene metformina, se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

## 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, 4.3 y 5.2).

## Uso con otros medicamentos antihiper glucemiantes e hipoglucemia

Se sabe que la insulina causa hipoglucemia. En consecuencia, puede considerarse una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia si se utiliza este medicamento en combinación con Vipdomet (ver sección 4.2).

Debido al aumento del riesgo de hipoglucemia en combinación con pioglitazona, puede considerarse una dosis menor de pioglitazona para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza este medicamento en combinación con Vipdomet (ver sección 4.2).

## Combinaciones no estudiadas

Vipdomet no se debe utilizar en combinación con una sulfonilurea, ya que no se ha establecido completamente la seguridad ni la eficacia de esta combinación.

## Cambio en el estado clínico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 previamente controlada

Como Vipdomet contiene metformina, se debe evaluar con celeridad a cualquier paciente en tratamiento con Vipdomet que tuviera previamente bien controlada su diabetes mellitus tipo 2, y que presente valores analíticos anormales o enfermedad clínica (especialmente una patología vaga y poco definida), con el fin de detectar evidencias de cetoacidosis o de acidosis láctica. La evaluación debe incluir cetonas y electrolitos séricos, glucemia y, si estuviera indicado, pH sanguíneo, y niveles de lactato, piruvato y metformina. Si se presenta acidosis en cualquiera de sus formas, se debe interrumpir de inmediato la administración de Vipdomet e iniciarse otras medidas correctivas apropiadas.

## 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 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 de 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 1.000 pacientes-año, respectivamente. En el estudio de resultados cardiovasculares, las tasas de pancreatitis observadas en pacientes tratados con alogliptina o placebo fueron de 3 o 2 acontecimientos respectivamente por cada 1.000 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 Vipdomet; 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, incluida 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 interrupción del tratamiento con alogliptina.

#### Penfigoide ampoloso

Se han registrado casos de penfigoide ampoloso tras la comercialización en pacientes tratados con inhibidores de DPP-4, incluida la alogliptina. En caso de sospecha de penfigoide ampoloso, deberá interrumpirse el tratamiento con alogliptina.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La administración conjunta de 100 mg de alogliptina una vez al día y 1.000 mg de hidrocloreto de metformina dos veces al día durante 6 días en sujetos sanos no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de alogliptina ni de metformina.

No se han llevado a cabo estudios específicos farmacocinéticos de interacción farmacológica con Vipdomet. La sección siguiente detalla las interacciones observadas con los componentes individuales de Vipdomet (alogliptina/metformina), según lo notificado en sus respectivas fichas técnicas.

#### Interacciones con metformina

##### Uso concomitante no recomendado

##### *Alcohol*

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

##### *Medios de contraste yodados*

La administración de Vipdomet se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver secciones 4.2 y 4.4.

##### *Medicamentos catiónicos*

Las sustancias catiónicas que se eliminan por secreción tubular renal (por ejemplo, cimetidina) pueden interactuar con metformina compitiendo por sistemas comunes de transporte renal tubular. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales mostró que la cimetidina (400 mg dos veces al día) aumentaba la exposición sistémica a metformina (área bajo la curva, AUC) en un 50% y la  $C_{max}$  en un 81%. Por tanto, cuando se administren conjuntamente medicamentos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal, debe considerarse una estrecha vigilancia del control glucémico, un ajuste de la dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético.

##### Combinaciones que requieren precauciones de uso

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los antiinflamatorios no esteroideos o AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los

diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

#### *Medicamentos con actividad hiperglucémica intrínseca*

Los glucocorticoides (administrados por vías sistémicas y locales), los agonistas beta-2 y los diuréticos (ver también la sección 4.4) tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y deben realizarse controles más frecuentes de la glucemia, especialmente al inicio del tratamiento con dichos medicamentos. Si es necesario, debe ajustarse la dosis de Vipdomet durante el tratamiento con el otro medicamento, y al suspenderlo.

#### *Inhibidores de la ECA*

Los inhibidores de la ECA pueden reducir los niveles de glucemia. Si es necesario, debe ajustarse la dosis de Vipdomet durante el tratamiento con el otro medicamento, y al suspenderlo.

#### 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 principio activo 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 la razón normalizada internacional (RNI) al administrarla en forma concomitante con warfarina.

#### Combinación de alogliptina 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 Vipdomet en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratas preñadas con alogliptina más metformina como tratamiento combinado han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3) con aproximadamente 5-20 veces (para metformina y alogliptina respectivamente) la exposición en humanos con la dosis recomendada.

Vipdomet no debe utilizarse durante el embarazo.

### Riesgos relacionados con alogliptina

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).

### Riesgos relacionados con metformina

Los datos limitados relativos al uso de metformina en mujeres embarazadas no sugieren un aumento del riesgo de anomalías congénitas. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción con dosis clínicamente relevantes (ver sección 5.3).

### Lactancia

No se han llevado a cabo estudios en animales lactantes con la combinación de principios activos de Vipdomet. En estudios realizados con los principios activos de forma individual, tanto alogliptina como metformina fueron excretadas en la leche de ratas lactantes. Se desconoce si alogliptina se excreta en la leche materna. Metformina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante.

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

### Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de Vipdomet sobre la fertilidad en seres humanos. En los estudios en animales realizados con alogliptina o con metformina 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 Vipdomet sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se debe alertar a los pacientes con respecto al riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando se utiliza en combinación con insulina o pioglitazona.

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

La pancreatitis aguda es una reacción adversa grave y se atribuye al componente de alogliptina de Vipdomet (Ver sección 4.4). Las reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluye el síndrome de Stevens-Johnson, las reacciones anafilácticas y los angioedema, son graves y se atribuyen al componente de alogliptina de Vipdomet (ver sección 4.4). La acidosis láctica es una reacción adversa grave que puede producirse con muy poca frecuencia ( $<1/10.000$ ) y que se atribuye al componente de metformina de Vipdomet (ver sección 4.4). Otras reacciones pueden producirse de forma frecuente (de  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), como las infecciones del tracto respiratorio superior, la nasofaringitis, la jaqueca, la gastroenteritis, el dolor abdominal, la diarrea, los vómitos, la gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, prurito, erupción e hipoglucemia (ver sección 4.4). Estas se atribuyen a Vipdomet.

Los estudios clínicos realizados para respaldar la eficacia y la seguridad de Vipdomet involucraron la administración conjunta de alogliptina y metformina pero en comprimidos separados. Sin embargo, los resultados de los estudios de bioequivalencia han demostrado que los comprimidos recubiertos con película de Vipdomet son bioequivalentes a las dosis correspondientes de alogliptina y metformina administradas conjuntamente en comprimidos separados.

La información proporcionada se basa en un total de 7.150 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, incluyendo a 4.201 pacientes tratados con alogliptina y metformina, que participaron en 7 estudios clínicos de fase 3, doble ciego, controlados con placebo o con control activo. Estos estudios evaluaron los efectos de la administración conjunta de alogliptina y metformina sobre el control glucémico y su seguridad como terapia combinada inicial, como terapia dual en pacientes tratados inicialmente con metformina sola, y como terapia añadida a una tiazolidindiona o insulina.

### 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  $<1/1.000$ ); muy raros ( $<1/10.000$ ) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1: Reacciones adversas**

Clasificación por órgano o sistema Reacción adversa	Frecuencia de las reacciones adversas		
	Alogliptina	Metformina	Vipdomet
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
infecciones del tracto respiratorio superior	frecuente		frecuente
nasofaringitis	frecuente		frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			
hipersensibilidad	no conocida		
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
acidosis láctica		muy rara	
deficiencia de vitamina B <sub>12</sub>		muy rara	
hipoglucemia	frecuente		frecuente
<b>Trastornos del sistema nervios</b>			
cefalea	frecuente		frecuente
sabor metálico		frecuente	

Clasificación por órgano o sistema Reacción adversa	Frecuencia de las reacciones adversas		
	Alogliptina	Metformina	Vipdomet
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
gastroenteritis			frecuente
dolor abdominal	frecuente	muy frecuente	frecuente
diarrea	frecuente	muy frecuente	frecuente
vómitos		muy frecuente	frecuente
gastritis			frecuente
enfermedad por reflujo gastroesofágico	frecuente		frecuente
pérdida del apetito		muy frecuente	
náuseas		muy frecuente	
pancreatitis aguda	no conocida		
<b>Trastornos hepato biliares</b>			
hepatitis		muy raros	
anomalías en las pruebas de función hepática		muy raros	
disfunción hepática incluida insuficiencia hepática	no conocida		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
prurito	frecuente	muy rara	frecuente
erupción	frecuente		frecuente
eritema		muy rara	
enfermedades cutáneas exfoliativas, incluido síndrome de Stevens-Johnson	no conocida		
eritema multiforme	no conocida		
angioedema	no conocida		
urticaria	no conocida	muy rara	
penfigoide ampoloso	no conocida		
<b>Trastornos urinarios y renales</b>			
nefritis intersticial	no conocida		

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acidosis láctica: 0,03 casos/1.000 pacientes-año (ver sección 4.4).

El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en la absorción de vitamina B<sub>12</sub>, y por lo general parece carecer de importancia clínica. Sin embargo, en casos muy raros puede dar lugar a una deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> clínicamente significativa (por ejemplo, anemia megaloblástica).

Los síntomas gastrointestinales se presentan más frecuentemente al inicio del tratamiento, y en la mayoría de los casos se resuelven espontáneamente. Esto puede evitarse tomando metformina en 2 dosis diarias durante o después de las comidas.

Se han notificado casos aislados de hepatitis o anomalías en las pruebas de función hepática, que se resuelven al suspender la administración de metformina.

#### 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

## **4.9 Sobredosis**

No hay datos disponibles con respecto a sobredosis de Vipdomet.

## Alogliptina

Las mayores dosis 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 total recomendada de 25 mg de alogliptina, respectivamente).

## Metformina

Una sobredosis elevada de metformina o riesgos concomitantes pueden provocar acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica, y debe tratarse en el hospital.

## 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 para eliminar alogliptina ante una sobredosis. Se desconoce si alogliptina se elimina por diálisis peritoneal.

El método más efectivo para eliminar lactato y metformina es la hemodiálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos utilizados en diabetes; combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.

Código ATC: A10BD13.

### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Vipdomet combina dos medicamentos antihiperoglucemiantes con mecanismos complementarios y diferenciados de acción para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: alogliptina, un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa4 (DPP4), y metformina, miembro de la clase de las biguanidas.

#### Alogliptina

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.

#### Metformina

Metformina es una biguanida con efectos antihiperoglucemiantes, que disminuye la glucosa plasmática tanto basal como postprandial. No estimula la secreción de insulina, y en consecuencia no provoca hipoglucemia.

Metformina puede actuar a través de 3 mecanismos:

- por reducción de la producción de glucosa hepática, al inhibir la gluconeogénesis y la glucogenólisis.
- en el músculo, al aumentar moderadamente la sensibilidad a la insulina, lo que mejora la captación y la utilización de glucosa periférica.
- retrasando la absorción intestinal de glucosa.

Metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular actuando sobre la enzima glucógeno sintasa. También aumenta la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores de membrana de la glucosa (GLUT-1 y GLUT-4).

En humanos, con independencia de su acción sobre la glucemia, metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha demostrado con dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados a medio o largo plazo; metformina reduce el colesterol total, el colesterol LDL y los niveles de triglicéridos.

### Eficacia clínica

Los estudios clínicos realizados para respaldar la eficacia de Vipdomet involucraron la administración conjunta de alogliptina y metformina en forma de comprimidos separados. Sin embargo, los resultados de los estudios de bioequivalencia han demostrado que los comprimidos recubiertos con película de Vipdomet son bioequivalentes a las dosis correspondientes de alogliptina y metformina administradas conjuntamente en forma de comprimidos separados.

Se ha estudiado la administración conjunta de alogliptina y metformina como terapia dual en pacientes inicialmente tratados con metformina sola, y como terapia añadida a una tiazolidindiona o insulina.

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 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 7.151 con diabetes mellitus tipo 2, incluyendo a 4.202- pacientes tratados con alogliptina y metformina, participaron en 7 estudios clínicos de fase 3, doble ciego y controlados con placebo o con control activo, realizados para evaluar los efectos de la administración conjunta de alogliptina y metformina sobre el control glucémico, y su seguridad. En estos estudios, 696 pacientes tratados con alogliptina/metformina tenían  $\geq 65$  años de edad.

Globalmente, el tratamiento con la dosis diaria total recomendada de 25 mg de alogliptina en combinación con metformina mejoró el control glucémico. 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, incluidos insuficiencia renal, edad, sexo e índice de masa corporal, en tanto las diferencias entre razas (por ejemplo blancos y no blancos) fueron pequeñas. También se observaron reducciones clínicamente significativas en HbA1c frente al control, con independencia del tratamiento de base al inicio. 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 terapia añadida a metformina

La adición de 25 mg de alogliptina una vez al día al tratamiento con hidrocóloruro de metformina (dosis media = 1.847 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 2). 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 hidrocóloruro de metformina (dosis media = 1.835 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 3) fue similar a la obtenida con glipizida (dosis media = 5,2 mg) más hidrocóloruro de metformina (dosis media = 1.824 mg, -0,73%). En la semana 104, la reducción de la HbA1c con 25 mg de alogliptina más metformina (-0,72%, tabla 6) 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%) ( $p = 0,004$ ).

La administración conjunta de 12,5 mg de alogliptina y 1.000 mg de hidrocóloruro de metformina dos veces al día dio lugar a mejorías estadísticamente significativas con respecto a los valores iniciales de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas en la semana 26, frente a los tratamientos con 12,5 mg de alogliptina dos veces al día sola o bien 1000 mg de hidrocóloruro de metformina dos veces al día solo. Una cantidad significativamente mayor de pacientes que habían recibido 12,5 mg de alogliptina y 1000 mg de hidrocóloruro de metformina dos veces al día (59,5%) alcanzaron los niveles objetivo de HbA1c de  $< 7,0\%$ , frente a los que habían recibido 12,5 mg de alogliptina dos veces al día sola (20,2%,  $p < 0,001$ ) o bien 1.000 mg de hidrocóloruro de metformina dos veces al día solo (34,3%,  $p < 0,001$ ), en la semana 26.

#### Alogliptina como terapia añadida a metformina con 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 2). También 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 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 ( $p = 0,004$ ).

La adición de 25 mg de alogliptina una vez al día al tratamiento con 30 mg de pioglitazona en combinación con hidrocóloruro 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 en combinación con hidrocloreuro de metformina (dosis media = 1847,6 mg, Tabla 6). 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, frente a 45 mg de pioglitazona y metformina ( $p < 0,001$  en todos los puntos temporales). Además, la variación media con respecto al valor inicial de GPA en la semana 52 con la administración de 25 mg de alogliptina más 30 mg de pioglitazona y metformina fue significativamente superior a la observada tras 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 metformina con insulina

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 GPA en la semana 26, en comparación con la adición de placebo (Tabla 2). 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.

<b>Tabla 2: Variación en HbA1c (%) en la semana 26 con respecto al valor basal en estudios controlados con placebo con alogliptina 25 mg (FAS, LOCF)</b>			
<b>Estudio</b>	<b>Media inicial de HbA1c (%) (DE)</b>	<b>Variación media respecto al inicio en HbA1c (%)<sup>†</sup> (EE)</b>	<b>Variación respecto al inicio en HbA1c corregida por placebo (%)<sup>†</sup> (IC bilateral del 95%)</b>
<i>Estudios de terapias añadidas 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 <sup>†</sup> Medias de mínimos cuadrados ajustadas por tratamiento previo con antihiper glucemiantes y valores basales * $p < 0,001$ comparado con placebo o placebo + tratamiento combinado			

<b>Tabla 3: Variación en HbA1c (%) con respecto al valor basal en estudios con control activo con alogliptina 25 mg (PPS, LOCF)</b>			
<b>Estudio</b>	<b>Media inicial de HbA1c (%) (DE)</b>	<b>Variación media respecto al inicio en HbA1c (%)<sup>†</sup> (EE)</b>	<b>Variación respecto al inicio en HbA1c corregida por tratamiento (%)<sup>†</sup> (IC unilateral)</b>
<i>Estudios de terapias añadidas en combinación</i>			
Alogliptina 25 mg una vez al día con metformina frente a una 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 una tiazolidindiona en dosis ajustada + 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 <sup>†</sup> Medias de mínimos cuadrados ajustadas por tratamiento previo con antihiper glucemiantes y valores basales			

#### Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años de edad)

Se revisó la eficacia y la seguridad de las dosis recomendadas de alogliptina y metformina en un subgrupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y  $\geq 65$  años de edad, y se encontró que eran consistentes con el perfil obtenido en pacientes de  $< 65$  años de edad.

#### 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 5.380 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 entre 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.

<b>Tabla 4. MACE observadas en estudio de resultados cardiovasculares</b>		
	<b>Número de pacientes (%)</b>	
	<b>Alogliptina 25 mg</b>	<b>Placebo</b>
	N=2701	N=2679
<b>Criterio de valoración principal compuesto [primer acontecimiento de entre muerte CV, IM no mortal y ACV no mortal]</b>	<b>305 (11,3)</b>	<b>316 (11,8)</b>
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)
<u>* De manera global, 153 sujetos (5,7%) del grupo alogliptina y 173 sujetos (6,5%) del grupo placebo murieron (mortalidad por cualquier causa)</u>		

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 estudio clínico como tratamiento añadido a una sulfonilurea.

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

Se considera que los pacientes ( $\geq 65$  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 en los pacientes de  $\geq 65$  años de edad tratados con 25 mg de alogliptina (3,8%) fue similar a la observada en pacientes de  $< 65$  años de edad (3,6%).

## Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Vipdomet en los diferentes 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**

Los resultados de los estudios de bioequivalencia en sujetos sanos demostraron que los comprimidos recubiertos con película de Vipdomet son bioequivalentes a las dosis correspondientes de alogliptina y metformina administradas conjuntamente pero en forma de comprimidos separados.

La administración conjunta de 100 mg de alogliptina una vez al día y 1.000 mg de hidrocloreuro de metformina dos veces al día durante 6 días en sujetos sanos no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de alogliptina ni de metformina.

La administración de Vipdomet con alimentos no dio lugar a ninguna variación en la exposición total (AUC) a alogliptina o metformina. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas máximas de alogliptina y metformina disminuyeron en un 13% y un 28%, respectivamente, al administrar Vipdomet con alimentos. No se observó ningún cambio en el tiempo hasta la concentración plasmática máxima ( $T_{max}$ ) para alogliptina, pero se produjo un retraso en  $T_{max}$  de 1,5 horas para metformina. No es de esperar que estos cambios sean clínicamente significativos (ver más adelante).

Vipdomet debe tomarse dos veces al día debido a la farmacocinética de su componente metformina. Además, debe tomarse con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas con metformina (ver sección 4.2)

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

La sección siguiente detalla las propiedades farmacocinéticas de los componentes individuales de Vipdomet (alogliptina/metformina), según lo consignado en sus respectivas fichas técnicas.

### Alogliptina

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 la exposición máxima a alogliptina. En consecuencia, alogliptina 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; 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 4.17 l, lo que indica una buena distribución del principio activo 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 en forma de principio activo inalterado en la orina.

Se detectaron dos metabolitos menores tras la administración de una dosis oral de [<sup>14</sup>C] 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 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 [<sup>14</sup>C] alogliptina, 76% de la radioactividad total se eliminó en la orina y 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 ( $AUC_{(0-\infty)}$ ) 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 (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 de alogliptina 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 de dializado, aproximadamente el 7% del principio activo 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 párrafos precedentes y la 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 de control. La magnitud de estas reducciones no se consideró clínicamente relevante. En consecuencia, no es necesario ajustar la dosis de alogliptina 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).

#### *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 y párrafos precedentes).

### Metformina

#### Absorción

Tras una dosis oral de metformina, la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) se alcanza en aproximadamente 2,5 horas ( $T_{max}$ ). La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de hidrocloreto de metformina de 500 mg o 850 mg es de aproximadamente 50-60% en sujetos sanos. Tras una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en heces fue del 20-30%.

Después de la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se asume que la farmacocinética de la absorción de metformina es de tipo no lineal.

En las dosis y pautas posológicas recomendadas para metformina, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan en 24 a 48 horas, y por lo general son menores a 1 microgramo/ml. En estudios clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos ( $C_{max}$ ) de metformina no superaron los 4 microgramos/ml, incluso con las dosis máximas.

Los alimentos reducen la magnitud y retrasan ligeramente la absorción de metformina. Tras la administración oral de un comprimido de hidrocloreto de metformina de 850 mg, la concentración plasmática máxima fue un 40% menor, el AUC disminuyó en un 25% y el tiempo hasta la concentración plasmática máxima ( $T_{max}$ ) se prolongó 35 minutos. Se desconoce la relevancia clínica de estos datos.

#### Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. Metformina se distribuye en los eritrocitos. La concentración sanguínea máxima es inferior a la concentración plasmática máxima, y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos representan muy probablemente un compartimento secundario de distribución. La media del volumen de distribución ( $V_d$ ) varió entre 63 y 2.76 l.

### Biotransformación

Metformina se excreta inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en seres humanos.

### Eliminación

El aclaramiento renal de metformina es >400 ml/min, lo que indica que metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas.

Cuando la función renal está afectada, el aclaramiento renal se reduce en proporción al de la creatinina, y en consecuencia se prolonga la semivida de eliminación, lo que provoca un aumento de los niveles plasmáticos de metformina.

### Vipdomet

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal*

Debido a su componente de metformina, Vipdomet no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave ni enfermedad renal terminal que requiere diálisis (ver sección 4.2).

##### *Insuficiencia hepática*

Vipdomet no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

El tratamiento concomitante con alogliptina y metformina no produjo nuevas toxicidades, ni se observaron efectos sobre la toxicocinética de ninguno de los compuestos.

En ratas no se produjeron anomalías fetales relacionadas con el tratamiento tras la administración concomitante en márgenes de exposición de aproximadamente 28 a 29 veces para alogliptina y de 2 a 2,5-veces para metformina a la dosis máxima recomendada en humanos de 25 mg/día y 2.000 mg/día, respectivamente. La combinación reveló un potencial teratógeno en un pequeño número de fetos (microftalmia, pequeña protrusión ocular y paladar hendido) con dosis más elevadas de metformina (márgenes de exposición de aproximadamente 20 veces y 5 a 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos para alogliptina y metformina, respectivamente).

Los datos siguientes son resultados de estudios llevados a cabo con alogliptina o metformina de forma individual.

### Alogliptina

Los datos de los estudios preclínicos 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 diaria total 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 teratogena 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 teratogénicas 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 materna.

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

### Metformina

Los datos de los estudios preclínicos para metformina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Manitol  
Celulosa microcristalina  
Povidona K30  
Crospovidona tipo A  
Estearato de magnesio

#### Película de recubrimiento

Hipromelosa  
Talco  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 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, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 o envases múltiples de 196 (2 envases de 98) 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  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dinamarca

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/843/001-026

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

Fecha de la primera autorización: 19/09/2013  
Fecha de la última renovación: 24/mayo/2018

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

03/2021

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

### **PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

### **CONDICIONES DE FINANCIACIÓN, REEMBOLSO Y PRECIO**

Financiado por el Sistema Nacional de Salud  
Aportación reducida

Producto	Código Nacional	PVL(€)	PVP(€)	PVP IVA(€)
Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película, 56 comprimidos	701205.4	31,36	47,07	48,96
Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película, 112 comprimidos	701206.1	62,72	94,15	97,91
Vipdomet 12,5 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película, 56 comprimidos	701208.5	31,36	47,07	48,96
Vipdomet 12,5 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película, 112 comprimidos	701207.8	62,72	94,15	97,91

Ficha técnica promocional. Marzo 2021.

20210323c