

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vipidia 6,25 mg comprimidos recubiertos con película

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

Vipidia 12,5 mg comprimidos recubiertos con película

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

Vipidia 25 mg comprimidos recubiertos con película

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).

Vipidia 6,25 mg comprimidos recubiertos con película

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 12,5 mg comprimidos recubiertos con película

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 25 mg comprimidos recubiertos con película

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 debe 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, se puede considerar 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, se puede considerar una dosis menor de la tiazolidindiona o de metformina.

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 debe 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 o $\text{CrCl} > 50$ a ≤ 80 ml/min), no es necesario un ajuste de la dosis de alogliptina (ver sección 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal moderada ($\text{CrCl} \geq 30$ 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 ($\text{CrCl} < 30$ 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 alogliptina en niños y adolescentes de < 18 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica. Alogliptina no se debe utilizar en la población pediátrica debido a la falta de eficacia. Consulte la sección 5.1.

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 estudios 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 1.000 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 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 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.

Penfigoide ampolloso

Se han registrado casos de penfigoide ampolloso tras la comercialización en pacientes tratados con inhibidores de DPP-4, incluida la alogliptina. En caso de sospecha de penfigoide ampolloso, se debe interrumpir el tratamiento con alogliptina.

Vipidia contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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 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 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 9.405 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, incluyendo a 3.750 pacientes tratados con 25 mg de alogliptina y 2.476 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 5.380 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y un episodio reciente de síndrome coronario agudo, de los cuales 2.701 fueron aleatorizados al tratamiento con alogliptina, mientras que los 2.679 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 órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ 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).

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 5.659 pacientes.

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Frecuencia de las reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	

infecciones del tracto respiratorio superior nasofaringitis	frecuente frecuente
Trastornos del sistema inmunológico hipersensibilidad	no conocida
Trastornos del metabolismo y la nutrición hipoglucemia	frecuente
Trastornos del sistema nervioso cefalea	frecuente
Trastornos gastrointestinales dolor abdominal enfermedad por reflujo gastroesofágico diarrea pancreatitis aguda	frecuente frecuente frecuente no conocida
Trastornos hepato biliares disfunción hepática, incluida la insuficiencia hepática	no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo prurito erupción enfermedades cutáneas exfoliativas, incluido síndrome de Stevens-Johnson eritema multiforme angioedema urticaria penfigoide ampollosa	frecuente frecuente no conocida no conocida no conocida no conocida no conocida
Trastornos urinarios y renales nefritis intersticial	no conocida

Población pediátrica

En un ensayo clínico realizado con alogliptina en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 2, con edades comprendidas entre 10 y 17 años de edad, el perfil de las reacciones adversas fue comparable al observado en los pacientes adultos.

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 [Apéndice 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, se deben emplear 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 posprandial 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 posprandial y glucagón posprandial, a la vez que se aumentaron significativamente los niveles de GLP-1 activo posprandial 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 posprandial con respecto al valor inicial, en comparación con el placebo.

Un total de 14.779 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, incluyendo 6.448 pacientes tratados con 25 mg de alogliptina y 2.476 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, 2.257 pacientes tratados con alogliptina tenían ≥ 65 años de edad, y 386 pacientes tratados con alogliptina tenían ≥ 75 años de edad. Estos estudios incluyeron 5.744 pacientes con insuficiencia renal leve, 1.290 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 2).

Alogliptina como terapia añadida a metformina

La adición de 25 mg de alogliptina una vez al día al tratamiento con metformina hidrocloreuro (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 metformina hidrocloreuro (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 3) fue similar a la obtenida con glipizida (dosis media = 5,2 mg) más metformina hidrocloreuro (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 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 2). 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 2). 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 metformina hidrocloreuro (dosis media = 1.867,9 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 metformina hidrocloreuro (dosis media = 1.847,6 mg, Tabla 3). 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 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.

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)			
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 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)
<p>FAS = conjunto de análisis completo LOCF = extrapolación de la última observación † Medias de mínimos cuadrados ajustadas por tratamiento previo con antihiperglucemiantes y valores basales * p < 0,001 comparado con placebo o placebo + tratamiento combinado</p>			

Tabla 3 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 terapias añadidas 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)
<p>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 antihiperglucemiantes y valores basales</p>			

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 mejorías 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 de edad, una duración media de la diabetes de 9,2 años de edad 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 4. MACE observadas en estudio de resultados cardiovasculares		
	Número de pacientes (%)	
	Alogliptina 25 mg	Placebo
	N = 2701	N = 2679
Variable principal compuesta [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 de la variable secundaria compuesta 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 de la variable secundaria compuesta 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 estudio 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 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

Se llevó a cabo un estudio controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego e internacional (6 países, 37 centros) en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad) con diabetes mellitus tipo 2, que presentaban un control glucémico insuficiente, a pesar de la dieta y el ejercicio con o sin tratamiento de base con insulina y/o metformina. En total, se aleatorizaron 151 pacientes (de ellos, 27 no contaban con un tratamiento de base y 124 contaban con un tratamiento con insulina y/o metformina) en relación 1:1, que recibieron un tratamiento con alogliptina 25 mg (n = 75) o placebo (n = 76) una vez al día. No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el tratamiento con alogliptina 25 mg y el tratamiento con placebo en lo que respecta a la variable principal de variación de HbA1c a la semana 26 respecto al valor basal en los sujetos del conjunto de análisis completo o el conjunto por protocolo, el análisis de sensibilidad del conjunto de análisis completo o cualquier subgrupo, incluidos los pacientes sin tratamiento antidiabético de base y los pacientes con tratamiento de base con insulina y/o metformina. Se observaron resultados similares para las variables secundarias de variación de HbA1c con respecto al valor basal a las semanas 12, 18, 39 y 52 entre los sujetos del conjunto de análisis completo y los del análisis por protocolo.

Los resultados de este estudio se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Variación de HbA1c con respecto al valor basal a la semana 26 en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad) con diabetes mellitus tipo 2 tratados con alogliptina 25 mg o placebo una vez al día		
Grupo de tratamiento	HbA1c (%)*	Diferencia en HbA1c (%), alogliptina frente a placebo*
alogliptina 25 mg	0,091 \pm 0,288 (n = 54)	0,102 [-0,627, 0,831]

Placebo	-0,011 ± 0,281 (n = 56)	
* Media de mínimos cuadrados ± EE [] muestra un intervalo de confianza bilateral del 95% EE = Error Estándar		

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 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 como principio activo inalterado en la orina.

Se detectaron dos metabolitos menores tras la administración de una dosis oral de [^{14}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 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 [^{14}C] 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 ($\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$) a alogliptina tras la administración de una dosis única fue similar a la exposición durante un intervalo de dosis ($\text{AUC}_{(0-24)}$) 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 ($\text{CrCl} = > 50$ a ≤ 80 ml/min), moderada ($\text{CrCl} = \geq 30$ a ≤ 50 ml/min), grave ($\text{CrCl} = < 30$ 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 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 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

Se evaluó la farmacocinética de alogliptina tras la administración por vía oral de dosis de alogliptina benzoato en niños con diabetes mellitus tipo 2 de entre 10 y 17 años de edad. Según el análisis farmacocinético de la población, el promedio de exposición pediátrica fue ligeramente inferior, es decir, menos de un 25 % de diferencia con AUC_t y C_{max} de la exposición adulta tras la administración de varias dosis diarias de 25 mg (ver sección 4.2). El rango de peso corporal se situaba entre 54,5 kg a 195 kg en niños y entre 71,7 kg y 130 kg en adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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 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 de edad 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)
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

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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

medinfoEMA@takeda.com

Representante Local

Laboratorios Menarini, S.A.

Alfons XII, 587 – E 08918 Badalona (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/844/001-030

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

Fecha de la primera autorización: 19/septiembre/2013

Fecha de última renovación: 24/mayo/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2023

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

11. PRESENTACIÓN Y PVP_{IVA}

Vipidia 6,25 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos, PVP_{IVA}: 11,19 €

Vipidia 12,5 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos, PVP_{IVA}: 22,39 €

Vipidia 25 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos, PVP_{IVA}: 44,76 €

12. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida.

FECHA DE ELABORACIÓN DEL DOCUMENTO: Julio de 2023.